

**TACNI 0,5 MG  
TACNI 1 MG  
TACNI 5 MG  
capsules, hard**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 20 april 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 1**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tacni 0,5 mg, capsules, hard

Tacni 1 mg, capsules, hard

Tacni 5 mg, capsules, hard

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke Tacni 0,5 mg, capsule, hard bevat 0,5 mg tacrolimus.

Elke Tacni 1 mg, capsule, hard bevat 1 mg tacrolimus.

Elke Tacni 5 mg, capsule, hard bevat 5 mg tacrolimus.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke Tacni 0,5 mg, capsule, hard bevat 109,1 mg lactose.

Elke Tacni 1 mg, capsule, hard bevat 108,6 mg lactose.

Elke Tacni 5 mg, capsule, hard bevat 104,6 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Harde capsules.

**0,5 mg**

Harde capsule met een ivoren cap en ivoren body met witte poeder.

**1 mg**

Harde capsule met een witte cap en witte body met witte poeder.

**5 mg**

Harde capsule met een rode cap en rode body met witte poeder.

**4. KLINISCHE GEGEVENS**

**4.1 Therapeutische indicaties**

Profylaxe van transplantaatafstoting bij allogene lever-, nier- of harttransplaat-ontvangers.

Behandeling van afstoting van allogene transplantaten die eerder zonder succes met andere immunosuppressiva werd behandeld.

**4.2 Dosering en wijze van toediening**

**TACNI 0,5 MG  
TACNI 1 MG  
TACNI 5 MG  
capsules, hard**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 20 april 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 2**

De behandeling met tacrolimus vereist nauwkeurige controles door ervaren en adequaat toegeruste medewerkers. Het geneesmiddel en eventuele wijzigingen in de immunosuppressieve therapie dienen uitsluitend 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 ingesteld 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 rubrieken 4.4 en 4.8). Na overschakeling op een alternatieve formulering moeten een therapeutische geneesmiddelenmonitoring worden uitgevoerd en dosisaanpassingen worden uitgevoerd om te garanderen dat dezelfde systemische blootstelling van tacrolimus behouden blijft.

### **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 gesuspenderd.

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.

### **Duur van de behandeling**

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

### **Dosering**

#### **Doseringaanbevelingen – Levertransplantatie**

#### ***Profylaxe van transplantaatafstoting – volwassenen***

De aanvangsdosering bij orale toediening bedraagt 0,10-0,20 mg/kg/dag, verdeeld over twee giften (b.v. '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.

**TACNI 0,5 MG  
TACNI 1 MG  
TACNI 5 MG  
capsules, hard**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 20 april 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 3**

***Profylaxe van transplantaatafstoting – kinderen***

De aanvangsdosering bij de orale toediening bedraagt 0,30 mg/kg/dag, verdeeld over twee giften (b.v. '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 posttransplantatie bij volwassenen en kinderen***

Gedurende de periode posttransplantatie kan de dosering tacrolimus gewoonlijk worden verlaagd. In een aantal gevallen zal het mogelijk zijn de immunosuppressieve comedicaatie 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 dosis tacrolimus, aanvullende corticosteroidtherapie 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 dosering voor primaire immunosuppressie te worden begonnen.

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

**Doseringsaanbevelingen – Niertransplantatie**

***Profylaxe van transplantaatafstoting – volwassenen***

De aanvangsdosering van orale toediening bedraagt 0,20-0,30 mg/kg/dag, verdeeld over twee giften (b.v. '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 transplantaatafstoting – kinderen***

De aanvangsdosering van de orale toediening bedraagt 0,30 mg/kg/dag, verdeeld over twee giften (b.v. '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.

***Dosisaanpassingen gedurende de periode posttransplantatie bij volwassenen en kinderen***

Gedurende de periode posttransplantatie kan de dosering tacrolimus gewoonlijk worden verlaagd. In een aantal gevallen zal het mogelijk zijn de immunosuppressieve comedicaatie te staken, leidend tot tacrolimus dual-therapie. 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***

**TACNI 0,5 MG  
TACNI 1 MG  
TACNI 5 MG  
capsules, hard**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 20 april 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 4**

Verhoging van de dosis tacrolimus, aanvullende corticosteroidtherapie 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 Tacni te worden verlaagd.

Bij conversie van patiënten naar tacrolimus dient met de aanbevolen dosering voor primaire immunosuppressie te worden begonnen.

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

**Doseringsaanbevelingen – Harttransplantatie**

***Profylaxe van transplantaatafstoting – volwassenen***

Tacrolimus kan worden toegepast in combinatie met antilichaaminductie (hetgeen een vertraagde start met tacrolimus therapie mogelijk maakt) of, bij 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 (b.v. 's ochtends en 's avonds). Toediening dient binnen 5 dagen na de operatie te worden gestart, zodra de klinische toestand van de patiënt is gestabiliseerd. Indien de klinische toestand 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 orgaanfalen (b.v. nierfalen). Er werd een initiële tacrolimus dosis van 2 tot 4 mg per dag gebruikt in combinatie met mycophenolaatmofetil en corticosteroiden of in combinatie met sirolimus en corticosteroiden.

***Profylaxe van transplantaatafstoting – kinderen***

Tacrolimus is toegepast in combinatie 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 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 (b.v. 's ochtends en 's avonds).

***Dosisaanpassingen gedurende de periode posttransplantatie bij volwassenen en kinderen***

Gedurende de periode posttransplantatie kan de dosering tacrolimus gewoonlijk worden verlaagd. 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. Bij conversie van

**TACNI 0,5 MG  
TACNI 1 MG  
TACNI 5 MG  
capsules, hard**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 20 april 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 5**

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

Voor informatie over conversie van patiënten van ciclosporine naar Tacni 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.

**Doseringsaanbevelingen bij speciale patiëntenpopulaties**

***Patiënten met leverinsufficiëntie***

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 nierfunctiestoornis***

Daar de nierfunctie geen invloed op de farmacokinetiek van tacrolimus heeft, zullen op grond hiervan geen doseringaanpassingen 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 rubrieken 4.4 en 4.5). Behandeling met tacrolimus kan worden gestart na overweging van de ciclosporinebloedconcentraties en de klinische conditie van de patiënt. Bij verhoogde ciclosporineconcentraties dient toediening van tacrolimus te worden uitgesteld. In 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**

**TACNI 0,5 MG  
TACNI 1 MG  
TACNI 5 MG  
capsules, hard**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 20 april 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 6**

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 volbloedconcentraties van tacrolimus te bepalen, waaronder een semige-automatiseerde '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 immunoassaymethoden 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 bloedconcentratiebepalingen dient te worden gebaseerd op de klinische behoefte. Daar Tacni 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 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 posttransplantatie 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-, hart- als niertransplantatiepatiënten de bloedconcentraties in het algemeen tussen de 5-15 ng/ml.

### **Wijze van toediening**

Aanbevolen wordt de dagelijkse dosis, verdeeld over twee giften (b.v. 's ochtends en 's avonds) in te nemen. Capsules dienen direct na uitname uit de blisterverpakking te worden ingenomen. Patiënten dienen geadviseerd te worden het vochtabsorberend materiaal niet in te nemen. 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).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere macroliden of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

TACNI 0,5 MG  
TACNI 1 MG  
TACNI 5 MG  
capsules, hard

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 20 april 2022**

**Bladzijde : 7**

#### **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 ongewenste voorvallen, 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 rubrieken 4.2 en 4.8).

Gedurende de vroege 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*

Remmers of inductoren van CYP3A4 mogen alleen gelijktijdig worden toegediend met tacrolimus na overleg met een transplantatiespecialist vanwege de mogelijkheid van geneesmiddelinteracties die kunnen leiden tot ernstige bijwerkingen, waaronder afstoting of toxiciteit (zie rubriek 4.5).

##### *CYP3A4-remmers*

Gelijktijdig gebruik met CYP3A4-remmers kan de bloedconcentraties van tacrolimus verhogen, wat kan leiden tot ernstige bijwerkingen, waaronder nefrotoxiciteit, neurotoxiciteit en QT-verlenging. Het wordt aanbevolen om gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers (zoals ritonavir, cobicistat, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromycine, claritromycine of josamycine) met tacrolimus te vermijden. Indien gelijktijdig gebruik onvermijdelijk is, moeten de bloedconcentraties van tacrolimus regelmatig gemonitord worden, vanaf de eerste paar dagen van gelijktijdige toediening, onder toezicht van een transplantatiespecialist, om indien nodig de tacrolimusdosis zo aan te passen dat de blootstelling aan tacrolimus onveranderd blijft. Nierfunctie, ecg inclusief het QT-interval en de klinische toestand van de patiënt moeten ook nauwgezet gemonitord worden.

Dosisaanpassing dient te worden gebaseerd op de persoonlijke situatie van elke patiënt. Een onmiddellijke dosisverlaging kan nodig zijn bij de start van de behandeling (zie rubriek 4.5).

Stopzetting van CYP3A4-remmers kan evenzo de snelheid van metabolisme van tacrolimus beïnvloeden, wat kan leiden tot subtherapeutische bloedconcentraties van tacrolimus en daarom is nauwgezette controle en toezicht van een transplantatiespecialist vereist.

##### *CYP3A4-inductoren*

Gelijktijdig gebruik met CYP3A4-inductoren kan de bloedconcentraties van tacrolimus verlagen, waardoor het risico op transplantaatafstoting mogelijk toeneemt. Het wordt aanbevolen om gelijktijdig

**TACNI 0,5 MG  
TACNI 1 MG  
TACNI 5 MG  
capsules, hard**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 20 april 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 8**

gebruik van sterke CYP3A4-inductoren (zoals rifampicine, fenytoïne, carbamazepine) met tacrolimus te vermijden. Indien gelijktijdig gebruik onvermijdelijk is, moeten de tacrolimus-bloedconcentraties regelmatig gemonitord worden, vanaf de eerste paar dagen van gelijktijdige toediening, onder toezicht van een transplantatiespecialist, om indien nodig de tacrolimusedosis zo aan te passen, dat de blootstelling aan tacrolimus onveranderd blijft. De transplantaatfunctie moet ook goed worden gemonitord (zie rubriek 4.5).

Stopzetting van CYP3A4-inductoren kan evenzo de snelheid van metabolisme van tacrolimus beïnvloeden, wat kan leiden tot suprathérapeutische bloedconcentraties van tacrolimus en daarom is nauwgezette controle en toezicht van een transplantatiespecialist vereist.

*P-glycoproteïne*

Voorzichtigheid is geboden als tacrolimus gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die P-glycoproteïne remmen, aangezien een toename van de tacrolimusspiegels kan optreden. De volbloedspiegels van tacrolimus en de klinische toestand van de patiënt dienen nauwlettend te worden gecontroleerd. Het kan nodig zijn de dosis tacrolimus aan te passen (zie rubriek 4.5).

*Fytotherapeutica*

Fytotherapeutica die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten of andere fytotherapeutica dienen gedurende therapie met tacrolimus te worden vermeden vanwege het risico van interacties die ofwel leiden tot verlaging van tacrolimusbloedspiegels en een verminderd klinisch effect van tacrolimus, ofwel tot toename van tacrolimusbloedspiegels en risico op tacrolimustoxiciteit (zie rubriek 4.5).

*Overige interacties*

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 neurotoxische effecten bekend zijn, kunnen de risico's 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.

*Nefrotoxiciteit*

Tacrolimus kan leiden tot nierfunctiestoornissen bij patiënten na transplantatie. Een acute nierfunctiestoornis kan zonder actieve interventie overgaan in een chronische nierfunctiestoornis. Patiënten met een verminderde nierfunctie moeten nauwgezet gemonitord worden, aangezien de

**TACNI 0,5 MG  
TACNI 1 MG  
TACNI 5 MG  
capsules, hard**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 20 april 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 9**

dosering van tacrolimus mogelijk verlaagd moet worden. Het risico op nefrotoxiciteit kan toenemen wanneer tacrolimus gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die geassocieerd worden met nefrotoxiciteit (zie rubriek 4.5). Gelijktijdig gebruik van tacrolimus met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze nefrotoxische effecten hebben, moet worden vermeden. Wanneer gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, dienen de tacrolimusdalspiegel en de nierfunctie nauwgezet gemonitord te worden en dosisverlaging moet worden overwogen als nefrotoxiciteit optreedt.

*Maagdarmstelselaandoeningen*

Maagdarmperforatie 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 diaree wordt extra monitoren van de tacrolimus concentratie aangeraden tijdens episodes van diaree.

*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, nieren 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 gebruikmakende van procedures zoals echocardiografie, pre- en post transplantatie ecg (b.v. 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 de 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 bij met tacrolimus behandelde patiënten (zie rubriek 4.8). 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-

**TACNI 0,5 MG  
TACNI 1 MG  
TACNI 5 MG  
capsules, hard**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 20 april 2022**

**Bladzijde : 10**

PCR kan gedurende maanden aanwezig zijn maar hoeft niet per se een indicatie van een lymfoproliferatieve ziekte of lymfoom te zijn.

Zoals met andere immunosuppressiva dient, met het oog op potentiële 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).

*Posterieure Reversibele Encefalopathie 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 CMV-infectie, 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 een '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, waaronder transplantaatafstoting, die artsen dienen te overwegen bij de differentiële diagnose bij immunosuppressie patiënten met verslechterende lever- of nierfunctie of neurologische symptomen. Preventie en behandeling moeten overeenstemmen met de klinische richtlijnen.

*Zuivere Erythrocytaire Aplasie (Pure Red Cell Aplasia, PRCA)*

Gevalen van zuivere erythrocytaire aplasie zijn gemeld bij patiënten die zijn behandeld met tacrolimus.

**TACNI 0,5 MG  
TACNI 1 MG  
TACNI 5 MG  
capsules, hard**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 20 april 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 11**

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*

- *Lactose*

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

- *Natrium*

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde 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 metabolisme door CYP3A4 in de darmwand. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen of fytotherapeutica waarvan bekend is dat zij CYP3A4 remmen of induceren, kunnen het metabolisme van tacrolimus beïnvloeden en daardoor bloedconcentraties van tacrolimus verhogen of verlagen. De stopzetting van dergelijke middelen of fytotherapeutica kan evenzo de snelheid van metabolisme van tacrolimus en dus de bloedconcentraties van tacrolimus beïnvloeden.

Farmacokinetische onderzoeken hebben aangetoond dat de toename van tacrolimusbloedconcentraties bij gelijktijdige toediening met CYP3A4-remmers voornamelijk het gevolg is van de verhoogde orale biologische beschikbaarheid van tacrolimus, die toe te schrijven is aan de remming van het gastrointestinale metabolisme. Het effect op de hepatische klaring is minder groot.

Het wordt sterk aanbevolen om de tacrolimusbloedconcentraties, nauwgezet te monitoren onder toezicht van een transplantatiespecialist en om de transplantaatfunctie, QT-verlenging (met ecg), nierfunctie en andere bijwerkingen, waaronder neurotoxiciteit, nauwgezet te monitoren wanneer stoffen die de potentie hebben om het CYP3A4-metabolisme te veranderen gelijktijdig worden gebruikt, en om zo nodig de tacrolimusdosis aan te passen of de behandeling met tacrolimus te onderbreken zodat de blootstelling aan tacrolimus onveranderd blijft (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Patiënten moeten evenzo goed worden gemonitord bij het gelijktijdige gebruik van tacrolimus met meerdere stoffen die CYP3A4 beïnvloeden, aangezien de effecten op de blootstelling aan tacrolimus kunnen worden versterkt of geneutraliseerd.

Geneesmiddelen die tacrolimus beïnvloeden, zijn in onderstaande tabel weergegeven. De voorbeelden van geneesmiddelinteracties zijn niet bedoeld om allesomvattend te zijn en daarom moet de productinformatie van elk geneesmiddel dat gelijktijdig met tacrolimus wordt toegediend, worden geraadpleegd voor informatie over de metabole route, interactiepaden, potentiële risico's en specifieke acties die moeten worden genomen met betrekking tot gelijktijdige toediening.

**TACNI 0,5 MG  
TACNI 1 MG  
TACNI 5 MG  
capsules, hard**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 20 april 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 12**

**Geneesmiddelen die tacrolimus beïnvloeden**

<b>Klasse of naam geneesmiddel/stof</b>	<b>Effect van geneesmiddelinteractie</b>	<b>Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening</b>
Grapefruit of grapefruitsap	Kan de volbloedconcentraties van tacrolimus verhogen en het risico op ernstige bijwerkingen (bijv. neurotoxiciteit, QT-verlenging) verhogen (zie rubriek 4.4)	Vermijd grapefruit of grapefruitsap
Ciclosporine	Kan de volbloedconcentraties van tacrolimus verhogen. Daarnaast kunnen zich synergetische/aanvullende nefrotoxische effecten voordoen	Gelijktijdige gebruik van ciclosporine en tacrolimus moet worden vermeden (zie rubriek 4.4)
Producten waarvan bekend is dat ze nefrotoxische of neurotoxische effecten hebben: aminoglycosiden, gyrase-remmers, vancomycine, sulfamethoxazol + trimethoprim, NSAID's, ganciclovir, aciclovir, amfotericine B, ibuprofen, cidofovir, foscarnet	Kunnen de nefrotoxische of neurotoxische effecten van tacrolimus versterken	Gelijktijdig gebruik van tacrolimus met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze nefrotoxische effecten hebben, dient te worden vermeden. Wanneer gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, de nierfunctie en andere bijwerkingen controleren en indien nodig de tacrolimusdosis aanpassen
Sterke CYP3A4-remmers: antimycotica (bijv. ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), de macrolide antibiotica (bijv. telitromycine, troleandomycine, claritromycine, josamycine), hiv-proteaseremmers (bijv. ritonavir, nelfinavir, saquinavir), HCV-proteaseremmers (bijv. telaprevir, boceprevir en de combinatie van ombitasvir en paritaprevir met ritonavir, bij	Kunnen de volbloedconcentraties van tacrolimus verhogen en het risico op ernstige bijwerkingen (bijv. nefrotoxiciteit, neurotoxiciteit en QT-verlenging) verhogen, waarvoor nauwgezette controle is vereist (zie rubriek 4.4). Snelle en sterke toename van tacrolimusspiegels kan optreden, al binnen 1-3 dagen na gelijktijdige toediening,	Het wordt aanbevolen om gelijktijdig gebruik te vermijden. Indien gelijktijdige toediening van een sterke CYP3A4-remmer onvermijdelijk is, overweeg dan om de tacrolimusdosis achterwege te laten op de dag dat de sterke CYP3A4-remmer wordt gestart. Start de volgende dag opnieuw met tacrolimus in een verlaagde dosis op basis van de tacrolimusbloedconcentraties.

**TACNI 0,5 MG  
TACNI 1 MG  
TACNI 5 MG  
capsules, hard**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 20 april 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 13**

<b>Klasse of naam geneesmiddel/stof</b>	<b>Effect van geneesmiddelinteractie</b>	<b>Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening</b>
<p>gebruik met of zonder dasabuvir), nefazodon, de farmacokinetische versterker cobicistat en de kinaseremmers idelalisib, ceritinib. Sterke interacties zijn ook waargenomen met het macrolide antibioticum erytromycine</p>	<p>ondanks onmiddellijke verlaging van de tacrolimusdosis. De totale tacrolimusblootstelling kan &gt; 5-voudig toenemen. Wanneer ritonavircombinaties gelijktijdig worden toegediend, kan de blootstelling aan tacrolimus &gt; 50-voudig toenemen. Bijna alle patiënten hebben mogelijk een verlaging van de tacrolimusdosis nodig en een tijdelijke onderbreking van tacrolimus kan ook noodzakelijk zijn. Het effect op de tacrolimusbloedconcentraties kan meerdere dagen aanhouden na beëindiging van de gelijktijdige toediening</p>	<p>Veranderingen in de tacrolimusdosis en/of doseringsfrequentie moeten per persoon worden vastgesteld en indien nodig aangepast op basis van tacrolimusdalconcentraties, die moeten worden beoordeeld bij aanvang en regelmatig worden gemonitord tijdens de gelijktijdige toediening (vanaf de eerste paar dagen) en opnieuw geëvalueerd tijdens de behandeling en na de laatste behandeling met de CYP3A4-remmer. Na voltooiing moeten de juiste dosis en doseringsfrequentie van tacrolimus worden bepaald aan de hand van tacrolimusbloedconcentraties. Controleer nauwgezet de nierfunctie, ecg op QT-verlenging en andere bijwerkingen</p>
<p>Matige of zwakke CYP3A4-remmers: antimycotica (bijv. fluconazol, isavuconazol, clotrimazol, miconazol), de macrolide antibiotica (bijv. azitromycine), calciumkanaalblokkers (bijv. nifedipine, nicardipine, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, ethinylestradiol, lansoprazol, omeprazol, de HCV-antivirale middelen elbasvir/grazoprevir en glecaprevir/pibrentasvir, de CMV-antivirale middelen</p>	<p>Kunnen de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verhogen en het risico op ernstige bijwerkingen (bijv. neurotoxiciteit en QT-verlenging) verhogen (zie rubriek 4.4). Een snelle stijging in tacrolimusconcentratie kan optreden</p>	<p>Controleer regelmatig de volbloeddalconcentraties van tacrolimus vanaf de eerste paar dagen van gelijktijdige toediening. Verlaag indien nodig de tacrolimusdosis (zie rubriek 4.2). Controleer nauwgezet de nierfunctie, ecg op QT-verlenging en andere bijwerkingen</p>

**TACNI 0,5 MG  
TACNI 1 MG  
TACNI 5 MG  
capsules, hard**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 20 april 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 14**

<b>Klasse of naam geneesmiddel/stof</b>	<b>Effect van geneesmiddelinteractie</b>	<b>Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening</b>
letermovir, en de tyrosinekinaseremmers nilotinib, crizotinib, imatinib en (Chinese) kruidenpreparaten met extracten van <i>Schisandra sphenanthera</i>		
<i>In vitro</i> zijn de volgende stoffen potentiële remmers van het tacrolimusmetabolisme gebleken: bromocriptine, cortison, dapson, ergotamine, gestodeen, lidocaïne, mefenytioïne, midazolam, nilvadipine, norethisteron, kinidine, tamoxifen	Kunnen de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verhogen en het risico op ernstige bijwerkingen (bijv. neurotoxiciteit en QT-verlenging) verhogen (zie rubriek 4.4)	Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en verlaag indien nodig de tacrolimusdosis (zie rubriek 4.2). Controleer nauwgezet de nierfunctie, ecg op QT-verlenging en andere bijwerkingen
Sterke CYP3A4-inductoren: rifampicine, fenytoïne carbamazepine, apalutamide, enzalutamide, mitotaan of sint-janskruid ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Kunnen de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verlagen en het risico op afstoting verhogen (zie rubriek 4.4). Het maximale effect op de tacrolimusbloedconcentraties kan 1-2 weken na gelijktijdige toediening worden bereikt. Het effect kan 1-2 weken aanhouden na de laatste behandeling	Het wordt aanbevolen om gelijktijdig gebruik te vermijden. Indien gelijktijdig gebruik onvermijdelijk is, hebben patiënten mogelijk een hogere tacrolimusdosis nodig. Veranderingen in de tacrolimusdosis moeten per persoon worden vastgesteld en zo nodig aangepast op basis van tacrolimusvolbloedconcentraties, die bij aanvang moeten worden beoordeeld en de gehele periode regelmatig moeten worden gemonitord (vanaf de eerste paar dagen) en opnieuw geëvalueerd tijdens en na voltooiing van het gebruik van de CYP3A4-inductor. Nadat het gebruik van de CYP3A4-inductor is beëindigd, moet de tacrolimusdosis mogelijk geleidelijk aangepast worden.

**TACNI 0,5 MG  
TACNI 1 MG  
TACNI 5 MG  
capsules, hard**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 20 april 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 15**

<b>Klasse of naam geneesmiddel/stof</b>	<b>Effect van geneesmiddelinteractie</b>	<b>Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening</b>
		Controleer de transplantaatfunctie nauwgezet
Matige CYP3A4-inductoren: metamizol, fenobarbital, isoniazide, rifabutine, efavirenz, etravirine, nevirapine; zwakke CYP3A4-inductoren: flucloxacilline	Kunnen de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verlagen en het risico op afstoting verhogen (zie rubriek 4.4)	Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en verhoog indien nodig de tacrolimusdosis (zie rubriek 4.2). Controleer de transplantaatfunctie nauwgezet
Cannabidiol (P-gp-remmer)	Er zijn meldingen geweest van verhoogde bloedspiegels van tacrolimus bij gelijktijdig gebruik van tacrolimus en cannabidiol. Dit kan het gevolg zijn van de remming van intestinale P-glycoproteïne, die leidt tot een verhoogde biologische beschikbaarheid van tacrolimus	Tacrolimus en cannabidiol dienen met voorzichtigheid gelijktijdig te worden toegediend, waarbij nauwlettend op bijwerkingen moet worden gecontroleerd. Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en pas indien nodig de dosis tacrolimus aan (zie rubriek 4.2 en 4.4)
Producten waarvan bekend is dat ze een hoge affiniteit hebben voor plasma-eiwitten, bijv.: NSAID's, orale anticoagulantia, orale antidiabetica	Tacrolimus wordt in hoge mate gebonden aan plasma-eiwitten. Mogelijke interacties met andere werkzame stoffen waarvan bekend is dat ze een hoge affiniteit voor plasma-eiwitten hebben, moeten worden overwogen	Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en pas indien nodig de tacrolimusdosis aan (zie rubriek 4.2)
Prokinetica: metoclopramide, cimetidine en magnesiumaluminiumhydroxide	Kunnen de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verhogen en het risico op ernstige bijwerkingen (bijv. neurotoxiciteit en QT-verlenging) verhogen	Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en verlaag indien nodig de tacrolimusdosis (zie rubriek 4.2). Controleer nauwgezet de nierfunctie, ecg op QT-verlenging en andere bijwerkingen
Onderhoudsdoses van corticosteroiden	Kunnen de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verlagen en het risico op afstoting verhogen (zie rubriek 4.4)	Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en verhoog indien nodig de tacrolimusdosis (zie rubriek 4.2). Controleer de

**TACNI 0,5 MG  
TACNI 1 MG  
TACNI 5 MG  
capsules, hard**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 20 april 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 16**

<b>Klasse of naam geneesmiddel/stof</b>	<b>Effect van geneesmiddelinteractie</b>	<b>Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening</b>
		transplantaatfunctie nauwgezet
Hoge dosis prednisolone of methylprednisolone	Kan de bloedconcentraties van tacrolimus beïnvloeden (verhogen of verlagen) bij toediening voor de behandeling van acute transplantaatafstoting	Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en pas indien nodig de tacrolimusdosis aan
Direct werkende antivirale (DAA) middelen	Kunnen de farmacokinetiek van tacrolimus beïnvloeden door veranderingen in de leverfunctie tijdens DAA-behandeling, gerelateerd aan klaring van hepatitisvirus. Een daling in tacrolimusbloedconcentraties kan optreden. Het CYP3A4-remmende potentieel van bepaalde DAA's kan dat effect echter neutraliseren of leiden tot verhoogde tacrolimusbloedconcentraties	Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en pas indien nodig de tacrolimusdosis aan om werkzaamheid en veiligheid te blijven garanderen

Aangezien behandeling met tacrolimus mogelijk geassocieerd is met hyperkaliëmie, of met mogelijk verergeren van reeds bestaande hyperkaliëmie, dienen een hoge kaliuminname of kaliumsparende diuretica (bijv. amiloride, triamteren of spironolacton) te worden vermeden (zie rubriek 4.4). Voorzichtigheid is geboden wanneer tacrolimus gelijktijdig wordt toegediend met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en cotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat van trimethoprim bekend is dat het als een kaliumsparend diureticum werkt zoals amiloride. Nauwgezette controle van serumkalium wordt aanbevolen.

***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 is gelijktijdige toediening van ciclosporine en tacrolimus gecontra-indiceerd en dient voorzichtigheid te worden betracht bij patiënten die voorheen met ciclosporine werden behandeld (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Tacrolimus verhoogt de plasmaconcentratie van fenytoïne.

**TACNI 0,5 MG  
TACNI 1 MG  
TACNI 5 MG  
capsules, hard**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 20 april 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 17**

Aangezien tacrolimus de klaring van steroïdengebaseerde anticonceptiva kan verminderen en daardoor tot een verhoogde hormoonblootstelling 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.

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 voorgekomen. Vooralnog zijn geen andere relevante epidemiologische gegevens bekend. Gezien de noodzaak tot behandeling kan 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. Bij *in utero* blootstelling wordt aangeraden de pasgeborene 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 die echter spontaan normaliseert.

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

##### **Borstvoeding**

Gegevens bij de mens 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**

**TACNI 0,5 MG  
TACNI 1 MG  
TACNI 5 MG  
capsules, hard**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 20 april 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 18**

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 Tacni 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 naar orgaansysteem en in aflopende volgorde frequentie van incidentie: *Zeer vaak* ( $\geq 1/10$ ), *Vaak* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), *Soms* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), *Zelden* ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ) en *Zeer zelden* ( $< 1/10.000$ ); *niet bekend* (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Bij elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

##### ***Infecties en parasitaire aandoeningen***

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

Gevallen van CMV-infectie, BK-virus geassocieerde nefropathie, alsmede JC-virus geassocieerde progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met immunosuppressiva, waaronder Tacni.

##### ***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 bloedingsanalyse, pancytopenie, neutropenie.

*Zelden:* trombotische trombocytopenische purpura, hypoprotrombinemie, trombotische microangiopathie.

*Niet bekend:* zuivere erythrocytaire aplasie, agranulocytose, hemolytische anemie, febrile neutropenie.

TACNI 0,5 MG  
TACNI 1 MG  
TACNI 5 MG  
capsules, hard

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

Datum : 20 april 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 19

***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: hyperglykemische condities, diabetes mellitus, hyperkaliëmie.

Vaak: hypomagnesiëmie, hypofosfatemie, hypokaliëmie, hypocalciëmie, hyponatriëmie, hypervolemie, hyperurikemie, verminderde eetlust, metabole acidosis, hyperlipidemie, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, andere stoornissen in de elektrolythuishouding.

Soms: dehydratie, hypoproteïnemie, hyperfosfatemie, hypoglykemie.

***Psychische stoornissen***

Zeer vaak: slapeloosheid.

Vaak: symptomen van angst, verwardheid en desoriëntatie, depressie, depressieve gevoelens, stemmingsafwijkingen en stemmingswisselingen, nachtmerries, hallucinaties, psychische stoornissen.

Soms: psychotische stoornissen.

***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.

Niet bekend: posterieure-reversibele-encefalopathiesyndroom (PRES).

***Oogaandoeningen***

Vaak: wazig zien, fotofobie, oogaandoeningen.

Soms: cataract.

Zelden: blindheid.

Niet bekend: opticusneuropathie.

***Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen***

Vaak: oorsuizen.

Soms: gehoorverlies.

**TACNI 0,5 MG  
TACNI 1 MG  
TACNI 5 MG  
capsules, hard**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 20 april 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 20**

*Zelden:* neuronsensorisch gehoorverlies.

*Zeer zelden:* doofheid.

***Hartaandoeningen***

*Vaak:* ischemische hartziekte, tachycardie.

*Soms:* ventriculaire aritmie en hartstilstand, hartfalen, cardiomyopathie, ventriculaire hypertrofie, supraventriculaire aritmie, hartkloppingen, abnormaal ecg, abnormale pols en hartslag.

*Zelden:* pericardiale effusie.

*Zeer zelden:* Torsades de Pointes.

***Bloedvataandoeningen***

*Zeer vaak:* hypertensie.

*Vaak:* bloedingen, trombo-embolische en ischemische voorvallen, perifere vasculaire aandoeningen, vasculair hypotensieve aandoeningen.

*Soms:* infarct, diepveneuze trombose in het been, shock.

***Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen***

*Vaak:* dyspneu, parenchymale longafwijkingen, pleurale effusie, faryngitis, hoesten, neusverstopping en ontstekingen.

*Soms:* ademhalingsstoornissen, ademhalingsstoornissen, astma.

*Zelden:* acute respiratoire distress syndroom.

***Maagdarmstelselaandoeningen***

*Zeer vaak:* diarree, misselijkheid.

*Vaak:* ontstekingsreacties van het maagdarmstelsel, gastro-intestinale ulceratie en perforatie, gastro-intestinale bloedingen, stomatitis en zweervorming, ascites, braken, gastro-intestinale en abdominale pijn, tekenen en symptomen van slechte spijsvertering, constipatie, flatulentie, opgeblazen gevoel en zwelling in de buik, zachte ontlasting, maagdarm klachten.

*Soms:* adynamische ileus, acute en chronische pancreatitis, gastro-oesofageale refluxziekte, 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, vena-occlusieve leverziekte.

*Zeer zelden:* leverfalen, galgangstenose.

***Huid- en onderhuidaandoeningen***

*Vaak:* pruritus, uitslag, alopecia, acne, toegenomen zweten.

*Soms:* dermatitis, lichtovergevoeligheid.

*Zelden:* toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell).

**TACNI 0,5 MG  
TACNI 1 MG  
TACNI 5 MG  
capsules, hard**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 20 april 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 21**

*Zeer zelden:* syndroom van Stevens-Johnson.

***Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen***

*Vaak:* gewrichtspijn, spierspasmen, pijn in extremiteit, rugpijn.

*Soms:* gewrichtsklachten.

*Zelden:* verminderde mobiliteit.

***Nier- en urinewegaandoeningen***

*Zeer vaak:* nierfunctiestoornissen.

*Vaak:* nierfalen, acuut nierfalen, oligurie, tubulaire necrose, toxische nefropathie, problemen met urineren, blaas- en urethra-gerelateerde symptomen.

*Soms:* anurie, hemolytisch uremisch syndroom.

*Zeer zelden:* nefropathie, hemorragische cystitis.

***Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen***

*Soms:* pijnlijke menstruatie en uterine bloedingen.

***Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen***

*Vaak:* asthenie, lichaamstemperatuurstoornissen, oedeem, pijn en ongemak, verstoorde gewaarwording van de lichaamstemperatuur.

*Soms:* multi-orgaanfalen, griepachtige verschijnselen, temperatuurintolerantie, drukkend gevoel op de borst, zenuwachtig gevoel, abnormaal gevoel.

*Zelden:* dorstig, vallen, beklemmend gevoel op de borst, zweren.

*Zeer zelden:* toename vetweefsel.

***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.

***Letfels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties***

*Vaak:* primaire transplantaat disfunctie.

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 transplantaatafstoting gemeld (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

***Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen:***

Pijn in extremiteit is beschreven in een aantal gepubliceerde case-reports als onderdeel van het

TACNI 0,5 MG  
TACNI 1 MG  
TACNI 5 MG  
capsules, hard

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 20 april 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 22**

pijnsyndroom geïnduceerd door calcineurine-inhibitoren (Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome, CIPS). Dit presenteert zich gewoonlijk als een bilaterale en symmetrische, ernstige, zich naar boven verplaatsende pijn in de onderste extremiteiten en kan gerelateerd zijn aan supratherapeutische spiegels van tacrolimus. Het syndroom kan reageren op dosisreductie van tacrolimus. In sommige gevallen was het nodig om te wisselen naar alternatieve immunosuppressie.

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](http://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 Tacni 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 matige water-oplosbaarheid en sterke erythrocyten en plasma-eiwit binding is het niet te verwachten dat tacrolimus dialyseerbaar is. Bij patiënten met zeer hoge tacrolimus plasmaconcentraties werden hemofiltratie en hemodiafiltratie toegepast, waarbij de tacrolimusconcentraties aanzienlijk verminderd werden. Bij 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: immunosuppressiva, calcineurineremmers, 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.

**TACNI 0,5 MG  
TACNI 1 MG  
TACNI 5 MG  
capsules, hard**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 20 april 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 23**

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  $\gamma$ -interferon) en de expressie van de interleukine-2-receptor.

***Gepubliceerde gegevens betreffende andere primaire orgaantransplantaties***

Tacni 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 het veiligheidsprofiel dat werd gevonden in de grote studies gedaan bij primaire lever-, nier- en harttransplantatie. 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 aan tacrolimus of 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 rejectie-episoden (11,5% vs. 22,6%) en van chronische rejectie 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., 3<sup>rd</sup> 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 g/kg/dag en als orale toediening 0,15 mg/kg/dag, waarna de dosering zodanig werd aangepast dat een dalvolbloedconcentratie 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 rejectie-episoden 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 op tacrolimus worden overgezet dan met tacrolimus behandelde patiënten op ciclosporine ( $n = 2$ ) ( $p = 0,02$ ) (van Keenan e.a., 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 0,1-0,3 mg/kg/dag, waarna de dosering zodanig werd aangepast dat een dalvolbloedconcentratie 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 was de afwezigheid van acute rejectie in de tacrolimusgroep hoger dan in de

**TACNI 0,5 MG  
TACNI 1 MG  
TACNI 5 MG  
capsules, hard**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 20 april 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 24**

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 rejectie numeriek lager was met tacrolimus. Tevens werd in een van de studies met tacrolimus een significant lagere incidentie van bronchiolitis obliterans gevonden.

### ***Pancreastransplantatie***

In een multicenterstudie werden 205 patiënten geïnccludeerd die een gelijktijdige nierpancreastransplantatie 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 dalvolbloedconcentratie van 8-15 ng/ml op dag 5 werd bereikt en van 5-10 ng/ml na 6 maanden. De pancreas overlevingskansen 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 op tacrolimus overgezet, terwijl slechts 6 met tacrolimusbehandelde patiënten een andere immunosuppressieve therapie nodig hadden (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

### ***Dunnedarmtransplantatie***

Uit gepubliceerde klinische ervaring van een onderzoekscentrum met primair gebruik van tacrolimus bij dunnedarmtransplantatie blijkt 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 dosis tacrolimus 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 dalvolbloeddalconcentraties 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 tacrolimuscapsules 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 biologische beschikbaarheid van tacrolimus ligt tussen de 20% en 25%.

Bij levertransplantatiepatiënten werden bij orale toediening (0,30 mg/kg/dag) binnen gemiddeld drie dagen bij de meeste patiënten steady state concentraties van tacrolimus bereikt. Bij gezonde vrijwilligers is aangetoond dat Tacni 0,5 mg, Tacni 1 mg en Tacni 5 mg capsules, hard, bio-equivalent zijn wanneer een gelijke dosis wordt toegediend.

**TACNI 0,5 MG  
TACNI 1 MG  
TACNI 5 MG  
capsules, hard**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 20 april 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 25**

De snelheid en mate van absorptie van tacrolimus zijn 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% 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 capsules 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.

Galstroming heeft geen invloed op de absorptie van tacrolimus.

Er bestaat een sterke correlatie tussen AUC en volbloed steady state dalconcentraties. Het volgen van volbloedconcentraties 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 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 heeft een groot verdelingsvolume. Het steady-state distributievolume bedraagt, gebaseerd op plasmaconcentraties (bij gezonde vrijwilligers) circa 1300 l, en gebaseerd op volbloedconcentraties circa 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 pediatrische 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 ongeveer 43 uur. Bij volwassen en pediatrische 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

**TACNI 0,5 MG  
TACNI 1 MG  
TACNI 5 MG  
capsules, hard**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 20 april 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 26**

aangetoond. De overige metabolieten hebben slechts zwakke 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 activiteit van tacrolimus.

**Excretie**

Na intraveneuze en orale toediening van <sup>14</sup>C-gelabelled tacrolimus blijkt de meeste radioactiviteit met de feces te worden uitgescheiden. Ongeveer 2% van de radioactiviteit werd geëlimineerd in de urine. Minder dan 1% van het onveranderde tacrolimus kan in urine en feces 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 nier en pancreas de primair aangedane organen. Bij ratten werden toxische effecten gevonden op de ogen en de perifere zenuwen. 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 Tacni in klinische transplantatie.

Bij ratten en konijnen werd embryofetale toxiciteit waargenomen die zich beperkte tot doses die significante toxiciteit bij de maternale dieren bewerkstelligde. In ratten werd de vrouwelijke reproductie inclusief de geboorte beïnvloed bij toxische doses en het nageslacht vertoonde een gereduceerd geboortegewicht, verminderde levensvatbaarheid en vertraagde groei. Bij ratten werd een nadelig effect van tacrolimus op de mannelijke fertiliteit, in de vorm van een gereduceerd aantal spermacellen en afgenomen beweeglijkheid, waargenomen.

**6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

**6.1 Lijst van hulpstoffen**

Capsule inhoud:

Povidon K-30

Croscarmellose natrium (E468)

Lactose

Magnesiumstearaat

Capsule omhulsel:

**0.5 mg**

Titaandioxide (E171)

**TACNI 0,5 MG  
TACNI 1 MG  
TACNI 5 MG  
capsules, hard**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 20 april 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 27**

IJzeroxide geel (E172)

Gelatine

**1 mg**

Titaandioxide (E171)

Gelatine

**5 mg**

Titaandioxide (E171)

IJzeroxide rood (E172)

Gelatine

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

Na openen van aluminium omhulsel: 1 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking (in het foliezakje) ter bescherming tegen licht en vocht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PVdC-Aluminium blisters, 10 capsules per blisterverpakking. De blisterverpakkingen zijn samen met een droogmiddel verpakt in een sachet van aluminiumfolie.

Tacni is verpakt in blisterverpakkingen à 20, 30, 50, 50x1, 60, 90 en 100 capsules, hard.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Op basis van immunosuppressieve effecten van tacrolimus dient inhalatie van of direct contact met de huid of slijmvliezen met het poeder in de capsules te worden vermeden. Als dergelijk contact optreedt, was dan de huid en spoel het betreffende oog of beide ogen.

TACNI 0,5 MG  
TACNI 1 MG  
TACNI 5 MG  
capsules, hard

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Datum : 20 april 2022**

**Bladzijde : 28**

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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

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

RVG 103862, 0,5 mg

RVG 103864, 1 mg

RVG 103865, 5 mg

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 december 2010

Datum van laatste verlenging: 16 augustus 2015

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5, 4.8, 6.4 en 6.6: 11 juli 2022.

0422.16v.LD