

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Adoport 0,5 mg harde capsules
Adoport 0,75 mg harde capsules
Adoport 1 mg harde capsules
Adoport 2 mg harde capsules
Adoport 5 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof met bekend effect:

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

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

Hulpstof met bekend effect:

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

Elke harde capsule bevat 1 mg tacrolimus (als tacrolimusmonohydraat).

Hulpstof met bekend effect:

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

Elke harde capsule bevat 2 mg tacrolimus (als tacrolimusmonohydraat).

Hulpstof met bekend effect:

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

Elke harde capsule bevat 5 mg tacrolimus (als tacrolimusmonohydraat).

Hulpstof met bekend effect:

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

0,5 mg harde capsules

Ondoorschijnende witte en ivoorkleurige harde gelatine capsule met wit tot gebroken wit poeder (lengte: 14,5 mm).

0,75 mg harde capsules

Lichtgroene, opake harde gelatine capsule, met op de dop in zwart de aanduiding "0,75 mg", met daarin wit tot gebroken wit poeder (lengte: 14,5 mm).

1 mg harde capsules

Ondoorschijnende witte en lichtbruine harde gelatine capsules met wit tot gebroken wit poeder (lengte: 14,5 mm).

2 mg harde capsules

Donkergroene, opake harde gelatine capsule, met op de dop in zwart de aanduiding "2 mg", met daarin wit tot gebroken wit poeder (lengte: 14,5 mm).

5 mg harde capsules

Ondoorschijnende witte en oranje harde gelatine capsule met wit tot gebroken wit poeder (lengte: 15,8 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Behandeling van afstoting van allogene transplantaten waarbij behandeling met andere immunosuppressieve geneesmiddelen niet effectief was.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met tacrolimus vereist nauwkeurige monitoring door afdoende gekwalificeerde en uitgeruste medewerkers.

Het geneesmiddel mag alleen worden voorgeschreven, en wijzigingen in de immunosuppressieve therapie mogen alleen worden ingesteld door artsen met ervaring in immunosuppressieve therapie en behandeling van transplantatiepatiënten.

Onopzettelijk, onbedoeld of niet onder toezicht uitgevoerd overschakelen van formuleringen van tacrolimus met directe of verlengde afgifte is niet veilig. Dit kan leiden tot afstoting van het implantaat of tot een verhoogde incidentie van bijwerkingen, waaronder te hoge of te lage immunosuppressie als gevolg van klinisch relevante verschillen in systemische blootstelling aan tacrolimus. Patiënten dienen op één enkele formulering van tacrolimus te worden gehouden, met het overeenkomende dagdoseringsschema. Wijzigingen in de formulering of in het schema mogen alleen plaatsvinden onder nauwlettend toezicht van een transplantatiespecialist (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Na overschakeling op een andere formulering moet therapeutische geneesmiddelbewaking worden toegepast en moet de dosis zo worden aangepast dat de systemische blootstelling aan tacrolimus zeker gehandhaafd blijft.

Om passende dosisaanpassingen te kunnen uitvoeren, zijn de extra sterktes 0,75 mg en 2 mg van Adoport beschikbaar.

Algemene overwegingen

De hieronder weergegeven aanbevolen aanvangsdoseringen zijn uitsluitend als richtlijn bedoeld. De dosering van tacrolimus dient primair te worden gebaseerd op de klinische beoordeling van afstoting en verdraagbaarheid bij de individuele patiënt, waarbij het monitoren van de bloedspiegels van tacrolimus als ondersteuning dient (zie hieronder voor aanbevolen streefwaarden voor de dalconcentraties in volbloed). Indien klinische tekenen van afstoting optreden, dan dient een wijziging van het immunosuppressieve regime te worden overwogen.

Tacrolimus kan intraveneus of oraal worden toegediend. Over het algemeen kan met orale toediening worden begonnen, indien noodzakelijk, door de inhoud van de capsule te suspenderen in water en via een nasogastrische sonde toe te dienen.

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

Wijze van toediening

Aanbevolen wordt om de orale dagdosis verdeeld over twee doses (bv. 's ochtends en 's avonds) toe te dienen. Capsules dienen direct nadat ze uit de blisterverpakking zijn genomen, te worden ingenomen. Patiënten dient te worden verteld dat ze het droogmiddel niet moeten doorslikken. De capsules dienen met vloeistof (bij voorkeur met water) te worden doorgeslikt.

De capsules dienen over het algemeen op een lege maag, of ten minste 1 uur vóór of 2 - 3 uur na een maaltijd te worden ingenomen om maximale absorptie te verkrijgen (zie rubriek 5.2).

Duur van de behandeling

Om de afstoting van transplantaten te onderdrukken moet immunosuppressie worden gehandhaafd; als gevolg hiervan kan geen limiet voor de duur van de orale behandeling worden gegeven.

Doseringsadviezen – levertransplantatie

Profylaxe van transplantaatafstoting – volwassenen

Behandeling met oraal tacrolimus dient te worden gestart met 0,10 - 0,20 mg/kg/dag, verdeeld over twee doses toegediend (bv. 's ochtends en 's avonds). Toediening dient ongeveer 12 uur na het beëindigen van de operatie te worden gestart.

Indien de klinische toestand van de patiënt orale toediening van de dosis niet toelaat, dient intraveneuze toediening van 0,01 - 0,05 mg/kg/dag te worden gestart als een continu 24-uursinfuus.

Profylaxe van transplantaatafstoting – kinderen

Een orale aanvangsdosis van 0,30 mg/kg/dag, dient verdeeld over twee doses te worden toegediend (bv. 's ochtends en 's avonds). Indien de klinische toestand van de patiënt orale toediening van de dosis niet toelaat, dient een initiële intraveneuze dosis van 0,05 mg/kg/dag te worden toegediend als een continu 24-uursinfuus.

Dosisaanpassingen gedurende de post-transplantatieperiode bij volwassenen en kinderen

In de post-transplantatieperiode wordt de dosering van tacrolimus doorgaans verlaagd. In sommige gevallen is het mogelijk om de immunosuppressieve co-medicatie te staken en door te gaan met tacrolimus als monotherapie. Wanneer de toestand van de patiënt na de transplantatie verbetert, kan de farmacokinetiek van tacrolimus veranderen, waardoor verdere dosisaanpassingen nodig kunnen zijn.

Therapie bij afstoting – volwassenen en kinderen

Verhoging van de dosis tacrolimus, aanvullende behandeling met corticosteroïden en het instellen van korte kuren met monoklonale of polyklonale antilichamen zijn allemaal toegepast om episodes van afstoting te behandelen. Als er tekenen van toxiciteit worden waargenomen (zoals uitgesproken bijwerkingen – zie rubriek 4.8), kan het zijn dat de dosis tacrolimus moet worden verlaagd.

Bij het overschakelen op tacrolimus dient de behandeling te worden gestart met de orale aanvangsdosering die wordt aanbevolen voor primaire immunosuppressie.

Voor informatie over het overschakelen van ciclosporine naar tacrolimus, zie hieronder, onder "Dosisaanpassingen bij specifieke patiëntengroepen".

Doseringsadviezen – niertransplantatie

Profylaxe van transplantaatafstoting – volwassenen

Behandeling met oraal tacrolimus dient te worden gestart met 0,20 - 0,30 mg/kg/dag, verdeeld over twee doses toegediend (bv. 's ochtends en 's avonds). Toediening dient binnen 24 uur na het beëindigen van de operatie te worden gestart.

Indien de klinische toestand van de patiënt orale toediening van de dosis niet toelaat, dient intraveneuze toediening van 0,05 - 0,10 mg/kg/dag te worden gestart als een continu 24 uursinfuus.

Profylaxe van transplantaatafstoting – kinderen

Een orale aanvangsdosis van 0,30 mg/kg/dag, dient verdeeld over twee doses te worden toegediend (bv. 's ochtends en 's avonds). Indien de klinische toestand van de patiënt orale toediening van de dosis niet toelaat, dient een initiële intraveneuze dosis van 0,075 - 0,100 mg/kg/dag te worden toegediend als een continu 24 uursinfuus.

Dosisaanpassingen gedurende de post-transplantatieperiode bij volwassenen en kinderen

In de post-transplantatieperiode wordt de dosering van tacrolimus doorgaans verlaagd. In sommige gevallen is het mogelijk om de immunosuppressieve comedicaatie te staken en door te gaan met een duale, op tacrolimus gebaseerde therapie. Wanneer de toestand van de patiënt na de transplantatie verbetert, kan de farmacokinetiek van tacrolimus veranderen, waardoor verdere dosisaanpassingen nodig kunnen zijn.

Therapie bij afstoting – volwassenen en kinderen

Verhoging van de dosis tacrolimus, aanvullende behandeling met corticosteroïden en het instellen van korte kuren met monoklonale of polyklonale antilichamen zijn allemaal toegepast om episodes van afstoting te behandelen. Als er tekenen van toxiciteit worden waargenomen (zoals uitgesproken bijwerkingen - zie rubriek 4.8), kan het zijn dat de dosis tacrolimus moet worden verlaagd.

Bij het overschakelen op tacrolimus dient de behandeling te worden gestart met de orale aanvangsdosering die wordt aanbevolen voor primaire immunosuppressie.

Voor informatie over het overschakelen van ciclosporine naar tacrolimus, zie hieronder, onder "Dosisaanpassingen bij specifieke patiëntengroepen".

Doseringsadviezen – harttransplantatie

Profylaxe van transplantaatafstoting – volwassenen

Tacrolimus kan worden toegepast met antilichaaminductie (waarbij uitstel van de behandeling met tacrolimus mogelijk is) of, in klinisch stabiele patiënten, zonder antilichaaminductie.

Na antilichaaminductie dient behandeling met oraal tacrolimus te worden gestart met een dosis van 0,075 mg/kg/dag, verdeeld over twee doses toegediend (bv. 's ochtends en 's avonds). Toediening dient binnen 5 dagen na de beëindiging van de operatie te worden gestart, zodra de klinische toestand

van de patiënt gestabiliseerd is. Indien de klinische toestand van de patiënt orale toediening van de dosis niet toelaat, dient intraveneuze toediening van 0,01 - 0,02 mg/kg/dag te worden gestart als een continu 24 uursinfuus.

Er is een alternatieve behandelstrategie gepubliceerd waarbij oraal tacrolimus binnen 12 uur na transplantatie werd toegediend. Deze behandeling was voorbehouden aan patiënten zonder orgaanfalen (bv. nierfalen). In dat geval werd een aanvangsdosis oraal tacrolimus van 2 tot 4 mg per dag gebruikt, in combinatie met mycofenolaatmofetil en corticosteroïden, of in combinatie met sirolimus en corticosteroïden.

Profylaxe van transplantaatafstoting – kinderen

Tacrolimus is toegepast met en zonder antilichaaminductie bij pediatrische harttransplantaties.

Bij patiënten zonder antilichaaminductie is de aanbevolen aanvangsdosis, indien behandeling met intraveneus tacrolimus wordt gestart, 0,03 - 0,05 mg/kg/dag als een continu 24 uursinfuus, met als streefwaarde een concentratie van 15 - 25 ng/ml in volbloed. Patiënten dienen zodra dit klinisch mogelijk is op orale therapie te worden overgezet. De eerste orale dosis dient 0,30 mg/kg/dag te bedragen en de orale therapie dient 8 - 12 uur na het staken van de intraveneuze therapie te worden gestart.

Na antilichaaminductie is de aanbevolen aanvangsdosis, indien behandeling met oraal tacrolimus wordt gestart, 0,10 - 0,30 mg/kg/dag, verdeeld over twee doses toegediend (bv. 's ochtends en 's avonds).

Dosisaanpassingen gedurende de post-transplantatieperiode bij volwassenen en kinderen

In de post-transplantatieperiode wordt de dosering van tacrolimus doorgaans verlaagd. Wanneer de toestand van de patiënt na de transplantatie verbetert, kan de farmacokinetiek van tacrolimus veranderen, waardoor verdere dosisaanpassingen nodig kunnen zijn.

Therapie bij afstoting – volwassenen en kinderen

Verhoging van de dosis tacrolimus, aanvullende behandeling met corticosteroïden en het instellen van korte kuren met monoklonale of polyklonale antilichamen zijn allemaal toegepast om episodes van afstoting te behandelen.

Indien volwassenen overschakelen op tacrolimus dient een orale aanvangsdosis van 0,15 mg/kg/dag te worden toegediend, verdeeld over twee doses (bv. 's ochtends en 's avonds).

Indien pediatrische patiënten overschakelen op tacrolimus dient een orale aanvangsdosis van 0,20 - 0,30 mg/kg/dag te worden toegediend, verdeeld over twee doses (bv. 's ochtends en 's avonds). Voor informatie over het overschakelen van ciclosporine naar tacrolimus, zie hieronder, onder "Dosisaanpassingen bij specifieke patiëntengroepen".

Doseringsadviezen – therapie bij afstoting, andere allogene transplantaten

De doseringaanbevelingen voor long-, pancreas- en darmtransplantaties zijn gebaseerd op een beperkte hoeveelheid prospectieve data uit klinisch onderzoek. Bij longtransplantatiepatiënten is tacrolimus gebruikt met een orale aanvangsdosis van 0,10 - 0,15 mg/kg/dag, bij pancreastransplantatiepatiënten bedroeg de orale aanvangsdosis 0,2 mg/kg/dag en bij darmtransplantatie bedroeg de orale aanvangsdosis 0,3 mg/kg/dag.

Dosisaanpassingen bij specifieke patiëntengroepen

Patiënten met leverfunctiestoornis

Verlaging van de dosis kan nodig zijn bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis om de dalconcentraties in het bloed binnen het aanbevolen streefwaardenbereik te houden.

Patiënten met nierfunctiestoornis

Aangezien de farmacokinetiek van tacrolimus niet wordt beïnvloed door de nierfunctie, zullen er geen dosisaanpassingen nodig zijn. Vanwege de potentiële nefrotoxiciteit van tacrolimus wordt echter aanbevolen om de nierfunctie zorgvuldig te monitoren (inclusief seriële metingen van de creatinineconcentratie, berekening van de creatinineklaring en monitoren van de urineproductie).

Pediatrische patiënten

Over het algemeen hebben pediatrische patiënten 1½ - 2 maal zo hoge doses nodig als die van volwassenen om ongeveer dezelfde concentraties in het bloed te bereiken.

Ouderen

Op dit moment zijn er geen tekenen die erop wijzen dat de dosis bij oudere mensen moet worden aangepast.

Overschakelen van ciclosporine

Voorzichtigheid is geboden bij het overschakelen van een behandeling op basis van ciclosporine naar een behandeling op basis van tacrolimus (zie rubrieken 4.4 en 4.5). Behandeling met tacrolimus dient pas te worden gestart nadat de concentratie ciclosporine in het bloed en de klinische toestand van de patiënt in overweging zijn genomen. Bij verhoogde concentraties ciclosporine in het bloed dient toediening van tacrolimus te worden uitgesteld. In de praktijk werd behandeling met tacrolimus 12 - 24 uur na het staken van ciclosporine gestart. Na het overschakelen, dient het monitoren van de concentraties ciclosporine in het bloed te worden voortgezet, aangezien de klaring van ciclosporine veranderd zou kunnen zijn.

Aanbevelingen met betrekking tot de streefwaarden voor de dalconcentraties in volbloed

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

Als hulp bij de bepaling van de optimale dosering zijn er verschillende immunoassays beschikbaar om de concentraties tacrolimus in volbloed te bepalen, waaronder een semi-geautomatiseerde MEIA-bepaling (MEIA: *microparticle enzyme immunoassay*). Vergelijkingen van concentraties uit de gepubliceerde literatuur met de waarden van individuele patiënten in de klinische praktijk dienen met de nodige zorgvuldigheid en kennis van de gebruikte assaymethoden te worden uitgevoerd. In de huidige klinische praktijk worden de concentraties in volbloed met behulp van immunoassaymethoden gemonitord.

Gedurende de post-transplantatieperiode dienen de dalconcentraties tacrolimus in het bloed te worden gemonitord. Bij orale toediening dienen de bloedmonsters voor de bepaling van de dalconcentratie ongeveer 12 uur na toediening, vlak vóór de volgende toediening, te worden afgenomen. De frequentie van het monitoren van de concentraties in het bloed dient te worden gebaseerd op de klinische behoefte. Omdat tacrolimus een geneesmiddel is met een langzame klaring kan het na een dosisaanpassing enkele dagen duren voordat veranderingen in de concentraties in het bloed zichtbaar worden. De dalconcentraties in het bloed dienen in de vroege periode na transplantatie ongeveer

tweemaal per week te worden bepaald, en vervolgens periodiek gedurende de onderhoudstherapie. De dalconcentraties tacrolimus in het bloed dienen ook te worden gemonitord na een dosisaanpassing, na wijziging van het regime van de immunosuppressiva, of na gelijktijdige toediening van stoffen die de concentraties tacrolimus in volbloed zouden kunnen veranderen (zie rubriek 4.5).

Analyse van klinisch onderzoek wijst erop dat het merendeel van de patiënten met succes kan worden behandeld indien de dalconcentraties tacrolimus in het bloed beneden de 20 ng/ml worden gehouden. Het is noodzakelijk om bij het interpreteren van de concentraties in volbloed rekening te houden met de klinische toestand van de patiënt.

In de klinische praktijk lagen de dalconcentraties in volbloed in de vroege periode na transplantatie over het algemeen in het bereik van 5 - 20 ng/ml bij levertransplantatiepatiënten en in het bereik van 10 - 20 ng/ml bij nier- en harttransplantatiepatiënten. Daarna, gedurende de onderhoudstherapie, lagen de concentraties in het bloed bij zowel lever-, nier- als harttransplantatiepatiënten over het algemeen in het bereik van 5 - 15 ng/ml.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Medicatiefouten, waaronder onopzettelijke, onbedoelde of niet onder toezicht uitgevoerde vervanging van formuleringen van tacrolimus met directe of verlengde afgifte, zijn waargenomen. Dit heeft tot ernstige bijwerkingen geleid, waaronder afstoting van het transplantaat, of tot andere bijwerkingen die een gevolg zouden kunnen zijn van te hoge of te lage blootstelling aan tacrolimus. Patiënten dienen op één enkele formulering van tacrolimus te worden gehouden, met het overeenkomende dagdoseringsschema. Wijzigingen in de formulering of in het schema mogen alleen plaatsvinden onder nauwlettend toezicht van een transplantatiespecialist (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

In de eerste periode na transplantatie moeten de volgende parameters routinematig gecontroleerd worden: bloeddruk, ecg, neurologische en visuele status, nuchtere bloedglucosewaarden, elektrolyten (vooral kalium), lever- en nierfunctietests, hematologieparameters, bloedstollingswaarden en bepaling van plasma-eiwitten. Als er klinisch relevante wijzigingen worden gezien, moet aanpassing van het immunosuppressieve behandelingschema worden overwogen.

Stoffen die interacties zouden kunnen vertonen

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 eveneens 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 bloedconcentraties van tacrolimus regelmatig gemonitord worden, vanaf de eerste paar dagen van gelijktijdige toediening, onder toezicht van een transplantatiespecialist, om indien nodig de tacrolimusedosis zo aan te passen, dat de blootstelling aan tacrolimus onveranderd blijft. De transplantaatfunctie moet ook goed worden gemonitord (zie rubriek 4.5).

Stopzetting van CYP3A4-inductoren kan eveneens 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

Kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, of andere kruidenpreparaten, dienen te worden vermeden in de periode dat tacrolimus wordt gebruikt, vanwege het risico op interacties die tot verlaging van de concentraties tacrolimus in het bloed en tot een verminderd klinisch effect van tacrolimus leiden of een stijging van de concentraties tacrolimus in het bloed en het 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 eerder ciclosporine hebben gekregen (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

Een hoge inname van kalium of kaliumsparende diuretica moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Bepaalde combinaties van tacrolimus met geneesmiddelen die nefrotoxische of neurotoxische effecten hebben kunnen het risico op deze effecten verhogen (zie rubriek 4.5).

Vaccinatie

Immunosuppressiva kunnen de respons op vaccinatie beïnvloeden en vaccinatie tijdens behandeling met tacrolimus kan minder doeltreffend zijn. Het gebruik van levende verzwakte vaccins moet 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

Gastro-intestinale perforatie is gemeld bij patiënten behandeld met tacrolimus. Aangezien gastro-intestinale perforatie een medisch belangrijk voorval is dat kan leiden tot een levensgevaarlijke of ernstige aandoening, moeten adequate behandelingen worden overwogen direct nadat er verdachte symptomen of tekenen optreden.

Aangezien het gehalte van tacrolimus in het bloed aanzienlijk kan veranderen tijdens episoden van diarree, wordt extra controle van de tacrolimusconcentraties aanbevolen tijdens episoden van diarree.

Hartaandoeningen

Ventriculaire hypertrofie of septumhypertrofie zijn in zelden voorgekomen gevallen waargenomen en werden gemeld als cardiomyopathieën. De meeste gevallen waren reversibel, kwamen vooral voor bij kinderen en gingen gepaard met veel hogere dalconcentraties tacrolimus in het bloed dan de aanbevolen maximale waarden. Andere factoren waarvan is vastgesteld dat zij het risico van deze klinische toestand verhogen, zijn een vooraf aanwezige hartaandoening, gebruik van corticosteroiden, hypertensie, nier- of leverfunctiestoornis, infecties, vochtoverbelasting en oedeem.

Hoogrisicopatiënten, vooral jonge kinderen en patiënten die een hoge dosering immunosuppressiva krijgen, dienen te worden gemonitord met gebruik van procedures zoals echocardiografie of ECG's vóór en na transplantatie (bv. eerst na drie maanden en vervolgens na 9 - 12 maanden). Indien zich afwijkingen voordoen, dient dosisverlaging van tacrolimus of overschakeling op behandeling met een ander immunosuppressivum te worden overwogen. Tacrolimus kan het QT-interval verlengen en torsade de pointes veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met risicofactoren voor verlenging van het QT-interval, waaronder patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van verlenging van het QT-interval, congestief hartfalen, bradyaritmie en elektrolytenafwijkingen. Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten met de diagnose of met een vermoeden van congenitaal lange-QT-intervalsyndroom of verworven verlenging van het QT-interval of patiënten die comedatie gebruiken die het QT-interval verlengt, elektrolytenafwijkingen opwekt of de blootstelling aan tacrolimus verhoogt (zie rubriek 4.5).

Lymfoproliferatieve stoornissen 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). Patiënten die overschakelen naar behandeling met tacrolimus mogen niet gelijktijdig een antilymfocytenbehandeling krijgen. Van zeer jonge (< 2 jaar), EBV-VCA-negatieve kinderen is gerapporteerd dat zij een verhoogd risico hebben om een lymfoproliferatieve stoornis te ontwikkelen. Daarom dient in deze patiëntengroep de EBV-VCA-serologie te worden vastgesteld voordat wordt gestart met behandeling met tacrolimus. Zorgvuldige monitoring met behulp van EBV-PCR gedurende de therapie wordt aanbevolen. Een positieve EBV-PCR kan maandenlang aanwezig zijn, maar is op zichzelf geen indicatie van een lymfoproliferatieve ziekte of lymfoom.

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

Net als met andere immunosuppressiva moet blootstelling aan zonlicht en uv-licht worden beperkt door beschermende kleding te dragen en een zonnebrandmiddel met een hoge beschermingsfactor te gebruiken, vanwege het mogelijke risico op kwaadaardige huidveranderingen.

Net als met andere krachtige immunosuppressieve middelen is het risico op secundaire kanker onbekend.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)

Van patiënten die werden behandeld met tacrolimus is gemeld dat zij reversibel posterieur leuko-encefalopathiesyndroom (RPLS) ontwikkelden. Als patiënten die tacrolimus gebruiken symptomen krijgen die op RPLS wijzen, bv. hoofdpijn, veranderde geestelijke toestand, toevallen en visusstoornissen, dient radiologisch onderzoek te worden uitgevoerd. Indien RPLS wordt gediagnosticeerd, wordt aanbevolen om de bloeddruk en epileptische aanvallen nauwkeurig te controleren en om systemische tacrolimus onmiddellijk te staken. De meeste patiënten herstellen volledig nadat passende maatregelen zijn getroffen.

Oogaandoeningen

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

Infecties, waaronder opportunistische infecties

Patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva, waaronder tacrolimus, hebben een verhoogd risico op infecties, waaronder opportunistische infecties (viraal, bacterieel, fungaal en protozoaal) zoals CMV-infectie, BK-virus geassocieerde nefropathie en JC-virus geassocieerde progressieve multifocale 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.

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

De diagnose van 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 stopzetting van tacrolimus moet naar inzicht van de behandelende arts worden overwogen.

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.

Erythroblastopenie

Er zijn gevallen van erythroblastopenie gemeld bij patiënten die werden behandeld met tacrolimus.

Alle patiënten melden risicofactoren voor erythroblastopenie, zoals infectie met parvovirus B19, onderliggende ziekte of gelijktijdige medicatie die geassocieerd is met erythroblastopenie.

Hulpstoffen

Adoport bevat lactose en natrium

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Metabole interacties

Systemisch beschikbare tacrolimus wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 in de lever. Er zijn ook aanwijzingen voor gastro-intestinale metabolisatie door CYP3A4 in de darmwand. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen of kruidengeneesmiddelen waarvan bekend is dat zij CYP3A4 remmen of induceren, kunnen de metabolisatie van tacrolimus beïnvloeden en daardoor de concentraties tacrolimus in het bloed verhogen of verlagen. De stopzetting van dergelijke middelen of fytotherapeutica kan eveneens 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 gastro-intestinale metabolisme. Het effect op de hepatische klaring is minder groot.

Het wordt sterk aanbevolen om de tacrolimusbloedconcentraties, nauwgezet te monitoren onder toezicht van een transplantatiespecialist en om de transplantaatfunctie, QT-verlenging (met ECG), de nierfunctie en andere bijwerkingen, waaronder neurotoxiciteit, nauwgezet te monitoren wanneer stoffen die het CYP3A4-metabolisme kunnen veranderen gelijktijdig worden gebruikt, en om zo nodig de tacrolimusdosis aan te passen of de behandeling met tacrolimus te onderbreken zodat de blootstelling aan tacrolimus onveranderd blijft (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Patiënten moeten eveneens nauwkeurig gemonitord worden 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.

Geneesmiddelen die tacrolimus beïnvloeden

Klasse of naam geneesmiddel/stof	Effect van geneesmiddelinteractie	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
Pompelmoes of pompelmoessap	Kan de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verhogen en het risico op ernstige bijwerkingen verhogen (bijv. neurotoxiciteit, QT-verlenging) (zie rubriek 4.4).	Vermijd pompelmoes of pompelmoessap.
Ciclosporine	Kan de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verhogen. Daarnaast kunnen zich synergetische/aanvullende nefrotoxische effecten voordoen.	Gelijktijdig gebruik van ciclosporine en tacrolimus moet worden vermeden (zie rubriek 4.4).
Producten waarvan bekend is dat ze nefrotoxische of neurotoxische effecten hebben: aminoglycosiden, gyraseremmers, vancomycine, sulfamethoxazol + trimethoprim, NSAID's, ganciclovir, aciclovir,	Kunnen de nefrotoxische of neurotoxische effecten van tacrolimus versterken.	Gelijktijdig gebruik van tacrolimus met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze nefrotoxische effecten hebben, dient te worden vermeden. Wanneer gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, de

Klasse of naam geneesmiddel/stof	Effect van geneesmiddelinteractie	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
amfotericine B, ibuprofen, cidofovir, foscarnet		nierfunctie en andere bijwerkingen controleren en indien nodig de tacrolimusdosis aanpassen.
Sterke CYP3A4-remmers: antimycotica (bijv. ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), de macrolide antibiotica (bijv. telitromycine, troleandomycine, claritromycine, josamycine), HIV-proteaseremmers (bijv. ritonavir, nelfinavir, saquinavir), HCV-proteaseremmers (bijv. telaprevir, boceprevir en de combinatie van ombitasvir en paritaprevir met ritonavir, bij gebruik met of zonder dasabuvir), nefazodon, de farmacokinetische versterker cobicistat en de kinaseremmers idelalisib, ceritinib. Sterke interacties zijn ook waargenomen met het macrolide antibioticum erytromycine.	Kunnen de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verhogen en het risico op ernstige bijwerkingen verhogen (bijv. nefrotoxiciteit, neurotoxiciteit en QT-verlenging), waarvoor nauwgezette controle is vereist (zie rubriek 4.4). Snelle en sterke toename van tacrolimusspiegels kan optreden, al binnen 1-3 dagen na gelijktijdige toediening, ondanks onmiddellijke verlaging van de tacrolimusdosis. De totale tacrolimusblootstelling kan > 5-voudig toenemen. Wanneer ritonavircombinaties gelijktijdig worden toegediend, kan de blootstelling aan tacrolimus > 50-voudig toenemen. Bijna alle patiënten hebben mogelijk een verlaging van de tacrolimusdosis nodig en een tijdelijke onderbreking van tacrolimus kan ook noodzakelijk zijn. Het effect op de tacrolimusbloedconcentraties kan meerdere dagen aanhouden na beëindiging van de gelijktijdige toediening.	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 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, nifedipine, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, ethinylestradiol, lansoprazol, omeprazol, de HCV-antivirale middelen elbasvir/grazoprevir en glecaprevir/pibrentasvir, de CMV-antivirale middelen	Kunnen de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verhogen en het risico op ernstige bijwerkingen verhogen (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 tacrolimusdosis (zie rubriek 4.2). Controleer nauwgezet de nierfunctie, ECG op QT-verlenging en andere bijwerkingen.

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

Klasse of naam geneesmiddel/stof	Effect van geneesmiddelinteractie	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
		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 rubrieken 4.2 en 4.4).
Producten waarvan bekend is dat ze een hoge affiniteit hebben voor plasma-eiwitten, bijv.: NSAID's, orale anticoagulantia, orale antidiabetica	Tacrolimus wordt in hoge mate gebonden aan plasma-eiwitten. Mogelijke interacties met andere werkzame stoffen waarvan bekend is dat ze een hoge affiniteit voor plasma-eiwitten hebben, moeten worden overwogen.	Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en pas indien nodig de tacrolimusedosis aan (zie rubriek 4.2).
Prokinetica: metoclopramide, cimetidine en magnesium-aluminium-hydroxide	Kunnen de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verhogen en het risico op ernstige bijwerkingen verhogen (bijv. neurotoxiciteit, QT-verlenging).	Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en verlaag indien nodig de tacrolimusedosis (zie rubriek 4.2). Controleer nauwgezet de nierfunctie, ECG op QT-verlenging en andere bijwerkingen.
Onderhoudsdoses van corticosteroïden	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 tacrolimusedosis (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 transplantatafstoting.	Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en pas indien nodig de tacrolimusedosis aan.
Direct werkende antivirale (DAA) middelen	Kunnen de farmacokinetiek van tacrolimus beïnvloeden door veranderingen in de leverfunctie tijdens DAA-behandeling, gerelateerd aan klaring van hepatitisvirus. Een daling in tacrolimusbloedconcentraties kan optreden. Het CYP3A4-remmende potentieel van bepaalde DAA's kan dat effect echter neutraliseren of leiden tot verhoogde	Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en pas indien nodig de tacrolimusedosis aan om werkzaamheid en veiligheid te blijven garanderen.

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

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).

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

Invloed van tacrolimus op de metabolisatie van andere geneesmiddelen

Tacrolimus is een bekende remmer van CYP3A4; daarom kan bij gelijktijdig gebruik van tacrolimus met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, de metabolisatie van deze geneesmiddelen worden beïnvloed.

De halfwaardetijd van ciclosporine wordt verlengd wanneer gelijktijdig tacrolimus wordt gegeven. Bovendien kunnen synergistische/additieve nefrotoxische effecten optreden. Daarom wordt gecombineerde toediening van ciclosporine en tacrolimus niet aanbevolen en dient voorzichtigheid te worden betracht wanneer tacrolimus wordt toegediend aan patiënten die eerder met ciclosporine werden behandeld (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Van tacrolimus is aangetoond dat het de concentratie fenytoïne in het bloed verhoogt.

Omdat tacrolimus de klaring van contraceptiva op basis van steroïden kan vertragen en daardoor kan leiden tot een verhoogde blootstelling aan hormonen, is extra voorzichtigheid geboden bij beslissingen over contraceptieve maatregelen.

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

Uit gegevens van dieronderzoek blijkt dat tacrolimus de klaring van fenobarbital en fenazon zou kunnen vertragen en de halfwaardetijd van deze stoffen zou kunnen 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 behandeling met tacrolimus kan minder effectief zijn. 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 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. Onder niertransplantatiepatiënten was er ook een hogere prevalentie van pre-eclampsie bij vrouwen 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 veroorzaakt tacrolimus embryofetale toxiciteit bij doses waarbij maternale toxiciteit optreedt (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Humane gegevens laten zien dat tacrolimus wordt uitgescheiden in de moedermelk. Aangezien nadelige effecten op de pasgeborene niet kunnen worden uitgesloten, mogen vrouwen geen borstvoeding geven in de periode dat zij tacrolimus gebruiken.

Vruchtbaarheid

In ratten werd een nadelig effect van tacrolimus op de mannelijke vruchtbaarheid waargenomen, in de vorm van een verlaagd aantal spermacellen en afgenomen motiliteit (zie rubriek 5.3).

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

Veel van de hieronder vermelde bijwerkingen zijn reversibel en/of reageren op dosisverlaging. Orale toediening lijkt met een lagere incidentie van bijwerkingen te zijn geassocieerd dan intraveneus gebruik.

Lijst met bijwerkingen

De bijwerkingen worden hieronder weergegeven in aflopende volgorde van frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zoals ook bekend is voor andere krachtige immunosuppressiva, hebben patiënten die tacrolimus krijgen vaak een verhoogd risico op infecties (door bacteriën, schimmels, virussen en protozoa). Het verloop van vooraf 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 tacrolimus.

Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Patiënten die immunosuppressieve therapie ondergaan, lopen een verhoogd risico op het ontwikkelen van maligniteiten. Zowel benigne als maligne neoplasma's, waaronder met EBV geassocieerde lymfoproliferatieve stoornissen, huidmaligniteiten en Kaposi-sarcoom, zijn in verband met behandeling met tacrolimus gemeld.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Vaak: anemie, leukopenie, trombocytopenie, leukocytose, afwijkende analyseresultaten van rode bloedcellen
Soms: coagulopathieën, afwijkende resultaten van coagulatie- en bloedingstests, pancytopenie, neutropenie, trombotische microangiopathie
Zelden: trombotisch trombocytopenische purpura, hypoprotrombinemie
Niet bekend: erythroblastopenie, agranulocytose, hemolytische anemie, febriele neutropenie

Immuunsysteemaandoeningen:

Allergische- en anafylactoïde reacties zijn waargenomen bij patiënten die tacrolimus kregen (zie rubriek 4.4).

Endocriene aandoeningen:

Zelden: hirsutisme

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Zeer vaak: hyperglykemische aandoeningen, diabetes mellitus, hyperkaliëmie
Vaak: hypomagnesiëmie, hypofosfatemie, hypokaliëmie, hypocalciëmie, hyponatriëmie, vochtoverbelasting, hyperurikemie, verminderde eetlust, metabole acidose, hyperlipidemie, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, andere afwijkingen in de elektrolytenbalans
Soms: dehydratie, hypoproteïnemie, hyperfosfatemie, hypoglykemie

Psychische stoornissen:

Zeer vaak: slapeloosheid
Vaak: symptomen van angst, verwardheid en desoriëntatie, depressie, depressieve stemming, stemmingsstoornissen en stemmingswisselingen, nachtmerries, hallucinaties, psychische aandoeningen
Soms: psychotische stoornis

Zenuwstelselaandoeningen:

Zeer vaak:	tremor, hoofdpijn
Vaak:	toevallen, bewustzijnsstoornissen, paresthesie en dysesthesie, perifere neuropathieën, duizeligheid, verminderd schrijfvermogen, zenuwstelselaandoeningen
Soms:	coma, bloeding van het centrale zenuwstelsel en cerebrovasculair accident, paralyse en parese, encefalopathie, spraak- en taalstoornissen, amnesie
Zelden:	hypertonie
Zeer zelden:	myasthenie
Niet bekend:	posterieure-reversibele-encefalopathiesyndroom (PRES)

Oogaandoeningen:

Vaak:	wazig zien, fotofobie, oogaandoeningen
Soms:	cataract
Zelden:	blindheid
Niet bekend:	opticusneuropathie

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Vaak:	tinnitus
Soms:	hypoacusis
Zelden:	sensorineurale doofheid
Zeer zelden:	gehoorverlies

Hartaandoeningen:

Vaak:	ischemische coronaire aandoening, tachycardie
Soms:	ventriculaire aritmie en hartstilstand, hartfalen, cardiomyopathie, ventriculaire hypertrofie, supraventriculaire aritmie, palpitaties
Zelden:	pericardiale effusie
Zeer zelden:	<i>torsade de pointes</i>

Bloedvataandoeningen:

Zeer vaak:	hypertensie
Vaak:	bloeding, trombo-embolische en ischemische voorvallen, aandoening van de perifere bloedvaten, hypotensieve bloedvataandoeningen
Soms:	infarct, diepe veneuze trombose in het been, shock

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Vaak:	dyspneu, parenchymale longstoornis, pleurale effusie, faryngitis, hoesten, neusverstopping en ontstekingen
Soms:	respiratoir falen, stoornis van de luchtwegen, astma
Zelden:	ARDS (<i>acute respiratory distress syndrome</i>)

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Zeer vaak:	diarree, misselijkheid
Vaak:	ontstekingsreacties van het maag-darmstelsel, gastro-intestinale ulceratie en perforatie, gastro-intestinale bloeding, stomatitis en ulceratie, ascites, braken, gastro-intestinale en abdominale pijn, klachten en symptomen van dyspepsie, obstipatie, flatulentie, opgezwollen en opgezette buik, dunne ontlasting, gastro-intestinale klachten en symptomen
Soms:	paralytische ileus, acute en chronische pancreatitis, gastro-oesofageale refluxziekte, verstoorde maagontlediging
Zelden:	subileus, pseudocyste in de pancreas

Lever- en galaandoeningen:

Vaak:	cholestase en geelzucht, hepatocellulaire schade en hepatitis, cholangitis
-------	--

Zelden: trombose van de leverarterie, veno-occlusieve leverziekte
Zeer zelden: leverfalen, galgangstenose

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: pruritus, rash, alopecia, acne, verhoogde transpiratie
Soms: dermatitis, verhoogde fotosensitiviteit
Zelden: toxische epidermale necrolyse (Lyell-syndroom)
Zeer zelden: Stevens-Johnson-syndroom

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Vaak: artralgie, spierspasmen, pijn in extremiteit, rugpijn
Soms: gewrichtsstoornissen
Zelden: verminderde mobiliteit

Nier- en urinewegaandoeningen:

Zeer vaak: nierfunctiestoornissen
Vaak: nierfalen, acuut nierfalen, oligurie, tubulusnecrose, toxische nefropathie, afwijkingen van de urinewegen, symptomen van de blaas en urethra
Soms: anurie, hemolytisch-uremisch syndroom
Zeer zelden: nefropathie, hemorragische cystitis

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Soms: dysmenorroe en uterusbloeding

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: asthenische aandoening, febrile aandoening, oedeem, pijn en onbehagen, verstoorde gewaarwording van de lichaamstemperatuur
Soms: multiorgaanfalen, griepachtige ziekte, temperatuur-intolerantie, drukkend gevoel op de borst, zich zenuwachtig voelen, zich ongewoon voelen,
Zelden: dorst, vallen, beklemd gevoel op de borst, ulceratie
Zeer zelden: toename van vetweefsel

Onderzoeken

Zeer vaak: abnormale resultaten leverfunctietest
Vaak: verhoogd alkalische fosfatase in het bloed, gewichtstoename
Soms: verhoogd amylase, afwijkend ecg-resultaat, afwijkende pols en hartslag, gewichtsafname, verhoogd lactaatdehydrogenase in het bloed
Zeer zelden: afwijkend echocardiogram, verlengd QT-interval op het ecg

Letsel, intoxicaties en verrichtingencomplicaties:

Vaak: primaire functiestoornis van het transplantaat

Medicatiefouten, waaronder onopzettelijke, onbedoelde of niet onder toezicht uitgevoerde vervanging van formuleringen van tacrolimus met directe of verlengde afgifte, zijn waargenomen. Er zijn een aantal geassocieerde gevallen van afstoting van het transplantaat gemeld (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Pijn in extremiteit werd 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 supratherapeutische spiegels van tacrolimus. Het syndroom kan reageren op dosisreductie van tacrolimus. In sommige gevallen was het nodig om te wisselen naar alternatieve immunosuppressie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

De ervaring met overdosering is beperkt. Er zijn een aantal gevallen van accidentele overdosering gemeld; de symptomen waren: tremor, hoofdpijn, misselijkheid en braken, infecties, urticaria, lethargie, verhoogde bloed-ureum-stikstof (BUN), verhoogde concentraties serumcreatinine en verhoogde concentraties alanineaminotransferase.

Er is geen specifiek antidotum beschikbaar voor tacrolimus. Indien overdosering optreedt, dienen algemene ondersteunende maatregelen te worden genomen en symptoombehandeling te worden gegeven.

Op basis van het hoge molecuulgewicht, de geringe wateroplosbaarheid en de sterke mate van binding aan erythrocyten en plasma-eiwitten is te verwachten dat tacrolimus niet kan worden gedialyseerd. Bij enkele patiënten met zeer hoge plasmaconcentraties is met succes hemofiltratie of hemodiafiltratie toegepast voor het verlagen van toxische concentraties. In geval van orale intoxicatie kan maagspoeling en/of gebruik van adsorbentia (zoals actieve kool) helpen, als deze kort na de inname worden toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: calcineurineremmers, ATC-code: L04AD02

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Op moleculair niveau lijken de effecten van tacrolimus te worden gemedieerd door binding aan een eiwit in de cytosol (FKBP12) dat verantwoordelijk is voor de intracellulaire accumulatie van de verbinding. Het FKBP12-tacrolimuscomplex bindt specifiek en competitief aan calcineurine, dat hierdoor wordt geremd. Dit leidt tot een calciumafhankelijke remming van T-cel-signaaloverdrachtsroutes, waardoor geen transcriptie kan plaatsvinden van een specifieke set lymfokinegenen.

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 hoofdzakelijk verantwoordelijk zijn voor de afstoting van transplantaten. Tacrolimus onderdrukt de activatie van T-cellen en T-helpercel-afhankelijke proliferatie van B-cellen, evenals de vorming van lymfokinen (zoals interleukine-2 en -3 en gamma-interferon) en de expressie van de interleukine-2-receptor.

Resultaten afkomstig van gepubliceerde gegevens met betrekking tot andere primaire orgaantransplantaties

Tacrolimus is inmiddels een geaccepteerde behandeling geworden als primair immunosuppressivum na pancreas-, long- en darmtransplantaties. In gepubliceerde prospectieve onderzoeken is tacrolimus als primair immunosuppressivum onderzocht bij ongeveer 175 longtransplantatiepatiënten,

475 pancreastransplantatiepatiënten en 630 darmtransplantatiepatiënten. Over het algemeen blijkt het veiligheidsprofiel van tacrolimus in deze gepubliceerde onderzoeken ongeveer gelijk te zijn aan het veiligheidsprofiel dat is gerapporteerd in de grote onderzoeken waarin tacrolimus als primaire behandeling bij lever-, nier- en harttransplantaties werd gebruikt. De resultaten met betrekking tot de werkzaamheid uit de grootste onderzoeken worden hierna voor elke indicatie samengevat.

Longtransplantatie

In de tussentijdse analyse van een recent multicentrisch onderzoek werden 110 patiënten opgenomen die in een verhouding van 1:1 waren gerandomiseerd met tacrolimus of ciclosporine. Tacrolimus werd gestart als continue intraveneuze infusie met een dosis van 0,01 - 0,03 mg/kg/dag en orale tacrolimus werd met een dosis van 0,05 - 0,3 mg/kg/dag toegediend. In het eerste jaar na transplantatie werd voor de patiënten die werden behandeld met tacrolimus, ten opzichte van de patiënten die werden behandeld met ciclosporine, een lagere incidentie van episodes van acute afstoting (11,5% vs. 22,6%) en een lagere incidentie van episodes van chronische afstoting, bronchiolitis obliterans, (2,86% vs. 8,57%) gerapporteerd. De 1-jaarsoverleving bedroeg in de tacrolimusgroep 80,8% en in de ciclosporinegroep 83% (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

In een ander gerandomiseerd onderzoek werden 66 patiënten met tacrolimus behandeld en 67 patiënten met ciclosporine. Tacrolimus werd gestart als continue intraveneuze infusie met een dosis van 0,025 mg/kg/dag en orale tacrolimus werd met een dosis van 0,15 mg/kg/dag toegediend, gevolgd door dosisaanpassingen waarbij werd gestreefd naar dalconcentraties van 10 - 20 ng/ml. De 1-jaarsoverleving bedroeg in de tacrolimusgroep 83% en in de ciclosporinegroep 71%; de 2-jaarsoverleving bedroeg respectievelijk 76% en 66%. Episodes van acute afstoting per 100 patiëntdagen kwamen in aantal minder voor in de tacrolimusgroep (0,85 episodes) dan in de ciclosporinegroep (1,09 episodes). Bronchiolitis obliterans ontwikkelde zich bij 21,7% van de patiënten in de tacrolimusgroep, vergeleken met 38,0% van de patiënten in de ciclosporinegroep ($p = 0,025$). Er waren significant meer met ciclosporine behandelde patiënten ($n = 13$) die moesten overschakelen naar tacrolimus dan met tacrolimus behandelde patiënten die moesten overschakelen naar ciclosporine ($n = 2$) ($p = 0,02$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

In een aanvullend onderzoek dat in twee centra werd uitgevoerd, werden 26 patiënten gerandomiseerd voor de tacrolimusgroep en 24 patiënten voor de ciclosporinegroep. Tacrolimus werd gestart als continue intraveneuze infusie met een dosis van 0,05 mg/kg/dag en orale tacrolimus werd met een dosis van 0,1 - 0,3 mg/kg/dag toegediend, gevolgd door dosisaanpassingen waarbij werd gestreefd naar dalconcentraties van 12 - 15 ng/ml. De 1-jaarsoverleving bedroeg in de tacrolimusgroep 73,1% en in de ciclosporinegroep 79,2%. Afwezigheid van acute afstoting was 6 maanden na longtransplantatie (57,7% vs. 45,8%) en 1 jaar na longtransplantatie (50% vs. 33,3%) het hoogst in de tacrolimusgroep (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).

De drie onderzoeken vertoonden ongeveer gelijke overlevingspercentages. De incidenties van acute afstoting waren in alledrie de onderzoeken lager in aantal met tacrolimus, en in één van de onderzoeken werd met tacrolimus een significant lagere incidentie van bronchiolitis obliterans gerapporteerd.

Pancreastransplantatie

In een multicentrisch onderzoek werden 205 patiënten opgenomen die een gelijktijdige pancreas- en niertransplantatie ondergingen. Zij werden gerandomiseerd voor behandeling met tacrolimus ($n = 103$) of ciclosporine ($n = 102$). De orale *per protocol* aanvangsdosering van tacrolimus bedroeg 0,2 mg/kg/dag, gevolgd door dosisaanpassingen waarbij werd gestreefd naar dalconcentraties van 8 - 15 ng/ml op Dag 5 en van 5 - 10 ng/ml na Maand 6. De pancreasoverleving na 1 jaar was significant superieur met tacrolimus: 91,3% versus 74,5% met ciclosporine ($p < 0,0005$), terwijl de overleving van het niertransplantaat in beide groepen ongeveer gelijk was. In totaal werden 34 patiënten van ciclosporine overgezet naar tacrolimus, terwijl slechts 6 patiënten die met tacrolimus werden behandeld een andere therapie nodig hadden (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

Darmtransplantatie

Gepubliceerde klinische ervaring van één enkel onderzoekscentrum met het gebruik van tacrolimus voor de primaire behandeling na darmtransplantatie toont aan dat het actuarieel berekende overlevingspercentage van 155 patiënten (65 met alleen darmtransplantatie, 75 met lever- en darmtransplantatie en 25 met multiorgaantransplantatie) die tacrolimus en prednison kregen na 1 jaar 75%, na 5 jaar 54% en na 10 jaar 42% bedroeg. In de beginjaren bedroeg de orale dosis tacrolimus 0,3 mg/kg/dag. De resultaten verbeterden in de loop van 11 jaar voortdurend met het toenemen van de ervaring.

Diverse innovaties, zoals technieken voor de vroegtijdig detectie van infecties met epstein-barrvirus (EBV) en CMV, beenmergvermeerdering, aanvullend gebruik van de interleukine-2-antagonist daclizumab, lagere aanvangsdoses tacrolimus waarbij wordt gestreefd naar dalconcentraties van 10 - 15 ng/ml, en meest recentelijk bestraling van het transplantaat, worden geacht bijgedragen te hebben aan de verbetering van de resultaten voor deze indicatie in de loop van de tijd (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij de mens is aangetoond dat tacrolimus door het gehele maag-darmkanaal kan worden geabsorbeerd. Na orale toediening van tacrolimus capsules worden piekconcentraties ($C_{\max}$) tacrolimus binnen ongeveer 1 - 3 uur bereikt. In sommige patiënten lijkt tacrolimus continu over een langere periode geresorbeerd te worden, hetgeen tot een relatief vlak absorptieprofiel leidt. De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van tacrolimus ligt in het bereik van 20% - 25%.

Na orale toediening (0,30 mg/kg/dag) aan levertransplantatiepatiënten werden bij de meeste patiënten binnen 3 dagen steady-state-concentraties tacrolimus bereikt.

Bij gezonde personen is aangetoond dat Tacrolimus 0,5 mg, Tacrolimus 1 mg en Tacrolimus 5 mg capsules, hard, bioequivalent zijn wanneer ze als equivalente dosis worden toegediend.

De snelheid en mate van absorptie van tacrolimus is het grootst in nuchtere toestand. De aanwezigheid van voedsel verlaagt zowel de snelheid als de mate van absorptie van tacrolimus, waarbij het effect het duidelijkst is na een vetrijke maaltijd. Het effect van een koolhydraatrijke maaltijd is minder duidelijk.

De orale biologische beschikbaarheid van tacrolimus capsules was in stabiele levertransplantatiepatiënten verlaagd wanneer tacrolimus werd toegediend na een matig-vetrijke maaltijd (34% van de calorieën). Afnames van de AUC (27%) en de $C_{\max}$ (50%) en een toename van de $t_{\max}$ (173%) in volbloed waren evident.

In een onderzoek met stabiele niertransplantatiepatiënten die direct na een standaard continentaal ontbijt tacrolimus kregen toegediend, was het effect op de orale biologische beschikbaarheid minder duidelijk. Afnames van de AUC (2% tot 12%) en de $C_{\max}$ (15% tot 38%) en een toename van de $t_{\max}$ (38% tot 80%) in volbloed waren evident.

Galstroming heeft geen invloed op de absorptie van tacrolimus.

Er bestaat een sterke correlatie tussen de AUC en de steady-state dalconcentraties in volbloed. Het monitoren van de dalconcentraties in volbloed geeft daarom een goede schatting van de systemische blootstelling.

Distributie en eliminatie

In de mens kan de verdeling van tacrolimus na intraveneuze infusie als bifasisch worden beschreven.

In de systemische circulatie bindt tacrolimus sterk aan erythrocyten. Dit leidt tot een distributieverhouding van de concentratie in volbloed tot die in plasma van ongeveer 20:1. In plasma is tacrolimus voor een groot deel (> 98,8%) aan plasma-eiwitten gebonden, voornamelijk aan serumalbumine en aan alfa-1-zuur-glycoproteïne.

Tacrolimus wordt door het hele lichaam gedistribueerd. Het steady-state-distributievolume bedraagt op basis van de plasmaconcentraties (in gezonde vrijwilligers) ongeveer 1300 l. De overeenkomstige gegevens op basis van volbloed waren gemiddeld 47,6 l.

Tacrolimus is een stof met een langzame klaring. Bij gezonde vrijwilligers bedroeg de gemiddelde totale lichaamsklaring (TLK), geschat op basis van de concentraties in volbloed, 2,25 l/uur. Bij volwassen lever-, nier- en harttransplantatiepatiënten zijn waarden van respectievelijk 4,1 l/uur, 6,7 l/uur en 3,9 l/uur gevonden. Bij pediatrische ontvangers van levertransplantaten is de TLK ongeveer tweemaal zo hoog als bij volwassen levertransplantatiepatiënten. Er wordt aangenomen dat factoren zoals lage hematocriet- en eiwitwaarden die leiden tot een grotere fractie van niet-gebonden tacrolimus, of een door corticosteroïden geïnduceerde verhoogde metabolisatie, verantwoordelijk zijn voor de snellere klaring die in de periode na de transplantatie wordt waargenomen.

De halfwaardetijd van tacrolimus is lang en variabel. Bij gezonde vrijwilligers bedraagt de gemiddelde halfwaardetijd in volbloed ongeveer 43 uur. Bij volwassen en pediatrische levertransplantatiepatiënten bedraagt de gemiddelde halfwaardetijd in volbloed respectievelijk 11,7 uur en 12,4 uur, vergeleken met 15,6 uur bij volwassen ontvangers van niertransplantaten. Een snellere klaring draagt bij aan de kortere halfwaardetijden die worden waargenomen bij ontvangers van transplantaten.

Metabolisatie en biotransformatie

Tacrolimus wordt voor een groot deel gemetaboliseerd in de lever, vooral door cytochroom P450-3A4 (CYP3A4) en het cytochroom P450-3A5 (CYP3A5). Tacrolimus wordt ook voor een aanzienlijk deel gemetaboliseerd in de darmwand. Er zijn meerdere metabolieten geïdentificeerd. Van slechts één van deze metabolieten is *in vitro* een immunosuppressieve werking aangetoond die ongeveer gelijk is aan die van tacrolimus. De andere metabolieten hebben slechts een zwakke of helemaal geen immunosuppressieve werking. Slechts één van de inactieve metabolieten is in lage concentraties aanwezig in de systemische circulatie. Daarom dragen de metabolieten niet bij aan de farmacologische werking van tacrolimus.

Uitscheiding

Na intraveneuze en orale toediening van ¹⁴C-gelabelde tacrolimus werd de meeste radioactiviteit in de feces uitgescheiden. Ongeveer 2% van de radioactiviteit werd in de urine uitgescheiden. Minder dan 1% van de onveranderde tacrolimus werd in de urine en feces teruggevonden. Dit duidt erop dat tacrolimus vrijwel volledig wordt gemetaboliseerd voordat het wordt uitgescheiden, waarbij de belangrijkste eliminatieweg die via de gal is.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitsonderzoeken die werden uitgevoerd met ratten en bavianen waren de nieren en de pancreas de primair aangetaste organen. Bij ratten veroorzaakte tacrolimus toxische effecten op het zenuwstelsel en op de ogen. Reversibele cardiotoxische effecten werden waargenomen bij konijnen na intraveneuze toediening van tacrolimus.

Als tacrolimus intraveneus wordt toegediend als snelle infusie/bolusinjectie in een dosis van 0,1 tot 1,0 mg/kg, is verlenging van het QTc-interval waargenomen bij sommige diersoorten. De

piekconcentraties in het bloed bereikt met deze doses waren hoger dan 150 ng/ml, wat meer dan 6 keer hoger is dan de gemiddelde piekconcentraties waargenomen met tacrolimus bij klinische transplantatie.

Bij ratten en konijnen werd embryofetale toxiciteit waargenomen, maar alleen bij doses die significante toxiciteit veroorzaakten bij de maternale dieren. Bij ratten werd bij toxische doseringen de vrouwelijke reproductieve functie, waaronder de bevalling, verstoord, en de nakomelingen vertoonden een verlaagd geboortegewicht, verminderde levensvatbaarheid en vertraagde groei.

In ratten werd een nadelig effect van tacrolimus op de mannelijke vruchtbaarheid waargenomen in de vorm van verlaagde aantallen spermacellen en verminderde motiliteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud capsule

Hypromellose (E 464)
Lactose-monohydraat
Croscarmellose-natrium (E 468)
Magnesiumstearaat (E 572)

Harde gelatine capsule

0,5 mg capsule

Gelatine
Titaniumdioxide (E 171)
Natriumlaurylsulfaat
Sorbitaanlauraat
Geel ijzeroxide (E 172)

0,75 mg capsule

Gelatine
Titaniumdioxide (E 171)
Geel ijzeroxide (E 172)
Briljantblauw FCF (E 133)
Schellak (E904)
Propyleenglycol (E 1520)
Kaliumhydroxide (E 525)
Zwart ijzeroxide (E 172)

1 mg capsule

Gelatine
Titaniumdioxide (E 171)
Natriumlaurylsulfaat
Sorbitaanlauraat
Geel ijzeroxide (E 172)
Rood ijzeroxide (E 172)
Zwart ijzeroxide (E 172)

2 mg capsule

Gelatine
Titaniumdioxide (E 171)
Geel ijzeroxide (E 172)
Rood ijzeroxide (E 172)
Briljantblauw FCF (E 133)

Schellak (E 904)
Propyleenglycol (E 1520)
Kaliumhydroxide (E 525)
Zwart ijzeroxide (E 172)

5 mg capsule
Gelatine
Titaniumdioxide (E 171)
Natriumlaurylsulfaat
Sorbitaanlauraat
Rood ijzeroxide (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Tacrolimus is niet verenigbaar met PVC. Slangen, injectiespuiten en andere instrumenten die worden gebruikt bij het bereiden of toedienen van een suspensie van de inhoud van een tacrolimuscapsule mogen geen PVC bevatten.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking van PVC/PE/PVdC/aluminium met droogmiddel, in een zak van aluminium.

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

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

Sandoz nv/sa
Hermeslaan 1H
1831 Machelen

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

Adoport 0,5 mg harde capsules: BE356501
Adoport 0,75 mg harde capsules: BE459857

Adoport 1 mg harde capsules: BE356517
Adoport 2 mg harde capsules: BE459866
Adoport 5 mg harde capsules: BE356526

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Adoport 0,5 mg – 1 mg – 5 mg: 21 december 2009

Adoport 0,75 mg – 2 mg: 1 juli 2014

Datum van laatste verlenging :

Adoport 0,5 mg – 1 mg – 5 mg: 27 oktober 2015

Adoport 0,75 mg – 2 mg: 12 april 2019

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 09/2025

Datum goedkeuring van de tekst: 10/2025