

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 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

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

#### Hulpstoffen met bekend effect:

Elke harde capsules met verlengde afgifte bevat 51 mg lactose (als monohydraat).  
Elke harde capsules met verlengde afgifte bevat 5,4 microgram Zonnegeel FCF (E 110).  
Elke harde capsules met verlengde afgifte bevat 0,4 microgram Allura rood AC (E 129).  
Elke harde capsules met verlengde afgifte bevat 3,4 microgram tartrazine (E 102).

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

#### Hulpstoffen met bekend effect:

Elke harde capsules met verlengde afgifte bevat 102 mg lactose (als monohydraat).  
Elke harde capsules met verlengde afgifte bevat 7,4 microgram Zonnegeel FCF (E 110).  
Elke harde capsules met verlengde afgifte bevat 0,6 microgram Allura rood AC (E 129).

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

#### Hulpstoffen met bekend effect:

Elke harde capsules met verlengde afgifte bevat 204 mg lactose (als monohydraat).  
Elke harde capsules met verlengde afgifte bevat 9,3 microgram Zonnegeel FCF (E 110).  
Elke harde capsules met verlengde afgifte bevat 0,8 microgram Allura rood AC (E 129).  
Elke harde capsules met verlengde afgifte bevat 17,4 microgram tartrazine (E 102).

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

#### Hulpstoffen met bekend effect:

Elke harde capsules met verlengde afgifte bevat 306 mg lactose (als monohydraat).  
Elke harde capsules met verlengde afgifte bevat 51,9 microgram Zonnegeel FCF (E 110).  
Elke harde capsules met verlengde afgifte bevat 1,0 microgram Allura rood AC (E 129).

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

#### Hulpstoffen met bekend effect:

Elke harde capsules met verlengde afgifte bevat 510 mg lactose (als monohydraat).  
Elke harde capsules met verlengde afgifte bevat 18,6 microgram Zonnegeel FCF (E 110).  
Elke harde capsules met verlengde afgifte bevat 1,5 microgram Allura rood AC (E 129).

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

- Allura rood AC aluminiumlak (E129) (14% w/w van de totale drukinktsamenstelling);
- Zonnegeel FCF aluminiumlak (E110) (3% w/w van de totale drukinktsamenstelling);
- Lecithine (soja) (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*

Gelatine capsule, maat 5 met een lichtbruin lichaam en een lichtgele kap, zwart bedrukt met “0,5 mg”, met wit tot geelachtig poeder of samengeperst poeder (lengte 10,7 – 11,5 mm).

#### *1 mg capsules*

Gelatine capsule, maat 4 met een lichtbruin lichaam en een witte kap, zwart bedrukt met “1 mg”, met wit tot geelachtig poeder of samengeperst poeder (lengte 14,0 – 14,6 mm).

#### *2 mg capsules*

Gelatine capsule, maat 3 met een lichtbruin lichaam en een donkergroene kap, zwart bedrukt met “2 mg”, met wit tot geelachtig poeder of samengeperst poeder (lengte 15,6 – 16,2 mm).

#### *3 mg capsules*

Gelatine capsule, maat 2 met een lichtbruin lichaam en een lichtoranje kap, zwart bedrukt met “3 mg”, met wit tot geelachtig poeder of samengeperst poeder (lengte 17,7 – 18,3 mm).

#### *5 mg capsules*

Gelatine capsule, maat 0 met een lichtbruin lichaam en een roze kap, zwart bedrukt met “5 mg”, met wit tot geelachtig poeder of samengeperst 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 gesubstitueerd zonder klinisch toezicht. Onbedoelde, ongewilde of zonder toezicht uitgevoerde wisseling tussen alternatieve orale formuleringen van tacrolimus met ongelijke afgifte-eigenschappen 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  $AUC_{0-24}$  van tacrolimus voor Dailiport op dag 1 respectievelijk 30% en 50% lager dan die van de capsules met directe afgifte (vb. Adoport) 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 comedicaatie 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 capsules met onmiddellijke afgifte naar behandeling met Dailiport

Bij transplantatiepatiënten die tweemaal daags capsules met onmiddellijke 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 tacrolimus capsules met onmiddellijke afgifte (tweemaal daags) naar Dailiport (eenmaal daags) in een 1:1 (mg:mg) verhouding van de totale dagelijkse dosis was de systemische blootstelling aan tacrolimus ( $AUC_{0-24}$ ) voor Dailiport ongeveer 10% lager dan die voor tacrolimus capsules met onmiddellijke afgifte. De verhouding tussen de tacrolimusdalspiegels ( $C_{24}$ ) en systemische blootstelling ( $AUC_{0-24}$ ) voor Dailiport is gelijk aan die voor tacrolimus capsules met onmiddellijke vrijgifte. Bij conversie van tacrolimus capsules met onmiddellijke 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 corticosteroidtherapie 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 Dailiport bij long-, pancreas- en darmgetransplanteerde patiënten, zijn tacrolimus capsules met onmiddellijke 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 ( $C_{24}$ ) en systemische blootstelling ( $AUC_{0-24}$ ) is gelijk voor de twee formuleringen Dailiport en tacrolimus capsules met onmiddellijke 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 tacrolimus capsules met onmiddellijke 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 ochtenddosis 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 1/5<sup>e</sup> van de

aanbevolen orale dosis voor de desbetreffende indicatie.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor tacrolimus, 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 capsules met verlengde afgifte wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan achttien jaar vanwege beperkte gegevens over veiligheid en/of effectiviteit.

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 tacrolimus capsules met verlengde afgifte.

Klinische gegevens met betrekking tot de profylaxe van transplantaatafstoting bij volwassen allogene harttransplantaatontvangers zijn nog niet beschikbaar voor tacrolimus capsules met verlengde afgifte.

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.

### 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.

### 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 met tacrolimus capsules met onmiddellijke afgifte behandelde patiënten 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 en andere maligniteiten, waaronder huidkanker en Kaposi-sarcoom (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 antigen (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.

Kaposi-sarcoom, waaronder gevallen met agressieve ziektevormen en fatale aflopen, is gemeld bij patiënten die tacrolimus kregen. In sommige gevallen is regressie van het Kaposi-sarcoom gezien na verminderen van de intensiteit van de immunosuppressie.

Zoals bij andere potente immunosuppressieve middelen is het risico op secundaire kanker onbekend.

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 tacrolimus, hebben een verhoogd risico op opportunistische infecties (viraal, bacterieel, fungaal en protozoaal). Hieronder vallen 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 en 'de novo' infectie met hepatitis B en C, alsook hepatitis E, dat

chronisch kan worden). Deze infecties zijn vaak gerelateerd aan een hoge totale immunosuppressieve belasting en kunnen leiden tot ernstige of fatale condities, waaronder transplantaatafstoting, die artsen dienen te overwegen tijdens de differentiaaldiagnose van patiënten die immunosuppressieve therapie ondergaan en een verslechterende 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 Aplasia (Pure Red Cell Aplasia, PRCA)

Gevallen van zuivere erythrocytaire aplasia zijn gemeld bij patiënten die zijn behandeld met tacrolimus. Bij alle patiënten werden risicofactoren voor zuivere erythrocytaire aplasia, zoals parvovirus B19-infectie, een onderliggende ziekte of comediatie geassocieerd met zuivere erythrocytaire aplasia gemeld.

#### 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, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat de azokleurstoffen Zonnegeel FCF (E 110), Allura rood AC (E 129) en

tartrazine (E 102). Dit kan allergische reacties veroorzaken.

Dit middel 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, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat de azokleurstoffen Zonnegeel FCF (E 110), Allura rood AC (E 129) en tartrazine (E 102). Dit kan allergische reacties veroorzaken.

Dit middel 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 stoffen 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 nauwlettend te monitoren onder toezicht van een transplantatiespecialist en om de transplantaatfunctie, QT-verlenging (met ECG), nierfunctie en andere bijwerkingen, waaronder neurotoxiciteit, nauwlettend 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 worden hieronder 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.

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 volbloeddalconcentraties van tacrolimus verhogen en het risico op ernstige bijwerkingen	Vermijd grapefruit en grapefruitsap

Klasse of naam geneesmiddel/stof	Effect van geneesmiddelinteractie	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
	(bijv. neurotoxiciteit en QT-verlenging) verhogen (zie rubriek 4.4)	
Ciclosporine	Kan de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verhogen. Daarnaast kunnen zich synergetische/aanvullende nefrotoxische effecten voordoen.	Het 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 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.
<p>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 gebruik met of zonder dasabuvir), nefazodon, de farmacokinetische versterker cobicistat en de kinaserepressoren idelalisib, ceritinib.</p> <p>Sterke interacties zijn ook waargenomen met het macrolide antibioticum erytromycine.</p>	<p>Kunnen de volbloeddalconcentraties 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).</p> <p>Snelle en sterke toename van tacrolimusspiegels kan optreden, al binnen 1-3 dagen na gelijktijdige toediening, ondanks onmiddellijke verlaging van de tacrolimusdosis.</p> <p>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</p>	<p>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. 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</p>

<b>Klasse of naam geneesmiddel/stof</b>	<b>Effect van geneesmiddelinteractie</b>	<b>Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening</b>
	kan meerdere dagen aanhouden na beëindiging van de gelijktijdige toediening.	nierfunctie, ECG op QT-verlenging en andere bijwerkingen.
Matige of zwakke CYP3A4-remmers: antimycotica (bijv. fluconazol, isavuconazol, clotrimazol, miconazol), de macrolide antibiotica (bijv. azitromycine), calciumkanaalblokkers (bijv. nifedipine, nocardipine, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, ethinylestradiol, lansoprazol, omeprazol, de HCV-antivirale middelen elbasvir/grazoprevir en glecaprevir/pibrentasvir, de CMV-antivirale middelen letermovir, en de tyrosinekinaserepressoren nilotinib, crizotinib en imatinib en (Chinese) kruidenpreparaten met extracten van <i>Schisandra sphenanthera</i>	Kunnen de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verhogen en het risico op ernstige bijwerkingen (bijv. neurotoxiciteit, QT-verlenging) (zie rubriek 4.4). Een snelle stijging in tacrolimusconcentratie kan optreden.	Controleer regelmatig de volbloeddalconcentraties van tacrolimus vanaf de eerste paar dagen van gelijktijdige toediening. Verlaag indien nodig de tacrolimus dosis (zie rubriek 4.2). Controleer nauwgezet de nierfunctie, ECG op QT-verlenging en andere bijwerkingen.
<i>In vitro</i> zijn de volgende stoffen potentiële remmers van het tacrolimusmetabolisme gebleken: bromocriptine, cortison, dapson, ergotamine, gestodeen, lidocaïne, mefenytoïne, midazolam, nilvadipine, norethisteron, kinidine, tamoxifen	Kunnen de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verhogen en het risico op ernstige bijwerkingen (bijv. neurotoxiciteit, 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, QT-verlenging met ECG 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 tacrolimusvolbloeddalconcentraties, 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

<b>Klasse of naam geneesmiddel/stof</b>	<b>Effect van geneesmiddelinteractie</b>	<b>Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening</b>
		mogelijk geleidelijk aangepast worden. 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.
Caspofungine	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.
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 plasmaeiwitten, bijv.: NSAID's, orale anticoagulantia, orale antidiabetica	Tacrolimus wordt in hoge mate gebonden aan plasmaeiwitten. Mogelijke interacties met andere werkzame stoffen waarvan bekend is dat ze een hoge affiniteit voor plasmaeiwitten hebben, moeten worden overwogen.	Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en pas indien nodig de tacrolimusdosis aan (zie rubriek 4.2).
Prokinetica: metoclopramide, cimetidine en magnesium-aluminiumhydroxide	Kunnen de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verhogen en het risico op ernstige bijwerkingen (bijv. neurotoxiciteit, QT-verlenging) verhogen.	Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en verlaag indien nodig de tacrolimusdosis (zie rubriek 4.2). Controleer nauwgezet de nierfunctie, QT-verlenging met ECG 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 transplantaatfunctie nauwgezet.
Hoge dosis prednisolon of methylprednisolon	Kan de bloedconcentraties van tacrolimus beïnvloeden (verhogen of verlagen) bij toediening voor de behandeling van acute	Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en pas indien nodig de tacrolimusdosis aan.

Klasse of naam geneesmiddel/stof	Effect van geneesmiddelinteractie	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
	transplantaatafstoting.	
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.

Gelijktijdige toediening van tacrolimus met een mammalian target of rapamycin (mTOR)-remmer (bijv. 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.

#### 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.

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 over vrouwen blijkt dat tacrolimus de placenta passeert. Er bestaat een risico op hyperkaliëmie bij de pasgeborene (bijv. een incidentie van 7,2% bij neonaten, d.w.z. 8 van de 111), wat doorgaans spontaan lijkt te normaliseren. 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 geval van blootstelling *in utero* wordt aanbevolen de pasgeborene te controleren op mogelijke bijwerkingen van tacrolimus (in het bijzonder bijwerkingen op de nieren).

##### *Resultaten van een niet-interventionele post-autorisatie veiligheidsstudie [EUPAS37025]*

Een post-autorisatie veiligheidsstudie analyseerde 2.905 zwangerschappen uit het vrijwillige register voor orgaantransplantatie (Transplant Pregnancy Registry International, TPRI), waarbij de uitkomsten werden beoordeeld van vrouwen die werden behandeld met tacrolimus (383 prospectief gemeld, waaronder 247 niertransplantatiepatiënten en 136 levertransplantatiepatiënten), en degenen die andere immunosuppressiva gebruikten. Op basis van beperkte gegevens (289 prospectief gemelde zwangerschappen waarbij sprake was van blootstelling aan tacrolimus in het eerste trimester) wezen de resultaten van het onderzoek niet op een verhoogd risico op ernstige misvormingen. Er werd een hogere prevalentie van spontane abortus waargenomen bij vrouwen die behandeld waren met tacrolimus in vergelijking met alternatieve immunosuppressiva. Er was ook een hogere prevalentie van pre-eclampsie onder niertransplantatiepatiënten die behandeld waren met tacrolimus. Over het geheel was er echter onvoldoende bewijs om conclusies te trekken over het risico van deze uitkomsten. Onder nier- en levertransplantatiepatiënten die aan tacrolimus werden blootgesteld, was 45%-55% van hun levendgeborenen prematuur, met 75%-85% die een normaal geboortegewicht hadden voor de zwangerschapsduur. Er werden vergelijkbare resultaten waargenomen bij andere immunosuppressiva, hoewel er door het beperkte bewijs maar moeilijk conclusies kunnen worden getrokken.

Bij ratten en konijnen veroorzaakte tacrolimus embryofoetale 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.

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 Dailiport.

### 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 en Kaposi-saroom, zijn in verband met tacrolimustherapie gemeld.

### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

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

### 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: diabetes mellitus, hyperglykemische aandoeningen, hyperkaliëmie  
Vaak: metabole acidosis, andere stoornissen in de elektrolythuishouding, hyponatriëmie, hypervolemie, hyperurikemie, hypomagnesiëmie, hypokaliëmie, hypocalciëmie, verminderde eetlust, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, hypertriglyceridemie, hypofosfatemie  
Soms: dehydratie, hypoglykemie, hypoproteïnemie, hyperfosfatemie

### Psychische aandoeningen

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, paresthesieën en dyesthesieën, 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: optische neuropathie

#### Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: oorsuizen  
Soms: gehoorverlies  
Zelden: neurosensorisch gehoorverlies  
Zeer zelden: doofheid

#### Hartaandoeningen

Vaak: ischemische kransslagaderaandoeningen, tachycardie  
Soms: hartfalen, ventriculaire aritmie en hartstilstand, supraventriculaire aritmie, cardiomyopathie, ventriculaire hypertrofie, hartkloppingen  
Zelden: pericardiale effusie  
Zeer zelden: *Torsades de pointes*

#### Bloedvataandoeningen

Zeer vaak: hypertensie  
Vaak: trombo-embolische en ischemische voorvallen, vasculair hypotensieve aandoeningen, bloedingen, perifere vasculaire aandoeningen  
Soms: diep veneuze trombose in het been, shock, infarct

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: parenchymale longafwijkingen, dyspneu, 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 maagdarmstelsel, gastro-intestinale bloedingen, gastro-intestinale ulceratie en perforatie, ascites, stomatitis en zweervorming, constipatie, tekenen en symptomen van slechte spijsvertering, flatulentie, opzwellend en vergroting, zachte ontlasting  
Soms: acute en chronische pancreatitis, paralytische 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 leverslagader  
Zeer zelden: leverfalen

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: uitslag, pruritus, alopecia, acne, toenemend zweten  
Soms: dermatitis, lichtovergevoeligheid  
Zelden: toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell)  
Zeer zelden: Stevens-Johnson-syndroom

#### Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: gewrichtspijn, rugpijn, spierspasmen, pijn in extremiteit  
Soms: gewrichtsklachten  
Zelden: verminderde mobiliteit

#### Nier- en urinewegaandoeningen

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 uteriene bloedingen

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: koortsachtige aandoeningen, pijn en onbehagen, asthenische aandoeningen, oedeem, verstoorde gewaarwording van de lichaamstemperatuur  
Soms: griepachtige verschijnselen, zenuwachtig gevoel, abnormaal gevoel, multiorgaanfalen, gewaarwording van een drukkend gevoel op de borst, temperatuurintolerantie  
Zelden: vallen, zweren, beklemmend gevoel op de borst, dorst  
Zeer zelden: toename vetweefsel

#### Onderzoeken

Zeer vaak: abnormale resultaten leverfunctie test  
Vaak: verhoogd alkalische fosfatase in het bloed, gewichtstoename  
Soms: verhoogd amylase, abnormaal ECG, abnormale pols- en hartslagonderzoeken, gewichtsafname, verhoogd lactaatdehydrogenase in het bloed  
Zeer zelden: abnormaal echocardiogram, electrocardiogram QT verlengd

#### Letsele, intoxicaties en verrichtingencomplicaties

Vaak: primaire transplantatiedysfunctie

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 transplantatafstoting 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, [www.fagg.be](http://www.fagg.be), Afdeling Vigilantie: Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be), e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

## **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  $\gamma$ -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 capsules met verlengde afgifte en tacrolimus capsules met onmiddellijke 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 tacrolimus capsules met verlengde afgifte-groep (n = 237) en 29,3% in de tacrolimus capsules met onmiddellijke afgifte-groep (n = 234).

Het behandelingsverschil (verlengde afgifte-onmiddellijke afgifte) was 3,3% (95%-betrouwbaarheidsinterval [-5,7%, 12,3%]). De patiëntoverleving na 12 maanden was 89,2% voor tacrolimus capsules met verlengde afgifte en 90,8% voor tacrolimus capsules met onmiddellijke afgifte; in de arm met tacrolimus capsules met verlengde afgifte overleden 25 patiënten (14 vrouwen, 11 mannen) en in de arm met tacrolimus met onmiddellijke afgifte overleden 24 patiënten (5 vrouwen, 19 mannen). De transplantaatoverleving na 12 maanden was 85,3% voor tacrolimus capsules met verlengde afgifte en 85,6% voor tacrolimus capsules met onmiddellijke afgifte.

#### *Niertransplantatie*

De werkzaamheid en veiligheid van tacrolimus capsules met verlengde afgifte en tacrolimus capsules met onmiddellijke 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 groep die tacrolimus capsules met verlengde afgifte kreeg (n = 331) en 14,9% in de groep die tacrolimus capsules met onmiddellijke afgifte kreeg (n = 336). Het behandelingsverschil (verlengde afgifte- onmiddellijke afgifte) was 3,8% (95%-betrouwbaarheidsinterval [-2,1%, 9,6%]). De patiëntoverleving na 12 maanden was 96,9% voor tacrolimus capsules met verlengde afgifte en 97,5% voor tacrolimus capsules met onmiddellijke afgifte; in de arm met tacrolimus capsules met verlengde afgifte overleden 10 patiënten (3 vrouwen, 7 mannen) en in de arm met tacrolimus capsules met onmiddellijke afgifte overleden 8 patiënten (3 vrouwen, 5 mannen). De transplantaatoverleving na 12 maanden was 91,5% voor tacrolimus capsules met verlengde afgifte en 92,8% voor tacrolimus capsules met onmiddellijke afgifte.

De werkzaamheid en veiligheid van tacrolimus capsules met onmiddellijke afgifte, ciclosporine en tacrolimus capsules met 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 groep die tacrolimus capsules met verlengde afgifte kreeg (n = 214), 15,1% in de groep die tacrolimus capsules met onmiddellijke afgifte kreeg (n = 212) en 17,0% in de ciclosporinegroep (n = 212). Het behandelingsverschil was -3,0% (tacrolimus capsules met verlengde afgifte- ciclosporine) (95,2%-betrouwbaarheidsinterval [-9,9%, 4,0%]) voor tacrolimus capsules met verlengde afgifte versus ciclosporine en -1,9% (tacrolimus capsules met onmiddellijke afgifte-ciclosporine) (95,2%-betrouwbaarheidsinterval [-8,9%, 5,2%]) voor tacrolimus capsules met onmiddellijke afgifte versus ciclosporine. De patiëntoverleving na 12 maanden was 98,6% voor tacrolimus capsules met verlengde afgifte, 95,7% voor tacrolimus capsules voor onmiddellijke afgifte en 97,6% voor ciclosporine; in de arm die tacrolimus capsules met verlengde afgifte kreeg overleden 3 patiënten (allen mannen), in de arm die tacrolimus capsules met onmiddellijke afgifte kreeg 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 capsules met verlengde afgifte, 92,9% voor tacrolimus capsules met onmiddellijke afgifte en 95,7% voor ciclosporine.

#### *Klinische effectiviteit en veiligheid van tweemaal daags toegediende tacrolimus capsules met onmiddellijke afgifte bij primaire- orgaantransplantatie*

In prospectieve studies is orale tacrolimus met onmiddellijke 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 orale tacrolimus met onmiddellijke afgifte zoals gevonden in de meest omvangrijke studies wordt hierna per indicatie samengevat.

#### *Longtransplantatie*

De interim analyse van een recente multicenter studie met orale tacrolimus met onmiddellijke 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 resectie 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 orale tacrolimus met onmiddellijke 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 orale tacrolimus met onmiddellijke 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 tacrolimus met onmiddellijke afgifte formulering) ligt in het bereik 20% - 25% (het individuele bereik bij volwassen patiënten is 6% - 43%). De orale biologische beschikbaarheid van Dailiport was verlaagd bij toediening na een maaltijd. Zowel de snelheid als de mate van absorptie van Dailiport 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 Dailiport 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.

#### Biotransformatie

Tacrolimus wordt extensief gemetaboliseerd in de lever, primair door cytochroom P450-3A4 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.

#### Eliminatie

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 corticosteroiden 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 <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. 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 piekbloedconcentraties die werden bereikt met deze doses lagen boven 150 ng/ml, wat 6 keer hoger is

dan de gemiddelde piekconcentraties waargenomen met tacrolimus met verlengde afgifte in klinische transplantatie.

Bij ratten en konijnen werd embryofetale 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  
Lactosemonohydraat  
Magnesiumstearaat.

#### *Omhulsel capsule*

*0,5 mg en 2 mg capsules*  
Briljantblauw FCF (E 133)  
Allura rood AC (E 129)  
Titaandioxide (E 171)  
Zonnegeel FCF (E 110)  
Gelatine  
Tartrazine (E 102)

#### *1 mg en 3 mg capsules*

Briljantblauw FCF (E 133)  
Allura rood AC (E 129)  
Titaandioxide (E 171)  
Zonnegeel FCF (E 110)  
Gelatine

#### *5 mg capsules*

Briljantblauw FCF (E 133)  
Allura rood AC (E 129),  
Titaandioxide (E 171)  
Zonnegeel FCF (E 110)  
Gelatine  
Erythrosine (E 127)

#### *Drukinkt*

Schellak  
Allura rood AC aluminiumlak (E 129)  
Briljantblauw FCF aluminiumlak (E 133)  
Zonnegeel FCF aluminiumlak (E 110)  
Propyleenglycol (E 1520)  
Lecithine (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 capsule mogen geen PVC bevatten

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

Na opening van de aluminiumverpakking: 1 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

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

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

PVC/PVDC//aluminium blisterverpakking met droogmiddel verzegeld in een aluminium sachet.

Verpakkingsgrootten: 30, 50, 60 (2x30) en 100 (2x50) harde capsules met verlengde vrijstelling in een blisterverpakking en 30x1, 50x1, 60x1 (2x30) en 100x1 (2x50) harde capsules met verlengde vrijstelling in geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Dailiport 0,5 mg: BE547742

Dailiport 1 mg: BE547706

Dailiport 2 mg: BE547715

Dailiport 3 mg: BE547724

Dailiport 5 mg: BE547733

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21/10/2019

Datum van laatste verlenging : 11/04/2024

## **10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST**

Datum van herziening van de tekst: 12/2025

Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2025