

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Adport 0,5 mg, capsules, hard
Adport 0,75 mg, capsules, hard
Adport 1 mg, capsules, hard
Adport 2 mg, capsules, hard
Adport 5 mg, capsules, hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 0,5 mg tacrolimus (als tacrolimus monohydraat).

Hulpstof met bekend effect:

Elke harde capsule bevat 46,1 mg lactose (als monohydraat).

Elke harde capsule bevat 0,75 mg tacrolimus (als tacrolimus monohydraat).

Hulpstof met bekend effect:

Elke harde capsule bevat 69,1 mg lactose (als monohydraat).

Elke capsule bevat 1 mg tacrolimus (als tacrolimus monohydraat).

Hulpstof met bekend effect:

Elke harde capsule bevat 45,0 mg lactose (als monohydraat).

Elke capsule bevat 2 mg tacrolimus (als tacrolimus monohydraat).

Hulpstof met bekend effect:

Elke harde capsule bevat 90,0 mg lactose (als monohydraat).

Elke capsule bevat 5 mg tacrolimus (als tacrolimus monohydraat).

Hulpstof met bekend effect:

Elke harde capsule bevat 225,1 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard

0,5 mg harde capsules

Ondoorzichtige, wit en ivoor gekleurde harde gelatine capsule. De capsules bevatten een wit tot gebroken witte poeder (lengte: 14,5 mm).

0,75 mg harde capsules

Ondoorzichtige, lichtgroene gekleurde harde gelatine capsule met de opdruk 0,75 mg in zwart op de kap. De capsules bevatten een wit tot gebroken wit poeder (lengte 14,5 mm)

1 mg harde capsules

Ondoorzichtige, wit en licht bruin gekleurde harde gelatine capsule. De capsules bevatten een wit tot gebroken witte poeder (lengte: 14,5 mm).

2 mg harde capsules

Ondoorzichtige, donkergroene harde gelatine capsule met de opdruk 2 mg in zwart op de kap. De capsules bevatten een wit tot gebroken wit poeder (lengte 14,5 mm)

5 mg harde capsules

Ondoorzichtige, wit en oranje gekleurde harde gelatine capsule. De capsules bevatten een wit tot gebroken witte poeder (lengte: 15,8 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe van transplantaat afstoting bij allogene lever, nier of hart transplantaat ontvangers. Behandeling van afstoting van allogene transplantaten die eerder zonder succes met andere immunosuppressieve geneesmiddelen werd behandeld.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met tacrolimus vereist nauwkeurige controles door ervaren en adequaat toegeruste medewerkers. Het geneesmiddel en eventuele wijzigingen in de immunosuppressieve therapie dienen alleen te worden voorgeschreven door artsen met ervaring in immunosuppressieve therapie en behandeling van transplantatiepatiënten.

Onbedoelde, ongewilde of zonder toezicht uitgevoerde verwisseling van formuleringen van tacrolimus met directe of verlengde afgifte is onveilig. Dit kan leiden tot transplantaatafstoting of verhoogde incidentie van bijwerkingen, waaronder onvoldoende of overmatige immunosuppressie, als gevolg van klinisch relevante verschillen in de systemische blootstelling aan tacrolimus. Patiënten dienen te blijven op dezelfde formulering van tacrolimus met het daarmee overeenkomende dagelijkse doseringsregime; wijzigingen in de formulering of het regime dienen uitsluitend plaats te vinden onder scherp toezicht van een transplantatiespecialist (zie rubriek 4.4 en 4.8). Na overschakeling op een alternatieve formulering moet een therapeutische geneesmiddelenmonitoring worden uitgevoerd en dosisaanpassingen worden gedaan om te garanderen dat dezelfde systemische blootstelling van tacrolimus behouden blijft.

De additionele sterktes 0,75 mg en 2 mg zijn beschikbaar om accurate dosisaanpassingen mogelijk te maken.

Algemene overwegingen

Onderstaande aanbevolen aanvangsdoseringen dienen uitsluitend als richtlijn te worden beschouwd. De dosering van tacrolimus dient primair te worden gebaseerd op klinische tekenen van afstoting en verdraagbaarheid van de individuele patiënt, waarbij tacrolimus bloedconcentraties mede in ogenschouw dienen te worden genomen (zie hieronder voor aanbevolen volbloed dalconcentraties). Mochten zich klinische tekenen van afstoting voordoen dan dient een aanpassing van het immunosuppressieve regime te worden overwogen.

Tacrolimus kan intraveneus of oraal worden toegediend. In het algemeen kan met orale toediening van tacrolimus worden begonnen; indien noodzakelijk, via een intranasale maagsonde na de inhoud van de capsules in water te hebben gesuspendeerd.

Tacrolimus wordt in de initiële postoperatieve fase doorgaans in combinatie met andere immunosuppressiva toegediend. De tacrolimus dosis kan afhankelijk van het gekozen immunosuppressieve regime variëren.

Wijze van toediening

Aanbevolen wordt de dagelijkse dosis, verdeeld over twee giften (bijvoorbeeld 's ochtends en 's avonds) in te nemen. Capsules dienen direct na uitname uit de blisterverpakking te worden ingenomen. De patiënt moet worden aangeraden het droogmiddel niet in te slikken. De capsules dienen met vloeistof (bij voorkeur water) te worden ingenomen.

De capsules dienen in het algemeen op een lege maag of tenminste 1 uur voor of 2 - 3 uur na de maaltijd te worden ingenomen om maximale absorptie te verkrijgen (zie rubriek 5.2).

Duur van de behandeling

Ter onderdrukking van transplantaatafstoting moet immunosuppressie worden gehandhaafd; in verband hiermee kan geen maximale duur van de orale behandeling worden gegeven.

Doseringsaanbevelingen – Levertransplantatie

Profylaxe van transplantaat afstoting – volwassenen

De aanvangsdosering van orale toediening bedraagt 0,10 - 0,20 mg/kg/dag, verdeeld over twee giften (bijvoorbeeld 's ochtends en 's avonds). Toediening dient circa 12 uur na het beëindigen van de operatie te worden gestart.

Indien de klinische toestand van de patiënt orale toediening niet toelaat, kan worden begonnen met intraveneuze toediening van 0,01 - 0,05 mg/kg/dag als 24-uurs continu infuus.

Profylaxe van transplantaat afstoting – kinderen

De aanvangsdosering van de orale toediening bedraagt 0,30 mg/kg/dag, verdeeld over twee giften (bijvoorbeeld 's ochtends en 's avonds). Indien de klinische toestand van de patiënt orale toediening niet toelaat, kan een initiële intraveneuze dosis van 0,05 mg/kg/dag als 24-uurs continu infuus worden toegediend.

Dosis aanpassingen gedurende de periode post-transplantatie bij volwassenen en kinderen

Gedurende de periode post-transplantatie kan de dosering tacrolimus gewoonlijk worden verlaagd. In een aantal gevallen zal het mogelijk zijn de immunosuppressieve co-medicatie te staken en door te gaan met tacrolimus monotherapie. Verbetering van de conditie van de patiënt na de transplantatie kan de farmacokinetiek veranderen, hetgeen aanleiding kan zijn voor verdere aanpassingen van de dosis.

Therapie bij afstoting – volwassenen en kinderen

Verhoging van de tacrolimus dosis, aanvullende corticosteroid therapie en introductie van korte kuren met mono-/polyclonale antilichamen zijn allen toegepast om afstoting te behandelen. Als zich toxische verschijnselen voordoen (zoals uitgesproken bijwerkingen – zie rubriek 4.8) dient de dosering van tacrolimus te worden verlaagd.

Bij conversie naar tacrolimus dient met de aanbevolen orale aanvangsdosering voor primaire immunosuppressie te worden begonnen.

Voor informatie over conversie van ciclosporine naar tacrolimus wordt verwezen naar de rubriek 'Dosering bij speciale patiëntenpopulaties'.

Doseringsaanbevelingen – Niertransplantatie

Profylaxe van transplantaat afstoting – volwassenen

De aanvangsdosering van orale toediening bedraagt 0,20 - 0,30 mg/kg/dag, verdeeld over twee giften (bijvoorbeeld 's ochtends en 's avonds). Toediening dient binnen 24 uur na het beëindigen van de operatie te worden gestart.

Indien de klinische toestand van de patiënt orale toediening niet toelaat, kan worden begonnen met intraveneuze toediening van 0,05 - 0,10 mg/kg/dag als 24-uurs continu infuus.

Profylaxe van transplantaat afstoting – kinderen

De aanvangsdosering van de orale toediening bedraagt 0,30 mg/kg/dag, verdeeld over twee giften (bijvoorbeeld 's ochtends en 's avonds). Indien de klinische toestand van de patiënt orale toediening niet toelaat, kan een initiële intraveneuze dosis van 0,075 - 0,100 mg/kg/dag als 24-uurs continu infuus worden toegediend.

Dosis aanpassingen gedurende de periode post-transplantatie bij volwassenen en kinderen

Gedurende de periode post-transplantatie kan de dosering tacrolimus gewoonlijk worden verlaagd. In een aantal gevallen zal het mogelijk zijn de immunosuppressieve co-medicatie te staken, leidend tot tacrolimus dual-therapie. Verbetering van de conditie van de patiënt na de transplantatie kan de farmacokinetiek van tacrolimus veranderen, hetgeen aanleiding kan zijn voor verdere aanpassingen van de dosis.

Therapie bij afstoting - volwassenen en kinderen

Verhoging van de tacrolimus dosis, aanvullende corticosteroid therapie en introductie van korte kuren met mono-/polyclonale antilichamen zijn allen toegepast om afstoting te behandelen. Indien zich toxische verschijnselen voordoen (zoals uitgesproken bijwerkingen – zie rubriek 4.8) dient de dosering van tacrolimus te worden verlaagd.

Bij conversie naar tacrolimus dient met de aanbevolen orale aanvangsdosering voor primaire immunosuppressie te worden begonnen.

Voor informatie over conversie van ciclosporine naar tacrolimus wordt verwezen naar de rubriek 'Dosering bij speciale patiëntenpopulaties'.

Doseringsaanbevelingen – Harttransplantatie

Profylaxe van transplantaat afstoting – volwassenen

Tacrolimus kan worden toegepast in combinatie met antilichaaminductie (hetgeen een vertraagde start met tacrolimus therapie mogelijk maakt) of, in klinisch stabiele patiënten, zonder antilichaaminductie.

Na antilichaaminductie dient met een orale aanvangsdosering van 0,075 mg Tacrolimus/kg/dag te worden begonnen, verdeeld over twee giften (bijvoorbeeld 's ochtends en 's avonds). Toediening dient binnen 5 dagen na beëindigen van de operatie te worden gestart, zodra de klinische toestand van de patiënt is gestabiliseerd. Indien de klinische toestand van de patiënt orale toediening niet toelaat, dient intraveneuze therapie met 0,01 tot 0,02 mg/kg/dag als een continu 24-uurs infuus geïnitieerd te worden.

Een alternatieve behandelstrategie is gepubliceerd waarbij binnen 12 uur na transplantatie oraal tacrolimus werd toegediend. Deze behandeling was voorbehouden aan patiënten zonder orgaanfunctie (bijvoorbeeld nierdysfunctie). Hierbij werd een initiële orale tacrolimus dosis van 2 tot 4 mg per dag gebruikt in combinatie met mycophenolaat mofetil en corticosteroiden of in combinatie met sirolimus en corticosteroiden.

Profylaxe van transplantaat afstoting – kinderen

Tacrolimus is toegepast met en zonder antilichaaminductie bij harttransplantatie bij kinderen.

Bij patiënten zonder antilichaaminductie wordt een intraveneuze aanvangsdosering van 0,03 - 0,05 mg/kg/dag als continu 24-uurs infuus aanbevolen teneinde een volbloedconcentratie van tacrolimus van 15 - 25 ng/ml te bereiken. Patiënten dienen zo spoedig als klinisch mogelijk op orale therapie te worden overgezet. De eerste orale dosis dient 0,30 mg/kg/dag te bedragen en dient 8 tot 12 uur na staken van de intraveneuze therapie te worden gestart.

Na antilichaaminductie dient, als de toediening van tacrolimus oraal wordt gestart, te worden begonnen met een dosering van 0,10 - 0,30 mg/kg/dag verdeeld over twee giften (bijvoorbeeld 's ochtends en 's avonds).

Dosis aanpassingen gedurende de periode post-transplantatie bij volwassenen en kinderen

Gedurende de periode post-transplantatie kan de dosering tacrolimus gewoonlijk worden verlaagd. Verbetering van de conditie van de patiënt na de transplantatie kan de farmacokinetiek van tacrolimus veranderen, hetgeen aanleiding kan zijn voor verdere aanpassingen van de dosis.

Therapie bij afstoting - volwassenen en kinderen

Verhoging van de tacrolimus dosis, aanvullende corticosteroid therapie en introductie van korte kuren met mono-/polyclonale antilichamen zijn allen toegepast om afstoting te behandelen.

Bij conversie van volwassenen naar tacrolimus dient te worden begonnen met een orale aanvangsdosering van 0,15 mg/kg/dag verdeeld over twee giften (bijvoorbeeld 's ochtends en 's avonds).

Bij conversie van kinderen naar tacrolimus dient met een orale aanvangsdosering van 0,20 - 0,30 mg/kg/dag, verdeeld over twee giften (bijvoorbeeld 's ochtends en 's avonds), te worden gestart. Voor informatie over conversie van ciclosporine naar tacrolimus wordt verwezen naar de rubriek 'Dosering bij speciale patiëntenpopulaties'.

Doseringsaanbevelingen – Afstotingstherapie, andere transplantaten

De doseringaanbevelingen voor long, pancreas en darm transplantatie zijn gebaseerd op een beperkte hoeveelheid prospectieve data uit klinisch onderzoek. Bij longtransplantatiepatiënten is Tacrolimus met een orale aanvangsdosering van 0,10 - 0,15 mg/kg/dag gegeven, bij pancreastransplantatiepatiënten bedroeg de orale aanvangsdosering 0,2 mg/kg/dag en bij darm transplantatie patiënten bedroeg de orale aanvangsdosering 0,3 mg/kg/dag.

Dosering bij speciale patiëntenpopulaties

Patiënten met gestoorde leverfunctie

Verlaging van de dosis kan noodzakelijk zijn bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie om de dal-bloedconcentraties binnen de aanbevolen marges te houden.

Patiënten met gestoorde nierfunctie

Daar de nierfunctie geen invloed op de farmacokinetiek van tacrolimus heeft, zullen op grond hiervan geen doseringsaanpassingen noodzakelijk zijn. Echter, gezien de potentiële nefrotoxiciteit van tacrolimus wordt aanbevolen de nierfunctie zorgvuldig te controleren (inclusief seriële metingen van creatinineconcentratie, berekening van de creatinineklaring en bepaling van het urinevolume).

Pediatrische populatie

Over het algemeen hebben kinderen een 1½ - 2 maal hogere dosering nodig dan volwassenen om dezelfde bloedconcentraties te bereiken.

Ouderen

Op dit ogenblik zijn er geen aanwijzingen om aan te nemen dat bij ouderen de dosering moet worden aangepast.

Conversie van ciclosporine

Voorzichtigheid is geboden bij conversie van ciclosporine naar tacrolimus gebaseerde behandeling (zie rubriek 4.4 en 4.5). Behandeling met tacrolimus kan worden gestart na overweging van de ciclosporine bloedconcentraties en de klinische conditie van de patiënt. Bij verhoogde ciclosporine bloedconcentraties dient toediening van tacrolimus te worden uitgesteld. In de praktijk wordt 12 - 24 uur na staken van ciclosporine met tacrolimus therapie gestart. Na conversie dient de bloedconcentratie van ciclosporine te worden gevolgd, daar de klaring van ciclosporine kan zijn veranderd.

Aanbevelingen ten aanzien van de beoogde volbloed-dalconcentraties

De dosering dient bij iedere individuele patiënt primair te worden gebaseerd op de beoordeling van klinische tekenen van afstoting en verdraagbaarheid.

Als hulp bij de bepaling van de optimale dosering zijn er verschillende immunoassay-methoden beschikbaar om de volbloed-concentraties van tacrolimus te bepalen, waaronder een semi-geautomatiseerde 'microparticle enzyme immunoassay' (MEIA). Vergelijking van concentraties

in gepubliceerde literatuur met die van klinische patiënten dient met de nodige zorgvuldigheid en kennis van de gebruikte assaymethoden te worden ondernomen. In de huidige klinische praktijk worden volbloedconcentraties met behulp van immunoassay methoden bepaald.

Gedurende de periode na transplantatie dienen controles van de bloeddalconcentraties van tacrolimus te worden uitgevoerd. Bij orale toediening dienen de bloeddalconcentratie monsters ongeveer 12 uur na de laatste dosis, net voor de volgende dosis, te worden afgenomen. De frequentie van bloedconcentratie bepalingen dient te worden gebaseerd op de klinische behoefte. Daar tacrolimus een geneesmiddel is met een langzame klaring dient er rekening mee te worden gehouden dat veranderingen in bloedspiegels pas enige dagen na dosis aanpassing meetbaar zijn. Dalconcentratie bepalingen dienen in de vroege fase na transplantatie circa tweemaal per week te worden uitgevoerd, en vervolgens periodiek gedurende de onderhoudstherapie. De bloeddalconcentratie van tacrolimus dient tevens bepaald te worden na een aanpassing van de dosering, na overschakeling op een ander immunosuppressivum en na gelijktijdige toediening van stoffen die mogelijk de tacrolimus volbloedconcentratie kunnen veranderen (zie rubriek 4.5).

Analyse van klinische studies duidt aan dat het merendeel van de transplantatiepatiënten met succes kan worden behandeld met tacrolimus bloeddalconcentraties beneden de 20 ng/ml. Het is noodzakelijk de klinische toestand van de patiënt in ogenschouw te nemen bij het interpreteren van de volbloedconcentraties.

In de klinische praktijk zijn de volbloed dalconcentraties in de vroege fase post transplantatie over het algemeen tussen 5 - 20 ng/ml bij levertransplantatiepatiënten en tussen 10 - 20 ng/ml bij nier- en harttransplantatiepatiënten. Gedurende de onderhoudstherapie zijn bij zowel lever-, nier- als harttransplantatiepatiënten de bloedconcentraties in het algemeen tussen de 5 - 15 ng/ml.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor tacrolimus of andere macroliden.
Overgevoeligheid voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er zijn medicatiefouten gemeld, waaronder onbedoelde, ongewilde of zonder toezicht uitgevoerde substitutie van tacrolimus formuleringen met directe of verlengde afgifte. Dit heeft geleid tot ernstige bijwerkingen, waaronder transplantaatafstoting, of andere bijwerkingen die mogelijk het gevolg zijn van ofwel onvoldoende ofwel overmatige blootstelling aan tacrolimus. Patiënten dienen te blijven op dezelfde formulering van tacrolimus met het daarmee overeenkomende dagelijkse doseringsregime; wijzigingen in de formulering of het regime dienen uitsluitend plaats te vinden onder scherp toezicht van een transplantatiespecialist (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Gedurende de begin fase post transplantatie dient controle van de volgende parameters routinematig te worden uitgevoerd: bloeddruk, ECG, neurologische- en visuele status, nuchtere bloedglucoseconcentraties, elektrolyten (in het bijzonder kalium), lever- en nierfunctietesten, hematologische parameters, bloedstollingsbepalingen en plasma-eiwitbepalingen. Indien klinisch relevante afwijkingen van deze parameters worden waargenomen, dienen aanpassingen van het immunosuppressieve regime te worden overwogen.

Stoffen met de potentie voor interactie

Wanneer stoffen met de potentie voor interactie (zie rubriek 4.5), in het bijzonder sterke remmers van CYP3A4 (zoals telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telithromycine of clarithromycine) of inductoren van CYP3A4 (zoals rifampicine of rifabutine), worden gecombineerd met tacrolimus, zal de tacrolimus bloedconcentratie gemonitord moeten worden, om indien nodig de dosis tacrolimus zo aan te passen dat de bloedspiegel onveranderd blijft.

Fytotherapeutica die Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten of andere fytotherapeutica dienen gedurende therapie met tacrolimus te worden vermeden vanwege het risico van interacties die tot verlaging van tacrolimus bloedspiegels en een verminderde klinische effectiviteit van tacrolimus leiden, ofwel tot toename van tacrolimus bloedspiegels en risico op tacrolimus toxiciteit (zie rubriek 4.5).

Gecombineerde toediening van ciclosporine en tacrolimus dient te worden vermeden en voorzichtigheid is geboden bij toediening van tacrolimus aan patiënten die voorheen met ciclosporine zijn behandeld (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Het gebruik van grote hoeveelheden kalium of van kaliumsparende diuretica dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5). Bepaalde combinaties van tacrolimus met geneesmiddelen waarvan nefrotoxische of neurotoxische effecten bekend zijn kunnen het risico van deze effecten verhogen (zie rubriek 4.5).

Vaccinatie

Immunosuppressiva kunnen effect hebben op de reactie op vaccinatie en vaccinatie gedurende het gebruik van tacrolimus kan minder effectief zijn. Het gebruik van levende, verzwakte vaccins dient te worden vermeden.

Maagdarmstelselaandoeningen

Gastro-intestinale perforatie is gemeld bij patiënten behandeld met tacrolimus. Aangezien maagdarmperforatie een medisch belangrijke gebeurtenis is die kan leiden tot een levensbedreigende of ernstige aandoening, dienen er direct na het optreden van verdachte symptomen of klachten adequate behandelingen te worden overwogen.

Aangezien de bloedspiegels van tacrolimus aanzienlijk kunnen veranderen tijdens episodes van diarree wordt extra monitoren van de tacrolimus concentratie aangeraden tijdens episodes van diarree.

Hartaandoeningen

Ventriculaire hypertrofie of septumhypertrofie, gerapporteerd als cardiomyopathieën, zijn in zeldzame gevallen waargenomen. Het merendeel van de gevallen was reversibel en betrof doorgaans kinderen met tacrolimus bloeddalconcentraties die veel hoger waren dan de maximale aanbevolen waarden.

Andere factoren waarvan is vastgesteld dat zij het risico op deze klinische conditie verhogen zijn onder andere het vooraf bestaan van een hartaandoening, corticosteroïdgebruik, hypertensie, nier- en/of lever dysfunctie, infecties, volumeoverbelasting en oedeem. Dergelijke risicopatiënten, en met name jonge kinderen en patiënten die een substantieel hogere dosering immunosuppressiva krijgen, dienen regelmatig gemonitord te worden, gebruikmakend van procedures zoals echocardiografie, pre- en post transplantatie ECG (bijvoorbeeld eerst op maand drie en vervolgens op maand 9 - 12). Indien zich afwijkingen voordoen, dient dosisverlaging van tacrolimus of overschakeling op een ander immunosuppressivum te worden overwogen.

Tacrolimus kan het QT interval verlengen en Torsades de Pointes veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met risicofactoren voor QT-verlenging, waaronder patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van QT-verlenging, congestief hartfalen, bradyaritmieën en elektrolytafwijkingen. Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten met de diagnose, of verdenking op congenitaal verlengd QT syndroom of verworven QT-verlenging, of bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die het QT- interval verlengen, die elektrolytafwijkingen induceren of waarvan bekend is dat deze blootstelling aan tacrolimus verhogen (zie rubriek 4.5).

Lymfoproliferatieve afwijkingen en maligniteiten

Er zijn meldingen van de ontwikkeling van Epstein-Barr virus (EBV) gerelateerde lymfoproliferatieve ziekten (zie rubriek 4.8) bij met Tacrolimus behandelde patiënten. Patiënten overgezet naar tacrolimus dienen geen gelijktijdige antilymfocyten behandeling te ondergaan. Van zeer jonge (< 2 jaar) EBV-VCA- negatieve kinderen is gerapporteerd dat zij een groter risico op de ontwikkeling van een lymfoproliferatieve ziekte lopen. Daarom dient in deze patiëntengroep de status van de EBV-VCA serologie te worden vastgesteld alvorens met de Tacrolimus behandeling te beginnen. Zorgvuldige monitoring met behulp van EBV-PCR gedurende de therapie wordt aanbevolen. Een positieve EBV-PCR kan gedurende maanden aanwezig zijn maar hoeft niet persé een indicatie van een lymfoproliferatieve ziekte of lymfoom te zijn.

Zoals met andere immunosuppressiva dient, met het oog op potentiële risico's op maligne veranderingen van de huid, blootstelling aan zon- en UV-licht beperkt te blijven door beschermende kleding te dragen en door zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor te gebruiken.

Zoals bij andere potente immunosuppressieve middelen is het risico op secundaire kanker onbekend (zie rubriek 4.8).

Posterior Reversibel Encefalopathy Syndroom (PRES)

Bij patiënten die behandeld zijn met tacrolimus is melding gemaakt van de ontwikkeling van posterior reversibel encefalopathy syndroom (PRES). Indien patiënten die tacrolimus gebruiken symptomen hebben die mogelijk duiden op PRES, zoals hoofdpijn, veranderde geestelijke gesteldheid, epilepsieaanvallen en problemen met zien, dient een radiologisch onderzoek (zoals bijvoorbeeld een MRI-scan) uitgevoerd te worden. Indien de diagnose PRES wordt gesteld, wordt een adequate behandeling van de bloeddruk en het onmiddellijk stoppen van de systemische tacrolimus geadviseerd. De meeste patiënten herstellen volledig nadat gepaste maatregelen zijn genomen.

Oogaandoeningen

Oogaandoeningen, die soms voortschrijden tot verlies van het gezichtsvermogen, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met tacrolimus. Bij enkele gevallen is gemeld dat de klachten verdwenen na overschakeling op alternatieve immunosuppressie. Patiënten dient te worden verzocht melding te maken van veranderingen in de gezichtsscherpte, veranderingen in de kleurwaarneming, wazig zien of gezichtsvelduitval, en in dergelijke gevallen wordt snelle beoordeling aangeraden, zo nodig met doorverwijzing naar een oogarts.

Infecties, waaronder opportunistische infecties

Patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva, waaronder tacrolimus, hebben een verhoogd risico op infecties, waaronder opportunistische infecties (viraal, bacterieel, fungaal en protozoaal) zoals BK-virus geassocieerde nefropathie en JC-virus geassocieerde progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML). Patiënten lopen ook een groter risico op infecties met virale hepatitis (bijvoorbeeld reactivering van en 'de novo'-infectie met hepatitis B en C, alsook hepatitis E, dat chronisch kan worden). Deze infecties zijn vaak gerelateerd aan een hoge totale immunosuppressieve belasting en kunnen leiden tot ernstige of fatale condities die artsen dienen te overwegen bij patiënten met een verslechterende lever- of nierfunctie of neurologische symptomen. Preventie en behandeling moeten overeenstemmen met de klinische richtlijnen.

Zuivere Erythrocytaire Aplasie (Pure Red Cell Aplasia, PRCA)

Gevallen van zuivere erythrocytaire aplasie (Pure Red Cell Aplasia, PRCA) zijn gemeld bij patiënten die zijn behandeld met tacrolimus.

Bij alle patiënten werden risicofactoren voor zuivere erythrocytaire aplasie, zoals parvovirus B19-infectie, een onderliggende ziekte of co-medicatie geassocieerd met zuivere erythrocytaire aplasie gemeld.

Hulpstoffen

Adport Sandoz bevat lactose en natrium.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactase-deficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Metabole interacties

Systemisch beschikbaar tacrolimus wordt gemetaboliseerd via CYP3A4 in de lever. Er zijn ook aanwijzingen voor gastrointestinaal metabolisme door CYP3A4 in de darmwand. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen (inclusief kruidengeneesmiddelen) waarvan bekend is dat zij CYP3A4 remmen of induceren, kunnen het metabolisme van tacrolimus beïnvloeden en daardoor bloedconcentraties van tacrolimus verhogen of verlagen. Daarom wordt sterk aanbevolen om zowel de tacrolimus bloedconcentratie, als QT-verlenging (met ECG), als de nierfunctie en andere bijwerkingen, nauwlettend te volgen wanneer stoffen, die het CYP3A4 metabolisme mogelijk kunnen veranderen, gelijktijdig worden gebruikt, en zo nodig de behandeling met tacrolimus te onderbreken of de dosis tacrolimus zo aan te passen dat de bloedspiegel onveranderd blijft (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Remmers van het metabolisme

Klinisch is van de hiernavolgende middelen aangetoond dat zij de tacrolimus bloedspiegels verhogen:

Sterke interacties zijn waargenomen met de antimycotica ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol en isavuconazol, het macrolide antibioticum erytromycine en HIV-proteaseremmers (zoals ritonavir, nelfinavir, saquinavir), HCV-proteaseremmers (bijv. telaprevir, boceprevir en de combinatie van ombitasvir en paritaprevir met ritonavir, bij gebruik met en zonder dasabuvir), of de CMV-antivirale letermovir, de farmacokinetische versterker cobicistat en de

tyrosinekinaseremmers nilotinib en imatinib. Gelijktijdig gebruik van deze middelen vereist in bijna alle patiënten verlaging van de tacrolimus dosis.

Zwakkere interacties zijn waargenomen met clotrimazol, claritromycine, josamycine, nifedipine, nicardipine, diltiazem, verapamil, amiodaron, danazol, ethinylestradiol, omeprazol, nefazodon en (Chinese) kruidenmiddelen die extracten van Schisandra sphenanthera bevatten.

Op grond van *in vitro* studies kunnen de volgende CYP3A4 remmers mogelijk het metabolisme van tacrolimus beïnvloeden: bromocriptine, cortison, dapsone, ergotamine, gestodeen, lidocaïne, mefenytoïne, miconazol, midazolam, nilvadipine, norethisteron, kinidine, tamoxifen, (triacetyl)oleandomycine.

Het gebruik van grapefruitsap dient te worden vermeden omdat hiervan bekend is dat het de bloedspiegel van tacrolimus kan verhogen.

Lansoprazol en ciclosporine kunnen in potentie het CYP3A4-metabolisme van tacrolimus remmen en daarbij de tacrolimus volbloed-concentraties verhogen.

Andere interacties welke mogelijk leiden tot stijging van de tacrolimus bloedspiegels

Tacrolimus wordt voornamelijk aan plasma-eiwitten gebonden. Er dient rekening te worden gehouden met mogelijke interacties met andere geneesmiddelen met een hoge affiniteit voor plasma-eiwitten (zoals NSAIDs, orale anticoagulantia of orale antidiabetica).

Andere potentiële interacties die de systemische blootstelling van tacrolimus kunnen verhogen zijn prokinetische agentia metoclopramide, cimetidine en magnesium-aluminium-hydroxide.

Inductoren van het metabolisme

Klinisch is van de hiernavolgende middelen aangetoond dat ze de tacrolimus bloedspiegel verlagen:

Sterke interacties zijn waargenomen met rifampicine, fenytoïne en St. Janskruid (*Hypericum perforatum*). Gelijktijdig gebruik van deze middelen vereist in bijna alle patiënten een dosisverhoging van tacrolimus. Klinisch relevante interacties zijn ook waargenomen met fenobarbital. Van onderhoudsdoseringen met corticosteroiden is aangetoond dat ze tacrolimusbloedspiegels verlagen.

Hoge doses prednisolon of methylprednisolon zoals gebruikt bij de behandeling van een acute afstotingsperiode kunnen de tacrolimusbloedspiegel zowel verhogen als verlagen.

Carbamazepine, metamizol en isoniazide kunnen in potentie de tacrolimus bloedspiegels verlagen.

Invloed van tacrolimus op het metabolisme van andere geneesmiddelen

Tacrolimus is een remmer van CYP3A4 en daarom kan bij gelijktijdige toediening van andere door CYP3A4 gemetaboliseerde geneesmiddelen het metabolisme van deze geneesmiddelen veranderen.

De halfwaardetijd van ciclosporine wordt verlengd bij gelijktijdig gebruik met tacrolimus. Bovendien kunnen zich synergistische/additieve nefrotoxische effecten voordoen. Daarom wordt

gelijktijdige toediening van ciclosporine en tacrolimus niet aanbevolen en dient voorzichtigheid te worden betracht bij patiënten die voorheen met ciclosporine werden behandeld (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Tacrolimus verhoogt de bloedspiegel van fenytoïne.

Aangezien tacrolimus de klaring van steroïdengebaseerde anticonceptiva kan verminderen en daardoor tot een verhoogde hormoon blootstelling kan leiden, dient in verband hiermee bijzondere aandacht te worden geschonken aan de keuze van anticonceptieve maatregelen.

Er is slechts een beperkte hoeveelheid kennis beschikbaar over interacties tussen tacrolimus en statines. De beschikbare gegevens suggereren dat de farmacokinetiek van statines grotendeels onveranderd blijft bij gelijktijdige toediening van tacrolimus.

Uit dierstudies blijkt dat tacrolimus de klaring van fenobarbital en fenazon kan verminderen en daarmee de halfwaardetijd kan verhogen.

Mycofenolzuur: Voorzichtigheid is geboden bij het omzetten van combinatietherapie met ciclosporine, een stof die de enterohepatische recirculatie van mycofenolzuur verstoort, naar tacrolimus, een stof die dit effect niet heeft, aangezien de blootstelling aan mycofenolzuur door een dergelijke overschakeling kan veranderen. Geneesmiddelen die de enterohepatische kringloop van mycofenolzuur verstoren, kunnen de plasmaspiegel van mycofenolzuur verlagen en de werkzaamheid van mycofenolzuur verminderen. Therapeutische geneesmiddelmonitoring van mycofenolzuur zou aangewezen kunnen zijn bij omzetting van ciclosporine op tacrolimus of omgekeerd.

Andere interacties die tot klinisch schadelijke effecten hebben geleid

Gelijktijdig gebruik van tacrolimus met geneesmiddelen waarvan nefrotoxische of neurotoxische effecten bekend zijn (zoals bijvoorbeeld met aminoglycosiden, gyraseremmers, vancomycine, sulfamethoxazol+trimethoprim, NSAID's, ganciclovir of aciclovir) kan deze effecten versterken.

Verhoogde nefrotoxiciteit is waargenomen in combinatie met amfotericine B of ibuprofen.

Daar tacrolimus in verband wordt gebracht met hyperkaliëmie of eventueel reeds aanwezige hyperkaliëmie kan verhogen, dient het gebruik van grote hoeveelheden kalium of van kaliumsparende diuretica (bijvoorbeeld amiloride, triamteren of spironolacton) te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Immunosuppressiva kunnen effect hebben op de reactie op vaccinatie, en vaccinatie gedurende gebruik van tacrolimus kan minder effectief blijken. Het gebruik van levende, verzwakte vaccins dient te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit humane gegevens blijkt dat tacrolimus de placenta kan passeren. Beperkt beschikbare gegevens van transplantatiepatiënten laat, in vergelijking met andere immunosuppressiva, geen verhoogd risico op complicaties van het verloop en uitkomst van de zwangerschap bij het gebruik van tacrolimus zien. Er zijn echter wel gevallen van spontane abortus gemeld. Vooralsnog zijn

geen andere relevante epidemiologische gegevens bekend. Gezien de noodzaak tot behandeling kan behandeling met tacrolimus overwogen worden bij zwangere vrouwen indien er geen veiliger alternatief beschikbaar is en wanneer de verkregen voordelen opwegen tegen het potentiële risico voor de foetus. In het geval bij *in utero* blootstelling wordt aangeraden de nieuwgeborene te monitoren op potentiële bijwerkingen van tacrolimus (in het bijzonder effecten op de nieren). Er is risico op vroeggeboorte (<37 weken) en tevens op hyperkaliëmie bij de pasgeborene welke echter spontaan normaliseert.

Bij ratten en konijnen veroorzaakt tacrolimus embryofoetale toxiciteit bij doses waarbij maternale toxiciteit optreedt (zie rubriek 5.3)..

Borstvoeding

Humane gegevens laten zien dat tacrolimus uitgescheiden wordt in de moedermelk. Aangezien nadelige effecten op pasgeborenen niet kunnen worden uitgesloten, dienen vrouwen die een tacrolimus behandeling ondergaan geen borstvoeding te geven.

Vruchtbaarheid

Bij ratten is een negatief effect van tacrolimus op de mannelijke vruchtbaarheid in de vorm van afname van de concentratie en beweeglijkheid van zaadcellen waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Tacrolimus kan visuele en neurologische stoornissen veroorzaken. Dit effect kan worden versterkt wanneer tacrolimus in combinatie met alcohol wordt gebruikt.

4.8 Bijwerkingen

Het bijwerkingenprofiel van immunosuppressiva is vaak moeilijk vast te stellen ten gevolge van de onderliggende aandoening en het gebruik van meerdere medicijnen.

Veel van de hieronder weergegeven bijwerkingen zijn reversibel en/of reageren op dosisverlaging. Orale toediening lijkt met minder bijwerkingen te zijn geassocieerd dan intraveneus gebruik. De hieronder genoemde bijwerkingen zijn gerangschikt in aflopende volgorde van frequentie van incidentie: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) en Zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zoals bekend bij andere krachtige immunosuppressiva, zijn patiënten die behandeld worden met tacrolimus tevens regelmatig verhoogd vatbaar voor infecties (viraal, bacterieel, fungaal, protozoaal). Het verloop van reeds bestaande infecties kan verergeren. Zowel gegeneraliseerde als lokale infecties kunnen voorkomen.

Gevallen van BK-virus geassocieerde nefropathie, alsmede JC-virus geassocieerde progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML), zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met immunosuppressiva, waaronder tacrolimus.

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Patiënten die immunosuppressieve therapie ondergaan lopen een verhoogd risico op maligniteiten. Zowel benigne als maligne neoplasmata, inclusief EBV-geassocieerde

lymfoproliferatieve afwijkingen en huidmaligniteiten zijn in verband met tacrolimus therapie gerapporteerd.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: anemie, leukopenie, trombocytopenie, leukocytose, afwijkende rode bloedcel analyse

Soms: coagulatiestoornissen, afwijkende coagulatie en bloedings analyse, pancytopenie, neutropenie

Zelden: thrombotische trombocytopenische purpura, hypoprotrombinemie, trombotische microangiopathie

Niet bekend: zuivere erythrocytaire aplasie (Pure Red Cell Aplasia, PRCA), agranulocytose, hemolytische anemie

Immuunsysteemaandoeningen

Allergische- en anafylactische reacties zijn waargenomen bij patiënten die tacrolimus gebruiken (zie rubriek 4.4)

Endocriene aandoeningen

Zelden: hirsutisme

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: hyperglycemie, diabetes mellitus, hyperkaliëmie

Vaak: hypomagnesemie, hypofosfatemie, hypokaliëmie, hypocalciëmie, hyponatremie, hypervolemie, hyperuricemie, verminderde eetlust, metabole acidosis, hyperlipidemie, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, andere stoornissen in de elektrolythuishouding

Soms: dehydratie, hypoproteïnemie, hyperfosfatemie, hypoglycemie

Psychische stoornissen

Zeer vaak: slapeloosheid

Vaak: symptomen van angst, verwardheid en desoriëntatie, depressie, depressieve gevoelens, stemmingsafwijkingen en stemmingswisselingen, nachtmerries, hallucinaties, geestelijke gestoordheid

Soms: psychotische aandoening

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: tremor, hoofdpijn

Vaak: convulsies, verminderd bewustzijn, sensibiliteit- en gevoelsstoornissen, perifere neuropathie, duizeligheid, verminderd vermogen tot schrijven, zenuwstelselaandoeningen

Soms: coma, hersenbloedingen en beroertes, verlamming en parese, encefalopathie, spraak- en taalstoornissen, amnesie

Zelden: hypertonie

Zeer zelden: myasthenie

Oogaandoeningen

Vaak: wazig zien, fotofobie, oogaandoeningen

Soms: cataract

Zelden: blindheid

Niet bekend: opticusneuropathie

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: oorsuizen

Soms: gehoorsverlies

Zelden: neuronsensorisch gehoorsverlies

Zeer zelden: doofheid

Hartaandoeningen

Vaak: ischemische hartziekte, tachycardie

Soms: ventriculaire aritmie en hartstilstand, hartfalen, cardiomyopathien, ventriculaire hypertrofie, supraventriculaire aritmie, hartkloppingen

Zelden: pericardiale effusie

Zeer zelden: Torsades de Pointes

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak: hypertensie

Vaak: bloedingen, thromboembolische en ischemische gebeurtenissen, perifeer vasculaire aandoeningen, vasculair hypotensieve aandoeningen

Soms: infarct, diep veneuze trombose in het been, shock

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: dyspnoe, parenchymale long afwijkingen, pleurale effusie, faryngitis, hoesten, neusverstopping en ontstekingen

Soms: ademhalingsstoornissen, ademhalingswegstoornissen, astma

Zelden acute respiratoire distress syndroom

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: diarree, misselijkheid

Vaak: ontstekingsreacties van het maagdarmstelsel, gastrointestinale ulceratie en perforatie, gastrointestinale bloedingen, stomatitis en zweervorming, ascites, braken, gastrointestinale en abdominale pijn, tekenen en symptomen van dyspepsie, constipatie, flatulentie, opgeblazen gevoel en zwelling in de buik, zachte ontlasting, maagdarm klachten

Soms: paralytisch ileus, acute en chronische pancreatitis, gastro-oesofageale reflux ziekte, verstoorde maaglediging

Zelden: onvolledige ileus, pseudocysten in de pancreas

Lever- en galaandoeningen

Vaak: galstuwning en geelzucht, hepatocellulaire schade en hepatitis, galgangontsteking

Zelden: trombose van de leverarterie, veno-occlusieve leverziekte

Zeer zelden: leverfalen, galgang stenose

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: pruritis, uitslag, alopecia, acne, toenemend zweten

Soms: dermatitis, lichtovergevoeligheid

Zelden: toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell)

Zeer zelden: syndroom van Stevens-Johnson

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: gewrichtspijn, spierspasmen, pijn in de ledematen, rugpijn

Soms: gewrichtsklachten

Zelden: verminderde mobiliteit

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer vaak: nierfunctiestoornissen

Vaak: nierfalen, acuut nierfalen, oligurie, tubulair necrose, toxische nefropathie, problemen met urineren, blaas en urethra gerelateerde symptomen

Soms: anurie, hemolytisch uremisch syndroom

Zeer zelden: nefropathie, hemoragische cystitis

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: pijnlijke menstruatie en uteriene bloedingen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: asthenie, koorts, oedeem, pijn en onbehagen, , verstoorde gewaarwording van de lichaamstemperatuur

Soms: multi-orgaanfalen, griepachtige verschijnselen, temperatuur intolerantie, gewaarwording van een drukkend gevoel op de borst, zenuwachtig gevoel, abnormaal gevoel

Zelden: dorstig, vallen, strakke borstkas, zweren

Zeer zelden: toename vetweefsel

Niet bekend: febriele neutropenie

Onderzoeken

Vaak: leverenzym- en functie afwijkingen, verhoogd alkalische fosfatase in het bloed, gewichtstoename

Soms: verhoogd amylase, abnormaal ECG, abnormale pols en hartslag, gewichtsafname, verhoogd lactaatdehydrogenase in het bloed

Zeer zelden: abnormaal echocardiogram, electrocardiogram QT verlengd

Letsel, intoxicaties en verrichtingencomplicaties

Vaak: primaire transplantaat dysfunctie

Er zijn medicatiefouten gemeld, waaronder onbedoelde, ongewilde of zonder toezicht uitgevoerde substitutie van tacrolimus formuleringen met directe of verlengde afgifte. Er is een aantal aan medicatiefouten gerelateerde gevallen van transplantataafstoting gemeld (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden.

Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is weinig ervaring met overdosering. In een enkele gevallen is melding gemaakt van accidentele overdosering waarbij de volgende verschijnselen werden waargenomen: tremor, hoofdpijn, misselijkheid en braken, infecties, urticaria, lethargie, verhoogde BUN en verhoogde serumcreatinine concentraties en verhoogde alanineaminotransferase concentraties.

Een specifiek antidotum voor tacrolimus therapie is niet beschikbaar. Indien overdosering wordt vastgesteld, dienen algemene ondersteunende maatregelen en behandeling van de symptomen te worden uitgevoerd.

Gebaseerd op het hoge moleculaire gewicht, de slechte water-oplosbaarheid en sterke erythrocyten en plasma-eiwit binding is het niet te verwachten dat tacrolimus dialyseerbaar is. Bij enkele patiënten met zeer hoge plasma concentraties werden hemofiltratie en hemodiafiltratie toegepast, waarbij de toxische concentraties verminderd werden. In geval van een orale intoxicatie kan maagspoelen en/of het gebruik van adsorbentia (zoals geactiveerde kool) van nut zijn als deze kort na de inname worden gebruikt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: calcineurine remmers, ATC-code: L04AD02

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

De effecten van tacrolimus spelen zich op moleculair niveau waarschijnlijk af als gevolg van een binding aan een cytosolisch eiwit (FKBP12), dat verantwoordelijk is voor de intracellulaire accumulatie van de stof. Het FKBP12-tacrolimus complex wordt specifiek en competitief aan calcineurine gebonden, dat hierdoor wordt geremd leidend tot de blokkade van de calciumafhankelijke T-cel signaaloverdracht, hetgeen de transcriptie van een specifieke set lymfokinegenen voorkomt.

Tacrolimus is een zeer krachtig immunosuppressivum, waarvan de werking in zowel *in vitro* als *in vivo* experimenten is aangetoond.

Tacrolimus remt in het bijzonder de vorming van cytotoxische lymfocyten, die voornamelijk verantwoordelijk zijn voor de afstoting van het transplantaat. Tacrolimus onderdrukt zowel de T-cel activatie en de T-helpercel afhankelijke B-cel proliferatie, als de vorming van lymfokinen (zoals interleukine -2, -3 en γ -interferon) en de expressie van de interleukine-2-receptor.

Gepubliceerde gegevens betreffende andere primaire orgaantransplantaties

Tacrolimus heeft zich ontwikkeld tot een geaccepteerde behandeling als primair immunosuppressivum na pancreas-, long- en darmtransplantatie. In gepubliceerde prospectieve studies is tacrolimus als primair immunosuppressivum bij ongeveer 175 longtransplantatiepatiënten, 475 pancreastransplantatiepatiënten en 630 darmtransplantatiepatiënten onderzocht. In zijn algemeenheid is het veiligheidsprofiel, zoals beschreven in deze gepubliceerde studies, vergelijkbaar met dat wat werd gevonden in de grote

studies bij primaire lever-, nier- en harttransplantatie, waarbij tacrolimus als primaire behandeling werd gebruikt.

De werkzaamheid van tacrolimus zoals gevonden in de meest omvangrijke studies worden hierna per indicatie samengevat.

Longtransplantatie

Een interim analyse van een recente multicenter studie omvat 110 patiënten die 1:1 waren gerandomiseerd op óf tacrolimus óf ciclosporine. Tacrolimus werd gestart als continu intraveneus infuus met een aanvangsdosering van 0,01 - 0,03 mg/kg/dag en als orale toediening 0,05 - 0,3 mg/kg/dag. In het eerste jaar na transplantatie werd in de tacrolimusgroep in vergelijking met de ciclosporinegroep, een lagere incidentie van acute resectie episodes (11,5% vs. 22,6%) en van chronische resectie alsmede van bronchiolitis obliterans (2,86% vs. 8,57%) gevonden. De eenjaarsoverleving bedroeg in de tacrolimusgroep 80,8% en in de ciclosporinegroep 83% (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

In een gerandomiseerde studie werden 66 patiënten met tacrolimus behandeld en 67 met ciclosporine. Tacrolimus werd gestart als continu intraveneus infuus met een aanvangsdosering van 0,025 mg/kg/dag en als orale toediening met een dosering van 0,15 mg/kg/dag, waarna de dosering zodanig werd aangepast dat een dalconcentratie van 10 - 20 ng/ml werd bereikt. De eenjaarsoverleving bedroeg in de tacrolimusgroep 83% en in de ciclosporinegroep 71% en de tweejaarsoverleving resp. 76% en in de ciclosporinegroep 66%. Acute resectie episodes per 100 patiëntdagen kwamen numeriek minder voor in de tacrolimusgroep (0,85 episodes) dan in de ciclosporinegroep (1,09 episodes). Bronchiolitis obliterans ontwikkelde zich in 21,7% van de patiënten in de tacrolimusgroep tegen 38,0% in de ciclosporinegroep ($p = 0,025$). Significant meer met ciclosporine behandelde patiënten ($n = 13$) moesten naar tacrolimus worden geconverteerd dan tacrolimus behandelde patiënten naar ciclosporine ($n = 2$) ($p = 0,02$) (van Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995; 60:580).

In een additionele gerandomiseerde studie in twee centra werden 26 patiënten met tacrolimus behandeld en 24 met ciclosporine. Tacrolimus werd gestart als continu intraveneus infuus met een aanvangsdosering van 0,05 mg/kg/dag en als orale toediening met een dosering van 0,1 - 0,3 mg/kg/dag, waarna de dosering zodanig werd aangepast dat een dalconcentratie van 12 - 15 ng/ml werd bereikt. De eenjaarsoverleving bedroeg in de tacrolimusgroep 73,1% en in de ciclosporinegroep 79,2%. Na 6 maanden en na 1 jaar na de longtransplantatie was de afwezigheid van acute resectie in de tacrolimusgroep hoger dan in de ciclosporinegroep (resp. 57,7% vs. 45,8% en 50 % vs. 33,3%) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001; 20:511).

De drie studies tonen een overeenkomstige overleving, terwijl de incidentie van acute resectie numeriek lager was met tacrolimus in de drie studies. Tevens werd in een van de studies met tacrolimus een significant lagere incidentie van bronchiolitis obliterans gevonden.

Pancreastransplantatie

In een multicenter studie werden 205 patiënten ingesloten die een gelijktijdige nier-pancreastransplantatie ondergingen. Zij werden gerandomiseerd over tacrolimusbehandeling ($n = 103$) of ciclosporinebehandeling ($n = 102$). De orale aanvangsdosering van tacrolimus bedroeg 0,2 mg/kg/dag, waarna de dosering zodanig werd aangepast dat een dalconcentratie van 8 - 15 ng/ml op dag 5 werd bereikt en van 5 - 10 ng/ml na 6 maanden.

De pancreas overlevingskans was na 1 jaar met tacrolimus significant hoger: 91,3% versus 74,5% met ciclosporine ($p < 0,0005$), terwijl de overlevingskans van het niertransplantaat gelijk was in beide groepen. In totaal werden 34 patiënten van ciclosporine naar tacrolimus geconverteerd,

terwijl slechts 6 tacrolimus-behandelde patiënten een andere immunosuppressieve therapie nodig hadden (Bechstein et al., Transplantation 2004; 77:1221).

Dunnedarmtransplantatie

Gepubliceerde klinische ervaring met primair gebruik van tacrolimus bij dunnedarmtransplantatie van één onderzoekscentrum toont de overlevingskans van het transplantaat bij 155 patiënten (65 enkel dunnedarmtransplantatie, 75 lever en dunnedarm en 25 multiorgaan) van 75% na 1 jaar, 54% na 5 jaar en 42% na 10 jaar bij behandeling met tacrolimus en prednison. In de beginjaren bedroeg de orale tacrolimus aanvangsdosis 0,3 mg/kg/dag. Er was, met het toenemen van de ervaring gedurende 11 jaar een continue verbetering van het resultaat zichtbaar. Hiertoe droegen diverse innovaties bij, zoals technieken voor het vroegtijdig opsporen van Epstein-Barr virus (EBV) en CMV infecties, beenmergboostering, het gebruik van de interleukine-2 antagonist daclizumab, lagere aanvangsdoseringen tacrolimus met als doel dalconcentraties van 10 – 15 ng/ml en meer recentelijk transplantaatbestraling (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001; 234:404).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

In de mens is aangetoond dat tacrolimus door het gehele maagdarmkanaal kan worden geabsorbeerd.

Na orale toediening van tacrolimus capsules worden maximale bloedconcentraties (C_{max}) van tacrolimus binnen ongeveer 1 - 3 uur bereikt. Bij sommige patiënten lijkt tacrolimus continu over een langere periode geresorbeerd te worden, hetgeen tot een relatief vlak absorptieprofiel leidt. De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van tacrolimus ligt tussen de 20% en 25%.

Bij levertransplantatiepatiënten werd bij orale toediening (0,30 mg/kg/dag), binnen drie dagen bij de meerderheid van de patiënten steady state concentraties van tacrolimus bereikt.

In gezonde vrijwilligers is aangetoond dat Adport 0,5 mg, Adport 1 mg en Adport 5 mg capsules, hard, bioequivalent zijn wanneer een gelijke dosis wordt toegediend.

De snelheid en mate van absorptie van tacrolimus is het grootst in nuchtere toestand. De aanwezigheid van voedsel verlaagt zowel de snelheid als de mate van absorptie van tacrolimus, met het meest uitgesproken effect bij een maaltijd met een hoog vetgehalte. Het effect van een sterk koolhydraathoudende maaltijd is minder uitgesproken.

Bij stabiele levertransplantatiepatiënten was de orale biologische beschikbaarheid van tacrolimus verminderd, indien het werd toegediend na inname van matig vethoudend voedsel (34% van de calorieën). In volbloed werd een afname van AUC (27%) en C_{max} (50%), en een toename van t_{max} (173%) waargenomen.

In een studie met stabiele niertransplantatiepatiënten die direct na een standaard continentaal ontbijt tacrolimus kregen toegediend was het effect op de biologische beschikbaarheid minder uitgesproken. In volbloed werd een afname van AUC (2 tot 12%) en C_{max} (15 tot 38%), en een toename van t_{max} (38 tot 80%) waargenomen.

Gal stroming heeft geen invloed op de absorptie van tacrolimus.

Er bestaat een sterke correlatie tussen AUC en volbloed steady state dalconcentraties. Het volgen van volbloeddalconcentraties geeft daarom een goed beeld van de totale systemische blootstelling.

Distributie en eliminatie

Bij de mens kan de distributie van tacrolimus na intraveneuze infusie als bifasisch worden omschreven.

In de systemische circulatie is tacrolimus in hoge mate aan erythrocyten gebonden; hetgeen resulteert in een volbloed : plasmaconcentratie distributieverhouding van ongeveer 20 : 1. In plasma is tacrolimus in hoge mate aan eiwit gebonden (>98,8%), voornamelijk aan serumalbumine en zuur alfa-1-glycoproteïne.

Tacrolimus wordt uitgebreid in het lichaam gedistribueerd. Het steady-state distributievolume bedraagt, gebaseerd op plasmaconcentraties (in gezonde vrijwilligers) circa 1300 l, en gebaseerd op volbloedconcentraties gemiddeld 47,6 l.

Tacrolimus is een substantie met langzame klaring. In gezonde vrijwilligers bedraagt de totale lichaamsklaring (TLK), gebaseerd op volbloedconcentraties, circa 2,25 l/uur. Bij volwassen lever, nier en harttransplantatiepatiënten worden waarden van resp. 4,1 l/uur 6,7 l/uur en 3,9 l/uur gevonden. Bij pediatrie levertransplantatiepatiënten is de TLK ongeveer tweemaal hoger dan die bij volwassen levertransplantatiepatiënten. Factoren, zoals lage hematocriet- en eiwit-niveaus, resulterend in een hogere vrije fractie van tacrolimus, of een door corticosteroïden geïnduceerd verhoogd metabolisme kunnen verantwoordelijk zijn voor de hogere klaring in de fase na de transplantatie.

De halfwaardetijd van tacrolimus is lang en variabel. Bij gezonde vrijwilligers is de gemiddelde halfwaardetijd in volbloed ongeveer 43 uur. Bij volwassen en pediatrie levertransplantatiepatiënten is de gemiddelde halfwaardetijd resp. 11,7 uur en 12,4 uur, vergeleken met 15,6 uur bij volwassen niertransplantatiepatiënten. De gevonden kortere halfwaardetijden bij transplantatiepatiënten is terug te voeren op een snellere klaring.

Metabolisme en biotransformatie

Tacrolimus wordt extensief gemetaboliseerd in de lever, primair door cytochroom P450-3A4. Tacrolimus wordt tevens aanzienlijk gemetaboliseerd in de darmwand. Er zijn meerdere metabolieten aangetoond. Van slechts één van deze is *in vitro* immunosuppressieve activiteit gelijk aan die van tacrolimus aangetoond. De overige metabolieten hebben slechts een zwakke of geen immunosuppressieve activiteit. Slechts één van de inactieve metabolieten is in de systemische circulatie in lage concentraties aanwezig. Hierdoor dragen de metabolieten niet bij aan de farmacologische activiteiten van tacrolimus.

Excretie

Na intraveneuze en orale toediening van ¹⁴C-gelabelled tacrolimus blijkt de meeste radioactiviteit met de faeces te worden uitgescheiden. Ongeveer 2 % van de radioactiviteit werd geëlimineerd in de urine. Minder dan 1 % van het onveranderde tacrolimus kan in urine en faeces worden teruggevonden hetgeen erop wijst dat tacrolimus vrijwel geheel wordt gemetaboliseerd voor uitscheiding, met gal als voornaamste eliminatieroute.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitstudies uitgevoerd met ratten en bavianen waren de nieren en de pancreas de primair aangedane organen. Bij ratten werden toxische effecten gevonden op de perifere zenuwen en de ogen. Reversibele cardiotoxische effecten werden waargenomen bij konijnen na intraveneuze toediening van tacrolimus.

Bij intraveneuze toediening van tacrolimus als een snelle infusie/bolusinjectie in een dosis van 0,1 tot 1,0 mg/kg is QTc-verlenging waargenomen bij sommige diersoorten. De piekbloedconcentraties die werden bereikt met deze doses lagen boven 150 ng/ml, wat 6 keer hoger is dan de gemiddelde piekconcentraties waargenomen met tacrolimus in klinische transplantatie.

Bij ratten en konijnen werd embryofetale toxiciteit waargenomen die zich beperkte tot doses die significante toxiciteit bij de maternale dieren bewerkstelligde. Bij ratten werd de vrouwelijke reproductie inclusief de geboorte beïnvloed bij toxische doses en het nageslacht vertoonde een gereduceerd geboortegewicht, verminderde levensvatbaarheid en vertraagde groei.

In ratten werd een nadelig effect van tacrolimus op de mannelijke fertiliteit, in de vorm van een gereduceerd aantal spermacellen en afgenomen bewegelijkheid, waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud

Hypromellose (E464)
Lactose monohydraat
Croscarmellose natrium (E468)
Magnesiumstearaat (E572)

Hard gelatine capsule:

0,5 mg capsule
Gelatine
Titaniumdioxide (E 171)
Natriumlaurylsulfaat
Sorbitanlaureaat
Geel ijzeroxide (E 172)

0,75 mg capsule

Gelatine
Titaanmdioxide (E 171)
Geel ijzeroxide (E 172)
Briljant blauw FCF (E133)
Schellak (E904)
Propyleenglycol (E1520)
Kaliumhydroxide (E525)

Zwart ijzeroxide (E172)

1 mg capsule

Gelatine

Titaniumdioxide (E 171)

Natriumlaurylsulfaat

Sorbitanlaureaat

Geel ijzeroxide (E 172)

Rood ijzeroxide (E 172)

Zwart ijzeroxide (E 172)

2 mg capsule

Gelatine

Titaandioxide (E 171)

Geel ijzeroxide (E 172)

Rood ijzeroxide (E 172)

Briljant blauw FCF (E133)

Schellak (E904)

Propyleenglycol (E1520)

Kaliumhydroxide (E525)

Zwart ijzeroxide (E172)

5 mg capsule

Gelatine

Titaniumdioxide (E 171)

Natriumlaurylsulfaat

Sorbitanlaureaat

Rood ijzeroxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Tacrolimus is niet verenigbaar met PVC. Slangen, spuit en andere benodigdheden gebruikt bij het bereiden en toedienen van een suspensie van de Tacrolimus capsule-inhoud mogen geen PVC bevatten.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Na openen van het zakje: 12 maanden. Bewaren beneden 25 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PE/PVDC/Aluminium blisterverpakkingen met vochtabsorberend materiaal in een aluminium zakje.

Verpakkingen van 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 en 100 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alle ongebruikte medicinale producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 102092: Adport 0,5 mg, capsules, hard
RVG 113421: Adport 0,75 mg, capsules, hard
RVG 102094: Adport 1 mg, capsules, hard
RVG 113415: Adport 2 mg, capsules, hard
RVG 102095: Adport 5 mg, capsules, hard

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:
RVG 102092, 102094, 102095: 22 december 2009
RVG 113421, 113415: 10 juli 2014

Datum van laatste verlenging:
RVG 102092, 102094, 102095: 31 mei 2014
RVG 113421, 113415: 5 juni 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.4, 4.5 en 4.8: 25 juni 2020