

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dailiport 0,5 mg, harde capsules met verlengde afgifte
Dailiport 1 mg, harde capsules met verlengde afgifte
Dailiport 2 mg, harde capsules met verlengde afgifte
Dailiport 3 mg, harde capsules met verlengde afgifte
Dailiport 5 mg, harde capsules met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Dailiport 0,5 mg, harde capsules met verlengde afgifte

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

Hulpstoffen met bekend effect

Elke capsule bevat 51 mg lactosemonohydraat.

Elke capsule bevat 5,4 mcg zonnegeel FCF (E110).

Elke capsule bevat 0,4 mcg Allura rood AC (E129).

Elke capsule bevat 3,4 mcg tartrazine (E102).

Dailiport 1 mg, harde capsules met verlengde afgifte

Elke harde capsule met verlengde afgifte bevat 1 mg tacrolimus (als monohydraat).

Hulpstoffen met bekend effect

Elke capsule bevat 102 mg lactosemonohydraat.

Elke capsule bevat 7,4 mcg zonnegeel FCF (E110).

Elke capsule bevat 0,6 mcg Allura rood AC (E129).

Dailiport 2 mg, harde capsules met verlengde afgifte

Elke harde capsule met verlengde afgifte bevat 2 mg tacrolimus (als monohydraat).

Hulpstoffen met bekend effect

Elke capsule bevat 204 mg lactosemonohydraat.

Elke capsule bevat 9,3 mcg zonnegeel FCF (E110).

Elke capsule bevat 0,8 mcg Allura rood AC (E129).

Elke capsule bevat 17,4 mcg tartrazine (E102).

Dailiport 3 mg, harde capsules met verlengde afgifte

Elke harde capsule met verlengde afgifte bevat 3 mg tacrolimus (als monohydraat).

Hulpstoffen met bekend effect

Elke capsule bevat 306 mg lactose monohydraat.

Elke capsule bevat 51,9 mcg zonnegeel FCF (E110).

Elke capsule bevat 1,0 mcg Allura rood AC (E129).

Dailiport 5 mg, harde capsules met verlengde afgifte

Elke harde capsule met verlengde afgifte bevat 5 mg tacrolimus (als monohydraat).

Hulpstoffen met bekend effect

Elke capsule bevat 510 mg lactose monohydraat.

Elke capsule bevat 18,6 mcg zonnegeel FCF (E110).

Elke capsule bevat 1,5 mcg Allura rood AC (E129).

De drukinkt gebruikt voor de opdruk van de capsule bevat sporen van:

- Allura rood AC (E129) (14% w/w van de totale drukinktsamenstelling).
- Zonnegeel FCF (E110) (3% w/w van de totale drukinktsamenstelling).
- Sojalecithine (0,99% w/w van de totale drukinktsamenstelling).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule met verlengde afgifte.

0,5 mg capsules:

Gelatinecapsule maat 5 met een lichtbruin lichaam en een lichtgeel gekleurde dop. De capsules zijn zwart bedrukt met “0,5 mg”, en bevatten wit tot geelachtig poeder of compact poeder (lengte 10,7 - 11,5 mm).

1 mg capsules:

Gelatinecapsule maat 4 met een lichtbruin lichaam en een witte dop. De capsules zijn zwart bedrukt met “1 mg” en bevatten wit tot geelachtig poeder of compact poeder (lengte 14,0 - 14,6 mm).

2 mg capsules:

Gelatinecapsule maat 3 met een lichtbruin lichaam en een donkergroene dop. De capsules zijn zwart bedrukt met “2 mg” en bevatten wit tot geelachtig poeder of compact poeder (lengte 15,6 - 16,2 mm).

3 mg capsules:

Gelatinecapsule maat 2 met een lichtbruin lichaam en een lichtoranje dop. De capsules zijn zwart bedrukt met “3 mg” en bevatten wit tot geelachtig poeder of compact poeder (lengte 17,7 - 18,3 mm).

5 mg capsules:

Gelatinecapsule maat 0 met een lichtbruin lichaam en een roze dop. De capsules zijn zwart bedrukt met “5 mg” en bevatten wit tot geelachtig poeder of compact poeder (lengte 21,4 - 22,0 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe van transplantaatafstoting bij volwassen allogene niertransplantaat- of levertransplantaatontvangers.

Behandeling van afstoting van allogene transplantaten bij volwassen patiënten die eerder zonder succes met andere immunosuppressieve geneesmiddelen werden behandeld.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dailiport is een eenmaal daagse orale formulering van tacrolimus. Behandeling met Dailiport vereist nauwkeurige controles door ervaren en adequaat toegeruste medewerkers. Dit geneesmiddel en eventuele wijzigingen in de immunosuppressieve therapie dienen alleen te worden voorgeschreven door artsen met ervaring in immunosuppressieve therapie en behandeling van transplantatiepatiënten.

Verschillende orale formuleringen van tacrolimus mogen niet worden vervangen zonder klinisch toezicht. Onbedoeld, ongewild of zonder toezicht wisselen tussen verschillende orale formuleringen van tacrolimus met verschillende afgiftekenmerken 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 op dezelfde formulering van tacrolimus te blijven 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 therapeutische geneesmiddelenmonitoring worden uitgevoerd en moeten dosisaanpassingen worden gedaan om te garanderen dat dezelfde systemische blootstelling aan tacrolimus behouden blijft.

Dosering

Onderstaande aanbevolen aanvangsdoses dienen uitsluitend als richtlijn te worden beschouwd. Gedurende de initiële postoperatieve fase wordt Dailiport standaard in combinatie met andere immunosuppressiva toegediend. De dosis kan afhankelijk van het gekozen immunosuppressieve regime variëren. Dosering van Dailiport dient primair te worden gebaseerd op klinische tekenen van afstoting en verdraagbaarheid door de individuele patiënt, ondersteund door bloedspiegelbepalingen (zie hieronder, bij “Therapeutische geneesmiddelenmonitoring”). Mochten zich klinische tekenen van afstoting voordoen, dan dient een aanpassing van het immunosuppressieve regime te worden overwogen.

Bij *de novo* nier- en levertransplantatiepatiënten was de AUC₀₋₂₄ van tacrolimus verlengde afgifte op dag 1 respectievelijk 30% en 50% lager dan die van de capsules met directe afgifte (Prograf) bij equivalente doses. Op dag 4 is systemische blootstelling, gemeten als dalspiegels, met beide formuleringen gelijk voor zowel nier- als levertransplantatiepatiënten. Om verzekerd te zijn van een adequate blootstelling aan het geneesmiddel gedurende de periode direct na transplantatie is het aanbevolen de tacrolimusdalspiegels zorgvuldig en herhaaldelijk te controleren gedurende de eerste twee weken na transplantatie met Dailiport. Aangezien tacrolimus een stof is met een langzame klaring, dient er rekening mee te worden gehouden dat het enkele dagen kan duren voordat Dailiport dosiswijzigingen resulteren in een steady-state situatie.

Ter onderdrukking van transplantaatafstoting moet immunosuppressie worden gehandhaafd; als gevolg hiervan kan geen indicatie over de duur van de orale behandeling worden gegeven.

Profylaxe van niertransplantaatafstoting

Behandeling met Dailiport dient gestart te worden met een eenmaal daags toegediende dosis van 0,20-0,30 mg/kg/dag in de ochtend. Toediening dient binnen 24 uur na het beëindigen van de operatie te worden gestart.

Gedurende de periode post-transplantatie kan de Dailiport dosis gewoonlijk worden verlaagd. In een aantal gevallen zal het mogelijk zijn de immunosuppressieve comedicatie te staken, leidend tot Dailiport monotherapie. Door veranderingen van de conditie van de patiënt kan na de transplantatie de farmacokinetiek wijzigen, hetgeen aanleiding kan zijn voor verdere aanpassingen van de dosis.

Profylaxe van levertransplantaatafstoting

Dailiport behandeling dient gestart te worden met een eenmaal daags toegediende dosis van 0,10-0,20 mg/kg/dag in de ochtend. Toediening dient circa 12-18 uur na voltooiing van de operatie te worden gestart. Gedurende de periode post-transplantatie kan de Dailiport dosis gewoonlijk worden verlaagd. In een aantal gevallen zal het mogelijk zijn de immunosuppressieve comedicaatie te staken en door te gaan met Dailiport monotherapie. Door verbetering van de conditie van de patiënt kan na de transplantatie de farmacokinetiek veranderen, hetgeen aanleiding kan zijn voor verdere aanpassingen van de dosis.

Conversie van behandeling met tacrolimus met directe afgifte naar behandeling met Dailiport

Bij transplantatiepatiënten die tweemaal daags capsules met directe afgifte gebruiken en moeten worden omgezet naar Dailiport eenmaal daags, dient conversie in een 1:1 (mg:mg) verhouding van de totale dagelijkse dosis plaats te vinden. Dailiport dient 's ochtends te worden toegediend.

Bij stabiele patiënten die werden geconverteerd van capsules met directe afgifte (tweemaal daags) naar capsules met verlengde afgifte (eenmaal daags) in een 1:1 (mg:mg) verhouding van de totale dagelijkse dosis was de systemische blootstelling aan tacrolimus (AUC₀₋₂₄) voor capsules met verlengde afgifte ongeveer 10% lager dan die voor capsules met directe afgifte. De verhouding tussen de tacrolimusdalspiegels (C₂₄) en systemische blootstelling (AUC₀₋₂₄) voor capsules met verlengde afgifte is gelijk aan die voor directe afgifte. Bij conversie van capsules met directe afgifte naar Dailiport dienen tacrolimusdalspiegels te worden gemeten vóór conversie en binnen twee weken na conversie. Na de conversie dienen de tacrolimusdalspiegels te worden gecontroleerd en dient de dosis indien nodig te worden aangepast om de systemische blootstelling op hetzelfde niveau te handhaven. Om verzekerd te zijn van het behoud van gelijke systemische blootstelling dienen dosisaanpassingen te worden gemaakt.

Conversie van ciclosporine naar tacrolimus

Voorzichtigheid is geboden bij de conversie van ciclosporine naar op tacrolimus gebaseerde behandeling (zie rubriek 4.4 en 4.5). Een gecombineerde toediening van ciclosporine en tacrolimus wordt niet aanbevolen. Behandeling met Dailiport kan worden gestart na beoordeling van de ciclosporine bloedspiegels en de klinische conditie van de patiënt. Bij verhoogde ciclosporine spiegels dient toediening van Dailiport te worden uitgesteld. In de praktijk wordt 12-24 uur na staken van ciclosporine met de op tacrolimus gebaseerde therapie gestart. Na conversie dient de bloedspiegel van ciclosporine te worden gevolgd, daar de klaring van ciclosporine kan zijn veranderd.

Behandeling van transplantaatafstoting

Verhoging van de dosis tacrolimus, aanvullende corticosteroïdtherapie en introductie van korte kuren met mono- of polyklonale antilichamen zijn alle toegepast om afstoting te behandelen. Indien zich toxische verschijnselen voordoen, zoals ernstige bijwerkingen (zie rubriek 4.8) dient de dosis van Dailiport mogelijk te worden verlaagd.

Behandeling van transplantaatafstoting na nier- of levertransplantatie

Voor conversie van patiënten van andere immunosuppressiva naar eenmaal daags Dailiport dient de behandeling te worden gestart met de initiële orale dosis die wordt aanbevolen voor primaire immunosuppressie voor profylaxe van transplantaatafstoting bij respectievelijk nier- en levertransplantatie.

Behandeling van transplantaatafstoting na harttransplantatie

Aan volwassen patiënten die zijn geconverteerd naar Dailiport dient een orale aanvangsdosis van eenmaal daags 0,15 mg/kg/dag in de ochtend te worden toegediend.

Behandeling van transplantaatafstoting na transplantatie van andere organen

Hoewel er geen klinische ervaring is met tacrolimus verlengde afgifte bij long-, pancreas- en darmgetransplanteerde patiënten, is tacrolimus directe afgifte gebruikt bij longgetransplanteerde patiënten met een orale aanvangsdosis van 0,10–0,15 mg/kg/dag, bij pancreasgetransplanteerde patiënten met een orale aanvangsdosis 0,2 mg/kg/dag en bij darmgetransplanteerde patiënten met een orale aanvangsdosis van 0,3 mg/kg/dag.

Therapeutische geneesmiddelenmonitoring

Dosering dient bij iedere individuele patiënt primair te worden gebaseerd op de beoordeling van klinische tekenen van afstoting en verdraagbaarheid ondersteund met tacrolimusvolbloeddalspiegelbepalingen.

Als hulpmiddel bij de bepaling van de optimale dosering zijn er verschillende immunoassaymethoden beschikbaar om de volbloedconcentraties van tacrolimus te bepalen. Vergelijkingen tussen concentraties in gepubliceerde literatuur met de individuele waarden in de klinische praktijk, dienen met de nodige zorgvuldigheid en kennis van de gebruikte assaymethoden te worden uitgevoerd. In de huidige klinische praktijk worden volbloedspiegels met behulp van immunoassaymethoden bepaald.

De verhouding tussen tacrolimus-dalspiegels (C₂₄) en systemische blootstelling (AUC 0-24) is gelijk voor de capsules met directe- en verlengde afgifte.

Gedurende de periode na transplantatie dienen controles van de bloeddalspiegels van tacrolimus te worden uitgevoerd. Tacrolimusbloeddalspiegelmonsters dienen ongeveer 24 uur na de laatste dosis Dailiport, net voor de volgende dosis, te worden bepaald. Herhaalde dalspiegelbepalingen gedurende de eerste twee weken na transplantatie worden aanbevolen, gevolgd door periodieke bepalingen tijdens de onderhoudstherapie. Tacrolimusbloeddalspiegels dienen eveneens nauwkeurig bepaald te worden na conversie van capsules met directe afgifte naar Dailiport, na dosisaanpassingen, na veranderingen in het immunosuppressieve regime of na gelijktijdige toediening van stoffen die mogelijk de tacrolimusvolbloedconcentratie kunnen veranderen (zie rubriek 4.5). De frequentie van bloedspiegelbepalingen dient te worden gebaseerd op de klinische behoefte. Aangezien tacrolimus een stof is met een langzame klaring dient er rekening mee te worden gehouden dat het enkele dagen kan duren voordat Dailiport dosiswijzigingen resulteren in een steady-state situatie.

Analyse van gegevens van klinische studies duidt aan dat het merendeel van de transplantatiepatiënten met succes kan worden behandeld met tacrolimusbloeddalspiegels onder de 20 ng/ml. Het is noodzakelijk de klinische toestand van de patiënt in ogenschouw te nemen bij het interpreteren van de volbloedspiegels. In de klinische praktijk zijn de volbloeddalspiegels in de vroege post-transplantatieperiode doorgaans 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 doorgaans tussen de 5-15 ng/ml.

Speciale patiëntenpopulaties

Gestoorde leverfunctie

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

Gestoorde nierfunctie

Daar de nierfunctie geen invloed op de farmacokinetiek van tacrolimus heeft (zie rubriek 5.2), is op grond hiervan geen dosisaanpassing noodzakelijk. Echter, gezien de potentiële nefrotoxiciteit van tacrolimus

wordt aanbevolen de nierfunctie zorgvuldig te controleren, inclusief seriële metingen van de creatinineconcentratie, berekening van de creatinineklaring en bepaling van het urinevolume.

Ras

In vergelijking met blanke personen hebben zwarte patiënten mogelijk hogere tacrolimusdoses nodig om dezelfde dalspiegels te verkrijgen.

Geslacht

Er zijn geen aanwijzingen dat mannelijke en vrouwelijke patiënten verschillende doses nodig hebben om dezelfde dalspiegels te verkrijgen.

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Dailiport bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

Wijze van toediening

Dailiport is een eenmaal daags orale formulering van tacrolimus. Het wordt aanbevolen de dagelijkse Dailiport dosis eenmaal daags in de ochtend toe te dienen.

Dailiport harde capsules met verlengde afgifte dienen direct na uitname uit de blisterverpakking te worden ingenomen. De patiënt moet worden aangeraden niet het droogmiddel in te slikken. De capsules dienen **in hun geheel** met vloeistof (bij voorkeur water) te worden ingenomen. Dailiport dient in het algemeen op een lege maag of ten minste 1 uur vóór of 2-3 uur na de maaltijd te worden ingenomen om maximale absorptie te verkrijgen (zie rubriek 5.2). Een vergeten ochtenddosering dient zo snel mogelijk op dezelfde dag te worden ingenomen. De volgende ochtend dient geen dubbele dosis te worden ingenomen.

Bij patiënten die gedurende de periode direct na de transplantatie geen orale geneesmiddelen kunnen innemen, kan tacrolimusbehandeling intraveneus worden gestart met een dosis van circa 1/5e van de aanbevolen orale dosis voor de desbetreffende indicatie. Daarom zijn i.v. Tacrolimus-formuleringen beschikbaar.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, soja, pinda, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Overgevoeligheid voor andere macroliden.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er zijn medicatiefouten gemeld, waaronder onbedoelde, ongewilde of zonder toezicht uitgevoerde substitutie van tacrolimusformuleringen 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 op dezelfde formulering van tacrolimus te blijven 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).

Tacrolimus harde capsule met verlengde afgifte wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege beperkte gegevens over veiligheid en/of werkzaamheid.

Voor de behandeling van afstoting van allogene transplantaten bij volwassen patiënten die eerder zonder succes met andere immunosuppressieve geneesmiddelen werden behandeld zijn nog geen klinische gegevens beschikbaar voor Dailiport met verlengde afgifte.

Klinische gegevens met betrekking tot de profylaxe van transplantaatafstoting bij volwassen allogene harttransplantaatontvangers zijn nog niet beschikbaar voor Dailiport.

Gedurende de vroege post-transplantatieperiode dient controle van de volgende parameters routinematig te worden uitgevoerd: bloeddruk, ECG, neurologische en visuele status, nuchtere bloedglucosespiegels, bloedwaarden elektrolyten (met name kalium), lever- en nierfunctietesten, hematologische parameters, bloedstollingsbepalingen en plasma-eiwitbepalingen. Indien klinisch relevante afwijkingen van deze parameters worden waargenomen, dient aanpassing 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 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 tacrolimusdosis 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 Dailiport te worden vermeden vanwege het risico op interacties die ofwel leiden tot verlaging van de tacrolimusbloedconcentraties en een verminderd klinisch effect van tacrolimus, ofwel tot toename van de tacrolimusbloedconcentraties 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 nefrotoxische of neurotoxische effecten bekend zijn, kunnen de risico's van deze effecten versterken (zie rubriek 4.5).

Vaccinatie

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.

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.

Omdat de bloedspiegels van tacrolimus aanzienlijk kunnen veranderen tijdens episoden van diarree wordt extra monitoren van de tacrolimusconcentratie aangeraden tijdens episoden van diarree.

Hartaandoeningen

Ventriculaire- en septumhypertrofie, gemeld als cardiomyopathieën, zijn in zeldzame gevallen waargenomen bij patiënten die behandeld werden met tacrolimus directe afgifte, en zou zich ook met Dailiport kunnen voordoen. Het merendeel van de gevallen was reversibel en betrof doorgaans patiënten

met tacrolimusbloeddalspiegels 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 leverdisfunctie, infecties, volumeoverbelasting en oedeem. Dienovereenkomstig dienen risicopatiënten die een substantieel hogere dosis immunosuppressiva krijgen, regelmatig gemonitord te worden met behulp van procedures zoals echocardiografie, pre- en post-transplantatie ECG (bv. op maand 3 en vervolgens op maand 9-12). Indien zich afwijkingen voordoen, dient dosisverlaging van Dailiport 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

Bij patiënten die behandeld werden met tacrolimus is melding gemaakt van de ontwikkeling van Epstein-Barr Virus (EBV)-geassocieerde lymfoproliferatieve afwijkingen (zie rubriek 4.8). Een combinatie van immunosuppressiva, zoals het gelijktijdig geven van antilymfocytische antilichamen (bv. basiliximab of daclizumab), verhoogt het risico op EBV-geassocieerde lymfoproliferatieve afwijkingen. Bij EBV-virus capside antigeen (VCA)-negatieve patiënten is melding gemaakt van een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfoproliferatieve afwijkingen. Daarom dient bij deze patiëntengroep de EBV-VCA-serologie bekend te zijn voordat de Dailiport behandeling wordt gestart. Tijdens de behandeling wordt het nauwkeurig volgen met EBV-PCR aangeraden. Positieve EBV-PCR kan gedurende maanden aantoonbaar blijven en is als zodanig niet indicatief voor een lymfoproliferatieve ziekte of een lymfoom.

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

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.

Infecties, waaronder opportunistische infecties

Patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva, waaronder Dailiport, 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 leuko-encefalopathie (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 tijdens de differentiaaldiagnose van patiënten die immunosuppressieve therapie ondergaan en een verslechterende lever- of nierfunctie of neurologische symptomen hebben. Preventie en behandeling moeten overeenstemmen met de klinische richtlijnen.

Posterieure reversibele encefalopathie syndroom (PRES)

Bij patiënten die behandeld zijn met tacrolimus, is melding gemaakt van de ontwikkeling van posterieure reversibele encefalopathie 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 (bv. een MRI-scan) uitgevoerd te worden. Indien de diagnose PRES wordt gesteld, wordt een adequate behandeling van de bloeddruk en de epileptische aanvallen 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.

Trombotische microangiopathie (TMA) (inclusief hemolytisch uremisch syndroom (HUS) en trombotische trombocytopenische purpura (TTP))

De diagnose TMA, waaronder trombotische trombocytopenische purpura (TTP) en hemolytisch uremisch syndroom (HUS), die soms leiden tot nierfalen of een fatale afloop, moet worden overwogen bij patiënten die zich melden met hemolytische anemie, trombocytopenie, vermoeidheid, wisselende neurologische verschijnselen, nierfunctiestoornissen en koorts. Indien TMA wordt vastgesteld, is onmiddellijke behandeling vereist en moet stopzetting van tacrolimus naar inzicht van de behandelende arts worden overwogen.

De gelijktijdige toediening van tacrolimus met een mammalian target of rapamycin (mTOR)-remmer (zoals sirolimus, everolimus) kan het risico op trombotische microangiopathie (waaronder hemolytisch uremisch syndroom en trombotische trombocytopenische purpura) verhogen.

Zuivere Erythrocytaire Aplasie (Pure Red Cell Aplasia, PRCA)

Gevalen van zuivere erythrocytaire aplasie 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 comediatie geassocieerd met zuivere erythrocytaire aplasie gemeld.

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 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.

Bijzondere populaties

Er is beperkte ervaring bij niet-blanke patiënten en patiënten met een verhoogd immunologisch risico (bv. hertransplantatie, bewijs van 'panel reactieve antilichamen'(PRA)).

Verlaging van de dosis kan noodzakelijk zijn bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

Hulpstoffen

0,5 mg en 2 mg capsules

Dailiport bevat lactose en azokleurstoffen, die natrium bevatten.

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

Dit geneesmiddel bevat de azokleurstoffen zonnegeel FCF (E 110), allurarood AC (E 129) en tartrazine (E 102) die allergische reacties kunnen veroorzaken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde capsule met verlengde afgifte, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

1 mg, 3 mg en 5 mg capsules

Dailiport bevat lactose en azokleurstoffen, die natrium bevatten.

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

Dit geneesmiddel bevat de azokleurstoffen zonnegeel FCF (E 110) en allurarood AC (E 129) die allergische reacties kunnen veroorzaken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde capsule met verlengde afgifte, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

De drukinkt gebruikt voor de opdruk van de Dailiport capsules bevat sojalecithine. Voor patiënten die overgevoelig zijn voor pinda's of soja dienen het risico en de ernst van de overgevoeligheid te worden afgewogen tegen het voordeel van het gebruik van Dailiport.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Metabolische interacties

Systemisch beschikbare 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 zowel de tacrolimusbloedconcentratie 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 of op andere wijze de tacrolimusbloedspiegels te beïnvloeden gelijktijdig worden gebruikt, en zo nodig de behandeling met

tacrolimus te onderbreken of de dosis zo aan te passen dat de bloedspiegel 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.

CYP3A4-remmers welke mogelijk leiden tot stijging van de tacrolimusbloedspiegels

Klinisch is van de hiernavolgende middelen aangetoond dat zij de tacrolimusbloedspiegels verhogen: Sterke interacties zijn waargenomen met de antimycotica zoals ketoconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol en isavuconazol, macrolide antibiotica zoals erytromycine, telitromycine en troleandomycine, HIV-proteaseremmers (bv. ritonavir, nelfinavir, saquinavir), HCV-proteaseremmers (bv. telaprevir, boceprevir en de combinatie van ombitasvir en paritaprevir met ritonavir, bij gebruik met en zonder dasabuvir) of de CMV anivirale letermovir, de farmacokinetische versterker cobicistat en de tyrosinekinaseremmers idelalisib, ceritinib, nilotinib, crizotinib en imatinib. Gelijktijdig gebruik van deze middelen vereist in bijna alle patiënten reductie van de dosis tacrolimus. Farmacokinetische studies hebben aangetoond dat de toename in bloedconcentraties hoofdzakelijk het resultaat is van de verhoogde orale biologische beschikbaarheid van tacrolimus, die toe te schrijven is aan de remming van het gastro-intestinale metabolisme. Het effect op de hepatische klaring is minder groot.

Zwakkere interacties zijn waargenomen met clotrimazol, claritromycine, josamycine, nifedipine, nocardipine, diltiazem, verapamil, amiodaron, danazol, ethinylestradiol, omeprazol, HCV-proteaseremmers elbasvir/grazoprevir en glecaprevir/pibrentasvir, 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, norethindron, kinidine, tamoxifen, (triacetyl)oleandomycine, azithromycine.

Het gebruik van grapefruitsap dient te worden vermeden omdat hiervan beschreven is dat het volbloeddalconcentraties van tacrolimus kan verhogen en het risico op ernstige bijwerkingen (bijv. neurotoxiciteit en QT-verlenging) kan verhogen (zie rubriek 4.4).

Lansoprazol en ciclosporine kunnen in potentie het CYP3A4-metabolisme van tacrolimus remmen en daarbij de tacrolimusvolbloedconcentraties verhogen. Daarnaast kunnen zich synergetische/aanvullende nefrotoxische effecten voordoen. Het gelijktijdige gebruik van ciclosporine en tacrolimus moet worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Andere interacties welke mogelijk leiden tot stijging van de tacrolimusbloedspiegels

Tacrolimus wordt uitgebreid aan plasma-eiwitten gebonden. Er dient rekening te worden gehouden met mogelijke interacties met andere actieve substanties met een hoge affiniteit voor plasma-eiwitten bv. NSAID's, orale anticoagulantia of orale antidiabetica).

Andere potentiële interacties die de systemische blootstelling kunnen verhogen zijn prokinetische agentia (zoals metoclopramide en cisapride), cimetidine en magnesium-aluminium-hydroxide.

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).

CYP3A4-inductoren welke mogelijk leiden tot een verlaging van tacrolimusbloedspiegels

Klinisch is van de hiernavolgende middelen aangetoond dat ze de tacrolimusbloedspiegel verlagen: Sterke interacties zijn waargenomen met rifampicine, fenytoïne, apalutamide, enzalutamide, mitotaan, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*). Gelijktijdig gebruik van deze middelen vereist bij bijna alle patiënten een dosisverhoging van tacrolimus. Klinisch relevante interacties zijn ook waargenomen met fenobarbital. Van corticosteroïd onderhoudsdoses 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, rifabutinem, efavirenz, etravirine, nevirapine en isoniazide kunnen in potentie de tacrolimusbloedconcentraties verlagen.

Gelijktijdige toediening van tacrolimus met metamizol, dat een inductor is van metaboliserende enzymen, waaronder CYP2B6 en CYP3A4, kan een verlaging van de plasmaconcentraties van tacrolimus veroorzaken met een mogelijke afname van de klinische werkzaamheid. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer metamizol en tacrolimus gelijktijdig worden toegediend; klinische respons en/of geneesmiddelconcentraties moeten waar nodig worden gecontroleerd.

Caspofugine kan de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verlagen en het risico op afstoting verhogen. Het mechanisme van de interactie is niet bevestigd. Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en verhoog indien nodig de tacrolimusdosis (zie rubriek 4.2). Controleer de transplantaatfunctie nauwgezet.

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 de werkzaamheid en veiligheid te blijven garanderen.

Zwakke CYP3A4-inductoren-Flucloxacilline

Gelijktijdige toediening kan 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.

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.

Aangezien tacrolimus de klaring van op steroïden gebaseerde anticonceptiva kan verminderen en daardoor tot een verhoogde hormoonblootstelling kan leiden, dient in verband hiermee bijzondere aandacht te worden geschonken aan de keuze van contraceptieve maatregelen.

Er is beperkte kennis beschikbaar over interacties tussen tacrolimus en statines. Klinische 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 antipyrine 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 welke leiden tot klinisch schadelijke effecten

Gelijktijdig gebruik van tacrolimus met geneesmiddelen waarvan nefrotoxische of neurotoxische effecten bekend zijn (bv. met aminoglycosiden, gyraseremmers, vancomycine, co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), NSAID's, ganciclovir of aciclovir, cidofovir, foscarnet) kan deze effecten versterken.

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

Gelijktijdige toediening van tacrolimus met een mammalian target of rapamycin (mTOR)-remmer (zoals sirolimus, everolimus) kan het risico op trombotische microangiopathie (waaronder hemolytisch uremisch syndroom en trombotische trombocytopenische purpura) verhogen (zie rubriek 4.4).

Daar tacrolimus in verband wordt gebracht met hyperkaliëmie of eventueel preëxistente hyperkaliëmie kan verhogen, dient het gebruik van grote hoeveelheden kalium of van kaliumsparende diuretica (bv. 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.

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 gegevens bij de mens blijkt dat tacrolimus de placenta passeert. Beperkt beschikbare gegevens van orgaantransplantatiepatiënten laten in vergelijking met andere immunosuppressiva bij het gebruik van tacrolimus, geen verhoogd risico op nadelige effecten van het verloop en de uitkomst van de zwangerschap zien. Er zijn echter wel gevallen van spontane abortus gemeld. Vooralnog zijn er geen andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. Tacrolimusbehandeling kan worden overwogen 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 van *in utero* blootstelling wordt aangeraden de pasgeborene te monitoren op nadelige effecten van tacrolimus (in het bijzonder effecten op de nieren). Er is risico op vroeggeboorte (<37 weken) (incidentie van 66 op de 123 geboortes, d.w.z. 53.7%; alhoewel gegevens laten zien dat het overgrote deel van de nieuwgeborenen een normaal geboortegewicht had voor hun zwangerschapsleeftijd) en tevens op hyperkaliëmie bij de nieuwgeborene (incidentie 8 op 111 neonaten, d.w.z. 7,2%) die echter spontaan normaliseert.

Bij ratten en konijnen veroorzaakte tacrolimus embryofetale toxiciteit bij doses waarbij maternale toxiciteit optrad (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 Dailiport gebruiken 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 van 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.

Studies naar de effecten van tacrolimus (Dailiport) op de beïnvloeding van het autorijden of het gebruiken van machines zijn niet uitgevoerd.

4.8 Bijwerkingen

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

De meest gerapporteerde bijwerkingen (voorkomend in > 10% van de patiënten) zijn tremor, nierfunctiestoornissen, hyperglykemische condities, diabetes mellitus, hyperkaliëmie, infecties, hypertensie en slapeloosheid.

De frequentie van bijwerkingen is als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $\leq 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $\leq 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zoals bekend bij andere krachtige 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 voorkomen.

Gevalen 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 tacrolimus.

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd

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 tacrolimustherapie gemeld.

Immuunsysteemaandoeningen

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

Bijwerkingen		
Systeem/orgaan klasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Vaak	anemie, trombocytopenie, leukopenie, afwijkende rode bloedcelanalyse, leukocytose
	Soms	coagulatiestoornissen, pancytopenie, neutropenie, afwijkende coagulatie en bloedingsanalyse, trombotische microangiopathie
	Zelden	trombotische trombocytopenische purpura, hypoprotrombinemie
	Niet bekend	zuivere erythrocytaire aplasie (Pure Red Cell Aplasia, PRCA), agranulocytose, hemolytische anemie, febriële neutropenie
Endocriene aandoeningen	Zelden	hirsutisme
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	diabetes mellitus, hyperglykemie, hyperkaliëmie
	Vaak	metabole acidosis, andere stoornissen in de electrolythuishouding, hyponatriëmie, hypervolemie, hyperurikemie, hypomagnesiëmie, hypokaliëmie, hypocalciëmie, verminderde eetlust, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, hypertriglyceridemie, hypofosfatemie

	Soms	dehydratie, hypoglykemie, hypoproteïnemie, hyperfosfatemie
Psychische stoornissen	Zeer vaak	slapeloosheid
	Vaak	verwardheid en desoriëntatie, depressie, symptomen van angst, hallucinaties, psychische stoornissen, depressieve gevoelens, stemmingsafwijkingen en stemmingswisselingen, nachtmerries
	Soms	psychotische stoornis
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	hoofdpijn, tremor
	Vaak	zenuwstelselaandoeningen, convulsies, verminderd bewustzijn, perifere neuropathie, duizeligheid, sensibiliteit- en gevoelsstoornissen, verminderd vermogen tot schrijven
	Soms	encefalopathie, hersenbloedingen en beroertes, coma, spraak- en taalstoornissen, verlamming en parese, amnesie
	Zelden	hypertonie
	Zeer zelden	myasthenie
	Niet bekend	posterieure-reversibele-encefalopathiesyndroom (PRES)
Oogaandoeningen	Vaak	oogaandoeningen, wazig zien, fotofobie
	Soms	cataract
	Zelden	blindheid
	Niet bekend	opticusneuropathie
Evenwichtsorgaan- en oor-aandoeningen	Vaak	oorsuizen
	Soms	gehoorverlies
	Zelden	neurosensorisch gehoorverlies
	Zeer zelden	doofheid
Hartaandoeningen	Vaak	ischemische coronaire arterie aandoeningen, tachycardie
	Soms	hartfalen, ventriculaire aritmie en hartstilstand, supraventriculaire aritmie, cardiomyopathie, ventriculaire hypertrofie, hartkloppingen
	Zelden	pericardiale effusie
	Zeer zelden	<i>Torsades de Pointes</i>
Bloedvataandoeningen	Zeer vaak	hypertensie
	Vaak	trombo-embolische en ischemische voorvallen, vasculair hypotensieve aandoeningen, bloedingen, perifeer vasculaire aandoeningen
	Soms	diep veneuze trombose in het been, shock, infarct
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak:	parenchymale longafwijkingen, dyspnoe, pleurale effusie, hoesten, faryngitis, neusverstopping en ontstekingen
	Soms	ademhalingsstoornissen, ademhalingswegstoornissen, astma
	Zelden	acute respiratoire distress syndroom
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	diarree, misselijkheid

	Vaak	maagdarmklachten, braken, gastro-intestinale en abdominale pijn, ontstekingsreacties van het maagdarmsstelsel, gastro-intestinale bloedingen, gastro-intestinale ulceratie en perforatie, ascites, stomatitis en zweervorming, constipatie, tekenen en symptomen van slechte spijsvertering, flatulentie, opzwellling en vergroting, zachte ontlasting
	Soms	acute en chronische pancreatitis, adynamische ileus, gastro-oesofageale refluxziekte, verstoorde maaglediging
	Zelden	pseudocysten in de pancreas, onvolledige ileus
Lever- en galaandoeningen	Vaak	galgangaandoeningen, hepatocellulaire schade en hepatitis, galstuwning en geelzucht
	Zelden	vena-occlusieve leverziekte, trombose van de leverarterie
	Zeer zelden	leverfalen
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Vaak:	uitslag, pruritus, 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, rugpijn, spierspasmen, pijn in extremiteit
	Soms	gewrichtsklachten
	Zelden	verminderde mobiliteit
Nier- en urineweg-aandoeningen	Zeer vaak	nierfunctiestoornissen
	Vaak	nierfalen, acuut nierfalen, toxische nefropathie, tubulaire necrose, problemen met urineren, oligurie, blaas en urethra symptomen
	Soms	hemolytisch uremisch syndroom, anurie
	Zeer zelden	nefropathie, hemorragische cystitis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	pijnlijke menstruatie en uterine bloedingen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	koorts, pijn en onbehagen, asthenie, oedeem, verstoorde gewaarwording van de lichaamstemperatuur
	Soms	griepachtige verschijnselen, zenuwachtig gevoel, abnormaal gevoel, multi-orgaanfalen, gewaarwording van een drukkend gevoel op de borst, temperatuurintolerantie
	Zelden	vallen, zweren, beklemmend gevoel op de borst, dorst
	Zeer zelden	toename vetweefsel
	Onbekend	febriële neutropenie
Onderzoeken	Zeer vaak	abnormale resultaten leverfunctie test
	Vaak	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 transplantatdysfunctie

Er zijn medicatiefouten gemeld, waaronder onbedoelde, ongewilde of zonder toezicht uitgevoerde substitutie van tacrolimusformuleringen met directe of verlengde afgifte. Er is een aantal aan medicatiefouten gerelateerde gevallen van transplantaatafstoting gemeld (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 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 suprathérapeutische 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.

4.9 Overdosering

Er is weinig ervaring met overdosering. Enkele gevallen van accidentele overdosering zijn gemeld waarbij de volgende verschijnselen werden waargenomen: tremor, hoofdpijn, misselijkheid en braken, infecties, urticaria, lethargie en verhoging in BUN, serumcreatinineconcentraties en alanine-aminotransferaseconcentraties.

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

Gebaseerd op het hoge moleculaire gewicht, de matige wateroplosbaarheid en sterke erythrocyten en plasma-eiwitbinding is het niet te verwachten dat tacrolimus dialyseerbaar is. Bij patiënten met zeer hoge tacrolimusplasmaconcentraties werden hemofiltratie en hemodiafiltratie toegepast, waarbij de tacrolimusconcentraties aanzienlijk 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: Immunosuppressiva, calcineurineremmers, ATC-code: L04AD02

Werkingsmechanisme

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 cytokinegenen voorkomt.

Farmacodynamische effecten

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.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Resultaten van klinische studies met tacrolimus eenmaal daags

Levertransplantatie

De werkzaamheid en veiligheid van tacrolimus verlengde afgifte en tacrolimus directe afgifte, beide in combinatie met corticosteroiden, zijn vergeleken bij 471 *de novo* levertransplantaat ontvangers. Het percentage door biopsie bevestigde acute afstotingen binnen de eerste 24 weken na transplantatie bedroeg 32,6% in de verlengde afgifte-groep (n = 237) en 29,3% in de directe afgifte-groep (n = 234). Het behandelingsverschil (verlengde afgifte - directe afgifte) was 3,3% (95%-betrouwbaarheidsinterval [-5,7%, 12,3%]). De patiëntoverleving na 12 maanden was 89,2% voor verlengde afgifte en 90,8% voor directe afgifte; in de verlengde afgifte-arm overleden 25 patiënten (14 vrouwen, 11 mannen) en in de directe afgifte-arm overleden 24 patiënten (5 vrouwen, 19 mannen). De transplantaatoverleving na 12 maanden was 85,3% voor verlengde afgifte en 85,6% voor directe afgifte.

Niertransplantatie

De werkzaamheid en veiligheid van tacrolimus verlengde afgifte en tacrolimus directe afgifte, beide in combinatie met mycofenolaatmofetil (MMF) en corticosteroiden, zijn vergeleken bij 667 *de novo* niertransplantaat ontvangers. Het percentage door biopsie bevestigde acute afstotingen binnen de eerste 24 weken na transplantatie bedroeg 18,6% in de verlengde afgifte-groep (n = 331) en 14,9% in de directe afgifte-groep (n = 336). Het behandelingsverschil (verlengde afgifte - directe afgifte) was 3,8% (95%-betrouwbaarheidsinterval [-2,1%, 9,6%]). De patiëntoverleving na 12 maanden was 96,9% voor verlengde afgifte en 97,5% voor directe afgifte; in de verlengde afgifte-arm overleden 10 patiënten (3 vrouwen, 7 mannen) en in de directe afgifte-arm overleden 8 patiënten (3 vrouwen, 5 mannen). De transplantaatoverleving na 12 maanden was 91,5% voor verlengde afgifte en 92,8% voor Directe afgifte.

De werkzaamheid en veiligheid van tacrolimus directe afgifte, ciclosporine en tacrolimus verlengde afgifte, alle in combinatie met basiliximab-antilichaaminductie, MMF en corticosteroiden, zijn vergeleken bij 638 *de novo* ontvangers van een niertransplantaat. De incidentie van falende werkzaamheid na 12 maanden (gedefinieerd als overlijden, transplantaatverlies, door biopsie bevestigde acute afstoting of uitval [*loss to follow-up*]) was 14,0% in de tacrolimus verlengde afgifte-groep (n = 214), 15,1% in de tacrolimus directe afgifte-groep (n = 212) en 17,0% in de ciclosporinegroep (n = 212). Het behandelingsverschil was -3,0% (tacrolimus verlengde afgifte-ciclosporine) (95,2%-

betrouwbaarheidsinterval [-9,9%, 4,0%]) voor tacrolimus verlengde afgifte versus ciclosporine en -1,9% (tacrolimus directe afgifte-ciclosporine) (95,2%-betrouwbaarheidsinterval [-8,9%, 5,2%]) voor tacrolimus directe afgifte versus ciclosporine. De patiëntoverleving na 12 maanden was 98,6% voor tacrolimus verlengde afgifte, 95,7% voor tacrolimus directe afgifte en 97,6% voor ciclosporine; in de tacrolimus verlengde afgifte-arm overleden 3 patiënten (allen mannen), in de tacrolimus directe afgifte-arm overleden 10 patiënten (3 vrouwen, 7 mannen) en in de ciclosporine-arm overleden 6 patiënten (3 vrouwen, 3 mannen). De transplantaatoverleving na 12 maanden was 96,7% voor tacrolimus verlengde afgifte, 92,9% voor tacrolimus directe afgifte en 95,7% voor ciclosporine.

Klinische effectiviteit en veiligheid van tweemaal daags toegediende tacrolimuscapsules met directe afgifte bij primaire-orgaantransplantatie

In prospectieve studies is tacrolimus directe afgifte 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 gedaan bij primaire lever-, nier- en harttransplantatie. De werkzaamheid van tacrolimus directe afgifte zoals gevonden in de meest omvangrijke studies wordt hierna per indicatie samengevat.

Longtransplantatie

De interim analyse van een recente multicenter studie met tacrolimus directe afgifte omvat 110 patiënten die 1:1 waren gerandomiseerd op óf tacrolimus óf ciclosporine. Tacrolimus werd gestart als continu intraveneus infuus met een dosis van 0,01-0,03 mg/kg/dag en als orale toediening met een dosis van 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 episoden van acute resectie (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%.

In een gerandomiseerde studie werden 66 patiënten met tacrolimus behandeld en 67 met ciclosporine. Tacrolimus werd gestart als continu intraveneus infuus met een dosis van 0,025 mg/kg/dag en als orale toediening met een dosis van 0,15 mg/kg/dag, waarna de dosis zodanig werd aangepast dat een dalspiegel 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%. Episoden van acute resectie per 100 patiëntdagen kwamen numeriek minder voor in de tacrolimusgroep (0,85 episoden) dan in de ciclosporinegroep (1,09 episoden). 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 met tacrolimus behandelde patiënten naar 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 dosis van 0,05 mg/kg/dag en als orale toediening met een dosis van 0,1-0,3 mg/kg/dag, waarna de dosis zodanig werd aangepast dat een dalspiegel 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 resectie in de tacrolimusgroep hoger dan in de ciclosporinegroep (resp. 57,7% vs. 45,8% en 50% vs. 33,3%).

De drie studies tonen een overeenkomstige overleving, terwijl de incidentie van acute reëctie 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 multicenter studie met tacrolimus directe afgifte werden 205 patiënten ingesloten die een gelijktijdige nier-pancreastransplantatie ondergingen. Zij werden gerandomiseerd over tacrolimusbehandeling (n=103) of ciclosporinebehandeling (n=102). De orale per protocol aanvangsdosis van tacrolimus bedroeg 0,2 mg/kg/dag, waarna de dosis zodanig werd aangepast dat een dalspiegel van 8-15 ng/ml op dag 5 werd bereikt en van 5-10 ng/ml na 6 maanden. De pancreasoverleving was op 1 jaar met tacrolimus significant hoger: 91,3% versus 74,5% met ciclosporine ($p < 0,0005$), terwijl de overleving van het niertransplantaat in beide groepen gelijk was. In totaal werden 34 patiënten van ciclosporine naar tacrolimus geconverteerd, terwijl slechts 6 met tacrolimus-behandelde patiënten een andere immunosuppressieve therapie nodig hadden.

Darmtransplantatie

Gepubliceerde klinische ervaring met primair gebruik van tacrolimus directe afgifte bij darmtransplantatie van een enkel onderzoekscentrum toont de overlevingskans bij 155 patiënten (65 enkel darmtransplantatie, 75 lever en darm en 25 multi-orgaan) 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, beenmergstimulatie, het gebruik van de interleukine-2 antagonist daclizumab, lagere aanvangsdosis tacrolimus met als doel dalspiegels van 10-15 ng/ml en meer recentelijk transplantaatbestraling.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij de mens is aangetoond dat tacrolimus door het gehele maagdarmkanaal kan worden geabsorbeerd. De beschikbare tacrolimus wordt meestal snel geabsorbeerd. Dailiport is een formulering van tacrolimus met verlengde afgifte, hetgeen resulteert in een verlengd absorptieprofiel, met een gemiddelde tijd tot maximale bloedconcentratie (C_{max}) van circa 2 uur (t_{max}).

De absorptie is variabel en de gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van tacrolimus (onderzocht met de directe afgifte formulering) ligt in het bereik 20% - 25% (het individuele bereik bij volwassen patiënten is 6% - 43%). De orale biologische beschikbaarheid van tacrolimus verlengde afgifte was verlaagd bij toediening na een maaltijd. Zowel de snelheid als de mate van absorptie van tacrolimus verlengde afgifte was verlaagd bij toediening met voedsel.

Galstroming heeft geen invloed op de absorptie van tacrolimus en de behandeling met Dailiport kan daarom oraal worden gestart.

Er bestaat bij tacrolimus verlengde afgifte een sterke correlatie tussen AUC en volbloed-steady-state-dalspiegels. Het volgen van volbloedspiegels geeft daarom een goed beeld van de totale systemische blootstelling.

Distributie

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 volbloed-concentraties circa 47,6 l.

Metabolisme

Tacrolimus wordt extensief gemetaboliseerd in de lever, primair door cytochroom P450-3A4 (CYP3A4) en het cytochroom P450-3A5 (CYP3A5). 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 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 activiteiten van tacrolimus.

Excretie

Tacrolimus is een stof met langzame klaring. In gezonde vrijwilligers bedraagt de totale lichaamsklaring, 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 eiwitniveaus, 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 was de gemiddelde halfwaardetijd ongeveer 43 uur.

Na intraveneuze en orale toediening van ¹⁴C-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. De gal is de 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 piek bloedconcentraties die werden bereikt met deze doses lagen boven 150 ng/ml, wat 6 keer hoger is dan de gemiddelde piekconcentraties waargenomen met tacrolimus verlengde afgifte in klinische transplantatie.

Bij ratten en konijnen werd embryofoetale toxiciteit waargenomen die zich beperkte tot doses die significante toxiciteit bij de maternale dieren bewerkstelligden. 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.

In 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

Inhoud capsule:

Ethylcellulose
Hypromellose
Lactose monohydraat
Magnesium stearaat

Omhulsel capsule:

0,5 mg en 2 mg capsules
Briljantblauw FCF (E133)
Allurarood AC (129)
Titaniumdioxide (E171)
Zonnegeel FCF (E110)
Gelatine
Tartrazine (E102)

1 mg en 3 mg capsules
Briljantblauw FCF (E133)
Allurarood AC (129)
Titaniumdioxide (E171)
Zonnegeel FCF (E110)
Gelatine

5 mg capsules:
Briljantblauw FCF (E133)
Allurarood AC (129)
Titaniumdioxide (E171)
Zonnegeel FCF (E110)
Gelatine
Erythrosine (E127)

Drukinkt

Schellak
Allurarood AC Aluminum Lake (E129)
Brilliantblauw FCF Aluminum Lake (E133)
Zonnegeel FCF Aluminum Lake (E110)
Propylene glycol (E1520)
Lecithin (soja)
Simethicon

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Tacrolimus is niet verenigbaar met PVC (polyvinylchloride). Slangen, spuit en andere apparatuur die worden gebruikt bij het prepareren van een suspensie met de inhoud van de Dailiport capsule mogen geen PVC bevatten.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Na opening van de aluminium zak: 1 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking (aluminium zak) ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dailiport capsules zijn verpakt in PVC/PVDC/aluminium blisterverpakkingen met droogmiddel, verzegeld in een aluminium zak.

Verpakkingsgrootten: 30, 50, 60 (2x30) and 100 (2x50) harde capsules met verlengde afgifte in blisterverpakking en 30x1, 50x1, 60x1 (2x30) en 100x1 (2x50) harde capsules met verlengde afgifte in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient 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

Dailiport 0,5 mg, harde capsules met verlengde afgifte - RVG 123565

Dailiport 1 mg, harde capsules met verlengde afgifte - RVG 123566

Dailiport 2 mg, harde capsules met verlengde afgifte - RVG 123567

Dailiport 3 mg, harde capsules met verlengde afgifte - RVG 123568

Dailiport 5 mg, harde capsules met verlengde afgifte - RVG 123569

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 oktober 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5, 4.8 en 5.2: 26 maart 2024