SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prograft 0,5 mg capsules, hard
Prograft 1 mg capsules, hard
Prograft 5 mg capsules, hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Prograft 0,5 mg capsules, hard
Elke capsule bevat 0,5 mg tacrolimus (als monohydraat).
Hulpstof met bekend effect: 62,85 mg lactosemonohydraat
De drukinkt gebruikt voor de opdruk van de capsule bevat sporen van sojalecithine (0,48% van de totale drukinktsamenstelling).

Prograft 1 mg capsules, hard
Elke capsule bevat 1 mg tacrolimus (als monohydraat).
Hulpstof met bekend effect: 61,35 mg lactosemonohydraat
De drukinkt gebruikt voor de opdruk van de capsule bevat sporen van sojalecithine (0,48% van de totale drukinktsamenstelling).

Prograft 5 mg capsules, hard
Elke capsule bevat 5 mg tacrolimus (als monohydraat).
Hulpstof met bekend effect: 123,60 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Prograft 0,5 mg capsules, hard
Capsule, hard
Ondoorzichtig lichtgele gelatine harde capsules, met in rood de opdruk "0.5 mg" en "[f] 607" en bevatten wit poeder.

Prograft 1 mg capsules, hard
Capsule, hard
Ondoorzichtig witte gelatine harde capsules, met in rood de opdruk "1 mg" en "[f] 617" en bevatten wit poeder.

Prograft 5 mg capsules, hard
Capsule, hard
Ondoorzichtig grijsachtig rode gelatine harde capsules, met in wit de opdruk "5 mg" en "[f] 657" en bevatten wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe van transplantaatafstoting bij allogene lever-, nier- of harttransplantaatontvangers.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Onbedoelde, ongewilde of zonder toezicht uitgevoerde verwisseling van formuleringen van tacrolimus met directe of verlengde afgifte is onveilig. Dit kan leiden tot transplantaatafstoting of verhoogde incidentie van bijwerkingen, waaronder onvoldoende of overmatige immunosuppressie, als gevolg van klinisch relevante verschillen in de systemische blootstelling aan tacrolimus. Patiënten dienen 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.

Algemene overwegingen
Onderstaande aanbevolen aanvangsdoseringen dienen uitsluitend als richtlijn te worden beschouwd. De dosering van Prograft dient primair te worden gebaseerd op klinische tekenen van afstoting en verdraagbaarheid door de individuele patiënt, waarbij tacrolimusbloedconcentraties mede in ogenschouw dienen te worden genomen (zie hieronder voor aanbevolen volbloeddalconcentraties). Mochten zich klinische tekenen van afstoting voordoen, dan dient een aanpassing van het immunosuppressieve regime te worden overwogen.
Prograft kan intraveneus of oraal worden toegediend. In het algemeen kan met orale toediening van Prograft worden begonnen; indien noodzakelijk, via een intranasale maagsonde na de inhoud van de capsules in water te hebben gesuspendeerd.
Prograft wordt in de initiële postoperatieve fase doorgaans in combinatie met andere immunosuppressiva toegediend. De Prograft dosis kan afhankelijk van het gekozen immunosuppressieve regime variëren.
Dosering

Doseringsaanbevelingen – Levertransplantatie

Profylaxe van transplantaatafstoting – orale dosis voor volwassenen
De aanvangsdosering van orale toediening bedraagt 0,10 - 0,20 mg/kg/dag, verdeeld over twee giften (bijv. 's ochtends en 's avonds). Toediening dient circa 12 uur na het beëindigen van de operatie te worden gestart.
Profylaxe van transplantaatafstoting – intraveneuze dosis voor volwassenen
Indien de klinische toestand van de patiënt orale toediening niet toelaat, kan worden begonnen met intraveneuze toediening van 0,01 - 0,05 mg/kg/dag als 24-uurs continu infuus.

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

Dosisaanpassingen gedurende de posttransplantatieperiode bij volwassenen en kinderen
Gedurende de posttransplantatieperiode kan de dosering Prograft gewoonlijk worden verlaagd. In een aantal gevallen zal het mogelijk zijn de immunosuppressieve comedicatie te staken en door te gaan met Prograft monotherapie. Verbetering van de conditie van de patiënt na de transplantatie kan de farmacokinetiek veranderen, hetgeen aanleiding kan zijn voor verdere aanpassingen van de dosis.

Therapie bij afstoting – volwassenen en kinderen
Verhoging van de Prograft dosis, aanvullende corticosteroïd therapie en introductie van korte kuren met mono-/polyklonale antilichamen zijn alle toegepast om afstoting te behandelen.
Als zich toxische verschijnselen voordoen (zoals uitgesproken bijwerkingen – zie rubriek 4.8) dient de dosering van Prograft mogelijk te worden verlaagd.
Bij conversie naar Prograft dient met de aanbevolen dosering voor primaire immunosuppressie te worden begonnen.
Voor informatie over conversie van patiënten van ciclosporine naar Prograft wordt verwezen naar de rubriek 'Dosering bij speciale patiëntenpopulaties'.

Doseringsaanbevelingen – Niertransplantatie

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

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

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

Dosisaanpassingen gedurende de posttransplantatieperiode bij volwassenen en kinderen
Gedurende de posttransplantatieperiode kan de dosering Prograft gewoonlijk worden verlaagd. In een aantal gevallen zal het mogelijk zijn de immunosuppressieve comedicatie te staken, leidend tot Prograft dual-therapie. Verbetering van de conditie van de patiënt na de transplantatie kan de farmacokinetiek van tacrolimus veranderen, hetgeen aanleiding kan zijn voor verdere aanpassingen van de dosis.

Therapie bij afstoting - volwassenen en kinderen
Verhoging van de Prograft dosis, aanvullende corticosteroïd therapie en introductie van korte kuren met mono-/ polyklonale antilichamen zijn alle toegepast om afstoting te behandelen.
Indien toxische verschijnselen zijn waargenomen (zoals uitgesproken bijwerkingen – zie rubriek 4.8) dient de dosering van Prograft mogelijk te worden verlaagd.
Bij conversie van patiënten naar Prograft dient met de aanbevolen dosering voor primaire immunosuppressie te worden begonnen.

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

Doseringsaanbevelingen – Harttransplantatie

Profylaxe van transplantaatafstoting – orale dosis voor volwassenen
Prograft kan worden toegepast in combinatie met antilichaaminductie (hetgeen een vertraagde start met Prograft therapie mogelijk maakt) of, in klinisch stabiele patiënten, zonder antilichaaminductie.
Na antilichaaminductie dient met een orale aanvangsdosering van 0,075 mg Prograft/kg/dag te worden begonnen, verdeeld over twee giften (bijv. 's ochtends en 's avonds). Toediening dient binnen 5 dagen na de operatie te worden gestart, zodra de klinische toestand van de patiënt is gestabiliseerd.
Profylaxe van transplantaatafstoting – intraveneuze dosis voor volwassenen
Indien de klinische toestand orale toediening niet toelaat, dient intraveneuze therapie met 0,01 tot 0,02 mg/kg/dag als een continu 24-uurs infuus geïnitieerd te worden.
Een alternatieve behandelstrategie is gepubliceerd waarbij binnen 12 uur na transplantatie oraal tacrolimus werd toegediend. Deze behandeling was voorbehouden aan patiënten zonder orgaanfalen (bijv. nierfalen). Er werd een initiële tacrolimusdosis 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
Prograft is toegepast in combinatie met en zonder antilichaaminductie bij harttransplantatie bij kinderen. Bij patiënten zonder antilichaaminductie wordt een intraveneuze aanvangsdosering van 0,03 - 0,05 mg/kg/dag als continu 24-uurs infuus aanbevolen teneinde een volbloedconcentratie van 15 - 25 ng/ml te bereiken. Patiënten dienen zo spoedig als klinisch mogelijk op orale therapie te worden overgezet. De eerste orale dosis dient 0,30 mg/kg/dag te bedragen en dient 8 tot 12 uur na staken van de intraveneuze therapie te worden gestart.
Na antilichaaminductie dient, als de toediening van Prograft oraal wordt gestart, te worden begonnen met een dosering van 0,10 - 0,30 mg/kg/dag verdeeld over twee giften (bijv. 's ochtends en 's avonds).

Dosisaanpassingen gedurende de posttransplantatieperiode bij volwassenen en kinderen
Gedurende de posttransplantatieperiode kan de dosering Prograft gewoonlijk worden verlaagd. Verbetering van de conditie van de patiënt na de transplantatie kan de farmacokinetiek veranderen, hetgeen aanleiding kan zijn voor verdere aanpassingen van de dosis.

Therapie bij afstoting - volwassenen en kinderen
Verhoging van de Prograft dosis, aanvullende corticosteroïd therapie en introductie van korte kuren met mono-/polyklonale antilichamen zijn alle toegepast om afstoting te behandelen.
Bij conversie van volwassenen naar Prograft dient te worden begonnen met een orale aanvangsdosering van 0,15 mg/kg/dag verdeeld over twee giften (bijv. 's ochtends en 's avonds).
Bij conversie van kinderen naar Prograft dient met een orale aanvangsdosering van 0,20 - 0,30 mg/kg/dag verdeeld over twee giften (bijv. 's ochtends en 's avonds) te worden gestart.
Voor informatie over conversie van patiënten van ciclosporine naar Prograft wordt verwezen naar de rubriek 'Dosering bij speciale patiëntenpopulaties'.

Doseringsaanbevelingen – Afstotingstherapie, andere transplantaten
De doseringsaanbevelingen voor long-, pancreas- en darmtransplantatie zijn gebaseerd op een beperkte hoeveelheid prospectieve data uit klinisch onderzoek. Bij longtransplantatiepatiënten is Prograft met een orale aanvangsdosering van 0,10 - 0,15 mg/kg/dag gegeven, bij pancreastransplantatiepatiënten bedroeg de orale aanvangsdosering 0,2 mg/kg/dag en bij darmtransplantatie patiënten bedroeg de orale aanvangsdosering 0,3 mg/kg/dag.

Dosering bij speciale patiëntenpopulaties

Patiënten met een leverfunctiestoornis
Verlaging van de dosis kan noodzakelijk zijn bij patiënten met een ernstig leverfunctiestoornis om de dalbloedconcentraties binnen de aanbevolen marges te houden.

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

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

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

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

Aanbevelingen ten aanzien van de beoogde volbloeddalconcentraties
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 immunoassaymethoden beschikbaar om de volbloedconcentraties van tacrolimus te bepalen, waaronder een semi-geautomatiseerde 'microparticle enzyme immunoassay' (MEIA). Vergelijking van concentraties in gepubliceerde literatuur met die van klinische patiënten dient met de nodige zorgvuldigheid en kennis van de gebruikte assaymethoden te worden uitgevoerd. In de huidige klinische praktijk worden volbloedconcentraties met behulp van immunoassaymethoden bepaald.
Gedurende de periode na transplantatie dienen controles van de bloeddalconcentraties van tacrolimus te worden uitgevoerd. Bij orale toediening dienen de bloeddalconcentratiemonsters ongeveer 12 uur na de laatste dosis, net voor de volgende dosis, te worden afgenomen. De frequentie van bloedconcentratiebepalingen dient te worden gebaseerd op de klinische behoefte. Daar Prograft een geneesmiddel is met een langzame klaring dient er rekening mee te worden gehouden dat veranderingen in bloedspiegels pas enige dagen na dosisaanpassing meetbaar zijn.
Dalconcentratiebepalingen dienen in de vroege fase na transplantatie circa tweemaal per week te worden uitgevoerd, en vervolgens periodiek gedurende de onderhoudstherapie. De bloeddalconcentratie dient tevens bepaald te worden na een aanpassing van de dosering, na overschakeling op een ander immunosuppressivum en na gelijktijdige toediening van stoffen die mogelijk de tacrolimusvolbloedconcentratie kunnen veranderen (zie rubriek 4.5).
Analyse van klinische studies duidt aan dat het merendeel van de transplantatiepatiënten met succes kan worden behandeld met tacrolimusbloeddalconcentraties onder de 20 ng/ml. Het is noodzakelijk de klinische toestand van de patiënt in ogenschouw te nemen bij het interpreteren van de volbloedconcentraties.
In de klinische praktijk zijn de volbloeddalconcentraties in de vroege posttransplantatieperiode over het algemeen tussen 5 - 20 ng/ml bij levertransplantatiepatiënten en tussen 10 - 20 ng/ml bij nier- en harttransplantatiepatiënten. Gedurende de onderhoudstherapie zijn bij zowel lever-, hart- als niertransplantatiepatiënten de bloedconcentraties in het algemeen tussen de 5 - 15 ng/ml.
Wijze van toediening
Het wordt aanbevolen om de dagelijkse dosis verdeeld over twee giften (bijv. 's ochtends en 's avonds) in te nemen. De capsules moeten direct na uitname uit de blisterverpakking worden ingenomen. Patiënten moeten geadviseerd worden om het vochtabsorberend materiaal niet in te nemen. De capsules moeten met vloeistof (bij voorkeur water) worden ingenomen.
De capsules moeten in het algemeen op een lege maag of tenminste 1 uur voor of 2 - 3 uur na de maaltijd worden ingenomen om maximale absorptie te verkrijgen (zie rubriek 5.2).

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

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

CYP3A4-remmers
Gelijktijdig gebruik met CYP3A4-remmers kan de bloedconcentraties van tacrolimus verhogen, wat kan leiden tot ernstige bijwerkingen, waaronder nefrotoxiciteit, neurotoxiciteit en QT-verlenging. Het wordt aanbevolen om gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-remmers (zoals ritonavir, cobicistat, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromycine, claritromycine of josamycine) met tacrolimus te vermijden. Indien gelijktijdig gebruik onvermijdelijk is, moeten de bloedconcentraties van tacrolimus regelmatig gemonitord worden, vanaf de eerste paar dagen van gelijktijdige toediening, onder toezicht van een transplantatiespecialist, om indien nodig de tacrolimusdosis zo aan te passen dat de blootstelling aan tacrolimus onveranderd blijft. Nierfunctie, ECG inclusief het QT-interval en de klinische toestand van de patiënt moeten ook nauwgezet gemonitord worden. Dosisaanpassing dient te worden gebaseerd op de persoonlijke situatie van elke patiënt. Een onmiddellijke dosisverlaging kan nodig zijn bij de start van de behandeling (zie rubriek 4.5).

Stopzetting van CYP3A4-remmers kan 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 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 eveneens de snelheid van metabolisme van tacrolimus beïnvloeden, wat kan leiden tot supratherapeutische 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 Prograft te worden vermeden vanwege het risico van interacties die ofwel leiden tot verlaging van tacrolimusbloedspiegels en een verminderd klinisch effect van tacrolimus ofwel tot toename van tacrolimusbloedspiegels en risico op tacrolimustoxiciteit (zie rubriek 4.5).

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

Het gebruik van grote hoeveelheden kalium of van kaliumsparende diuretica dient te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Bepaalde combinaties van tacrolimus met geneesmiddelen waarvan neurotoxische effecten bekend zijn, kunnen het risico van deze effecten verhogen (zie rubriek 4.5).

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

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.

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

Hartaandoeningen
Ventriculaire hypertrofie of septumhypertrofie, gerapporteerd als cardiomyopathieën, zijn in zeldzame gevallen waargenomen. Het merendeel van de gevallen was reversibel en betrof doorgaans kinderen met tacrolimusbloeddalconcentraties 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 leverdysfunctie, infecties, volumeoverbelasting en oedeem. Dergelijke risicopatiënten, en met name jonge kinderen en patiënten die een substantieel hogere dosering immunosuppressiva krijgen, dienen regelmatig gemonitord te worden met behulp van procedures zoals echocardiografie, pre- en posttransplantatie ECG (bijv. eerst op maand 3 en vervolgens op maand 9 - 12). Indien zich afwijkingen voordoen, dient dosisverlaging van Prograft of overschakeling op 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 QT-verlenging, waaronder patiënten met een persoonlijke of familiaire 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 met Prograft zijn behandeld is melding gemaakt van de ontwikkeling van Epstein-Barr Virus (EBV) gerelateerde lymfoproliferatieve aandoeningen en andere maligniteiten, waaronder huidkanker en Kaposi-sarcoom (zie rubriek 4.8). Patiënten overgezet naar Prograft dienen geen gelijktijdige antilymfocyten behandeling te ondergaan. Van zeer jonge (< 2 jaar) EBV-VCA-negatieve kinderen is gerapporteerd dat zij een groter risico op de ontwikkeling van een lymfoproliferatieve ziekte lopen. Daarom dient in deze patiëntengroep de status van de EBV-VCA-serologie te worden vastgesteld alvorens met de Prograft behandeling te beginnen. Zorgvuldige monitoring met behulp van EBV-PCR gedurende de therapie wordt aanbevolen. Een positieve EBV-PCR kan gedurende maanden aanwezig zijn maar hoeft niet persé een indicatie van een lymfoproliferatieve ziekte of lymfoom te zijn.

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

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

Posterieure-reversibele-encefalopathiesyndroom (PRES)
Bij patiënten die met tacrolimus zijn behandeld is, melding gemaakt van de ontwikkeling van posterieure-reversibele-encefalopathiesyndroom (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 (bijv. 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
Bij patiënten die met tacrolimus zijn behandeld, zijn oogafwijkingen gemeld die soms tot gezichtsverlies hebben geleid. 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 gezichtsvelddefecten, 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 Prograft, 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 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 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 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.

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 Erytrocytaire Aplasie (Pure Red Cell Aplasia, PRCA)
Gevallen van zuivere erytrocytaire aplasie zijn gemeld bij patiënten die zijn behandeld met tacrolimus. Bij alle patiënten werden risicofactoren voor zuivere erytrocytaire aplasie, zoals parvovirus B19-infectie, een onderliggende ziekte of comedicatie geassocieerd met zuivere erytrocytaire aplasie gemeld.

Bijzondere populaties
Er is beperkte ervaring bij niet-blanke patiënten en patiënten met een verhoogd immunologisch risico (bijv. 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
Omdat Prograft lactose bevat, dienen patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dit geneesmiddel niet te gebruiken.

De drukinkt gebruikt voor de opdruk van de Prograft 0,5 mg en 1 mg capsules bevat sojalecithine. Voor patiënten die overgevoelig zijn voor pinda's of soja dient het risico en de ernst van de overgevoeligheid te worden afgewogen tegen het voordeel van het gebruik van Prograft. Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Metabolische interacties
Systemisch beschikbaar tacrolimus wordt gemetaboliseerd via CYP3A4 in de lever. Er zijn ook aanwijzingen voor metabolisme door CYP3A4 in de darmwand. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen of fytotherapeutica waarvan bekend is dat zij CYP3A4 remmen of induceren, kunnen het metabolisme van tacrolimus beïnvloeden en daardoor bloedconcentraties van tacrolimus verhogen of verlagen. De stopzetting van dergelijke middelen of fytotherapeutica kan 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 de potentie hebben om het CYP3A4-metabolisme te veranderen gelijktijdig worden gebruikt, en om zo nodig de tacrolimusdosis aan te passen of de behandeling met tacrolimus te onderbreken zodat de blootstelling aan tacrolimus onveranderd blijft (zie rubriek 4.2 en 4.4). Patiënten moeten eveneens goed worden gemonitord bij het gelijktijdige gebruik van tacrolimus met meerdere stoffen die CYP3A4 beïnvloeden, aangezien de effecten op de blootstelling aan tacrolimus kunnen worden versterkt of geneutraliseerd.

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

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 (bijv. neurotoxiciteit en QT-verlenging) verhogen *[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, gyrase-remmers, vancomycine, sulfamethoxazol + trimethoprim, NSAID's, ganciclovir, aciclovir, amfotericine B, ibuprofen, cidofovir, foscarnet	Kunnen de nefrotoxische of neurotoxische effecten van tacrolimus versterken.	Gelijktijdig gebruik van tacrolimus met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze nefrotoxische effecten hebben, dient te worden vermeden. Wanneer gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, de nierfunctie en andere bijwerkingen controleren en indien nodig de tacrolimusdosis aanpassen.
Sterke CYP3A4-remmers: antimycotica (bijv. ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), de macrolide antibiotica (bijv. telitromycine, troleandomycine, claritromycine, josamycine), HIV-proteaseremmers (bijv. ritonavir, nelfinavir, saquinavir), HCV-proteaseremmers (bijv. telaprevir, boceprevir en de combinatie van ombitasvir en paritaprevir met ritonavir, bij 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 (bijv. nefrotoxiciteit, neurotoxiciteit en QT-verlenging) verhogen, waarvoor nauwgezette controle is vereist *[zie rubriek 4.4].* Snelle en sterke toename van tacrolimusspiegels kan optreden, al binnen 1-3 dagen na gelijktijdige toediening, 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 tacrolimus-bloedconcentraties 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, nicardipine, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, ethinylestradiol, lansoprazol, omeprazol, de HCV-antivirale middelen elbasvir/grazoprevir en glecaprevir/pibrentasvir, de CMV-antivirale middelen letermovir, en de tyrosinekinase-remmers nilotinib, crizotinib, imatinib en (Chinese) kruidenpreparaten met extracten van *Schisandra sphenanthera*	Kunnen de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verhogen en het risico op ernstige bijwerkingen (bijv. neurotoxiciteit en QT-verlenging) verhogen *[zie rubriek 4.4].* Een snelle stijging in tacrolimusconcentratie kan optreden.	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.
In vitro 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 en QT-verlenging) verhogen *[zie rubriek 4.4].*	Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en verlaag indien nodig de tacrolimusdosis *[zie rubriek 4.2].* Controleer nauwgezet de nierfunctie, ECG op QT-verlenging en andere bijwerkingen.

Sterke CYP3A4-inductoren: rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, apalutamide, enzalutamide, mitotaan of sint-janskruid (*Hypericum perforatum*)	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 nauwgezet.
Cannabidiol (P-gp-remmer)	Er zijn meldingen geweest van verhoogde bloedspiegels van tacrolimus bij gelijktijdig gebruik van tacrolimus en cannabidiol. Dit kan het gevolg zijn van de remming van intestinale P-glycoproteïne, die leidt tot een verhoogde biologische beschikbaarheid van tacrolimus.	Tacrolimus en cannabidiol dienen met voorzichtigheid gelijktijdig te worden toegediend, waarbij nauwlettend op bijwerkingen moet worden gecontroleerd. Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en pas indien nodig de dosis tacrolimus aan *[zie rubriek 4.2 en 4.4].*
Producten waarvan bekend is dat ze een hoge affiniteit hebben voor plasma-eiwitten, bijv.: NSAID's, orale anticoagulantia, orale antidiabetica	Tacrolimus wordt in hoge mate gebonden aan plasma-eiwitten. Mogelijke interacties met andere werkzame stoffen waarvan bekend is dat ze een hoge affiniteit voor plasma-eiwitten hebben, moeten worden overwogen.	Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en pas indien nodig de tacrolimusdosis aan *[zie rubriek 4.2].*
Prokinetica: metoclopramide, cimetidine en magnesium-aluminium-hydroxide	Kunnen de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verhogen en het risico op ernstige bijwerkingen (bijv. neurotoxiciteit en QT-verlenging) verhogen.	Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en verlaag indien nodig de tacrolimusdosis *[zie rubriek 4.2].* Controleer nauwgezet de nierfunctie, ECG op QT-verlenging en andere bijwerkingen.
Onderhoudsdoses van 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 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 transplantaatafstoting.	Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en pas indien nodig de tacrolimusdosis aan.
Direct werkende antivirale (DAA) middelen	Kunnen de farmacokinetiek van tacrolimus beïnvloeden door veranderingen in de leverfunctie tijdens DAA-behandeling, gerelateerd aan klaring van hepatitisvirus. Een daling in tacrolimusbloedconcentraties kan optreden. Het CYP3A4-remmende potentieel van bepaalde DAA's kan dat effect echter neutraliseren of leiden tot verhoogde tacrolimusbloedconcentraties.	Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en pas indien nodig de tacrolimusdosis aan om werkzaamheid en veiligheid te blijven garanderen.

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, triamtereen 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 CYP3A4-remmer 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 niet aanbevolen en dient voorzichtigheid te worden betracht bij patiënten die voorheen met ciclosporine werden behandeld (zie rubriek 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 anticonceptieve maatregelen.
Er is slechts een beperkte hoeveelheid kennis beschikbaar over interacties tussen tacrolimus en statines. De beschikbare gegevens suggereren dat de farmacokinetiek van statines grotendeels onveranderd blijft bij gelijktijdige toediening van tacrolimus.
Uit dierstudies blijkt dat tacrolimus de klaring van fenobarbital en fenazon kan verminderen en daarmee hun halfwaardetijd kan verhogen.

Mycofenolzuur. Voorzichtigheid is geboden bij het omzetten van de 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 moet vermeden worden (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 overwogen worden bij zwangere vrouwen indien er geen veiliger alternatief beschikbaar is en wanneer de verkregen voordelen opwegen tegen het potentiële risico voor de foetus. In 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 tijdens de zwangerschap blootgesteld waren aan tacrolimus was ongeveer 45%-55% van diens levendgeborenen prematuur, terwijl 75%-85% een normaal geboortegewicht had ten opzichte van 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 een Prograft behandeling ondergaan geen borstvoeding te geven.
Vruchtbaarheid
Bij ratten is een negatief effect van tacrolimus op de mannelijke vruchtbaarheid in de vorm van afname van de concentratie en beweeglijkheid van zaadcellen waargenomen (zie rubriek 5.3).

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

Tacrolimus kan visuele en neurologische stoornissen veroorzaken. Dit effect kan worden versterkt wanneer Prograft in combinatie met alcohol wordt gebruikt.
Er zijn geen studies uitgevoerd naar de effecten van tacrolimus (Prograft) op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

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.
Orale toediening lijkt met minder bijwerkingen te zijn geassocieerd dan intraveneus gebruik. De hieronder genoemde bijwerkingen zijn gerangschikt naar orgaansysteem en in aflopende volgorde frequentie van incidentie: Zeer vaak (≥1/10), Vaak (≥1/100, <1/10), Soms (≥1/1.000, <1/100), Zelden (≥1/10.000, <1/1.000) en Zeer zelden (<1/10.000); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Infecties en parasitaire aandoeningen
Zoals bekend bij andere potente immunosuppressiva, zijn patiënten die behandeld worden met tacrolimus regelmatig verhoogd vatbaar voor infecties (viraal, bacterieel, fungaal, protozoaal). Het verloop van reeds bestaande infecties kan verergeren. Zowel gegeneraliseerde als lokale infecties kunnen optreden.
Gevallen van CMV-infectie, BK-virus geassocieerde nefropathie, alsmede JC-virus geassocieerde progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met immunosuppressiva, waaronder Prograft.

Neoplasmata 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 neoplasmata, inclusief EBV-geassocieerde lymfoproliferatieve afwijkingen en huidmaligniteiten en Kaposi-sarcoom, geassocieerd met tacrolimustherapie, zijn gerapporteerd.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Vaak: anemie, leukopenie, trombocytopenie, leukocytose, afwijkende rode bloedcelanalyse
Soms: coagulatiestoornissen, afwijkende coagulatie en bloedingsanalyses, pancytopenie, neutropenie, trombotische microangiopathie
Zelden: trombotische trombocytopenische purpura, hypoprotrombinemie
Niet bekend: zuivere erytrocytaire aplasie, agranulocytose, hemolytische anemie, febriele 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: hyperglykemische condities, diabetes mellitus, hyperkaliëmie
Vaak: hypomagnesiëmie, hypofosfatemie, hypokaliëmie, hypocalciëmie, hyponatriëmie, hypervolemie, hyperurikemie, verminderde eetlust, metabole acidosis, hyperlipidemie, hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie, andere stoornissen in de elektrolythuishouding
Soms: dehydratie, hypoproteïnemie, hyperfosfatemie, hypoglykemie

Psychische stoornissen
Zeer vaak: slapeloosheid
Vaak: symptomen van angst, verwardheid en desoriëntatie, depressie, depressieve gevoelens, stemmingsafwijkingen en stemmingswisselingen, nachtmerries, hallucinaties, psychische stoornissen
Soms: psychotische stoornis

Zenuwstelselaandoeningen
Zeer vaak: tremor, hoofdpijn
Vaak: convulsies, verminderd bewustzijn, sensibiliteit- en gevoelsstoornissen, perifere neuropathie, duizeligheid, verminderd vermogen tot schrijven, zenuwstelselaandoeningen
Soms: coma, hersenbloedingen en beroertes, verlamming en parese, encefalopathie, spraak- en taalstoornissen, amnesie
Zelden: hypertonie
Zeer zelden: myasthenie
Niet bekend: posterieure-reversibele-encefalopathiesyndroom (PRES)

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

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen
Vaak: oorsuizen
Soms: gehoorverlies
Zelden: neurosensorisch gehoorverlies

Zeer zelden: doofheid

Hartaandoeningen
Vaak: ischemische coronaire hartziekten, tachycardie
Soms: ventriculaire aritmie en hartstilstand, hartfalen, cardiomyopathieën, ventriculaire hypertrofie, supraventriculaire aritmie, hartkloppingen
Zelden: pericardiale effusie
Zeer zelden: torsades de pointes

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

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Vaak: dyspneu, parenchymale longafwijkingen, pleurale effusie, faryngitis, hoesten, neusverstopping en ontstekingen
Soms: ademhalingsstoornissen, ademhalingswegstoornissen, astma
Zelden: acute respiratory distress syndrome

Maagdarmstelselaandoeningen
Zeer vaak: diarree, misselijkheid
Vaak: ontstekingsreacties van het maagdarmstelsel, gastro-intestinale ulceratie en perforatie, gastro-intestinale bloedingen, stomatitis en zweervorming, ascites, braken, gastro-intestinale en abdominale pijn, tekenen en symptomen van slechte spijsvertering, constipatie, flatulentie, opgeblazen gevoel en zwelling in de buik, zachte ontlasting, maagdarmklachten
Soms: adynamische ileus, acute en chronische pancreatitis, gastro-oesofageale refluxziekte, verstoorde maaglediging
Zelden: onvolledige ileus, pseudocysten in de pancreas

Lever- en galaandoeningen
Vaak: galstuwing en geelzucht, hepatocellulaire schade en hepatitis, galgangontsteking
Zelden: trombose van de leverslagader, vena-occlusieve leverziekte
Zeer zelden: leverfalen, galgangstenose

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

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Vaak: gewrichtspijn, spierspasmen, pijn in extremiteit, rugpijn
Soms: gewrichtsklachten
Zelden: verminderde mobiliteit

Nier- en urinewegaandoeningen
Zeer vaak: nierfunctiestoornissen
Vaak: nierfalen, acuut nierfalen, oligurie, tubulaire necrose, toxische nefropathie, problemen met urineren, blaas en urethra gerelateerde symptomen
Soms: anurie, hemolytisch uremisch syndroom
Zeer zelden: nefropathie, hemorragische cystitis

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
Soms: pijnlijke menstruatie en uteriene bloedingen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Vaak: asthenie, koorts, oedeem, pijn en ongemak, verstoorde gewaarwording van de lichaamstemperatuur
Soms: multi-orgaanfalen, griepachtige verschijnselen, temperatuurintolerantie, drukkend gevoel op de borst, zenuwachtig gevoel, abnormaal gevoel
Zelden: dorst, vallen, beklemmend gevoel op de borst, zweren
Zeer zelden: toename vetweefsel

Onderzoeken
Zeer vaak: abnormale resultaten leverfunctietest
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, elektrocardiogram QT verlengd

Letsel, intoxicaties en verrichtingencomplicaties
Vaak: primaire transplantaatdysfunctie

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen:
Pijn in extremiteit is beschreven in een aantal gepubliceerde case-reports als onderdeel van het pijnsyndroom geïnduceerd door calcineurine-inhibitoren (*Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome*, CIPS). Dit presenteert zich gewoonlijk als een bilaterale en symmetrische, ernstige, zich naar boven verplaatsende pijn in de onderste extremiteiten en kan gerelateerd zijn aan 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 nationale meldsysteem.

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er is weinig ervaring met overdosering. In een enkele gevallen is melding gemaakt van accidentele overdosering waarbij de volgende verschijnselen werden waargenomen: tremor, hoofdpijn, misselijkheid en braken, infecties, urticaria, lethargie, verhoogde BUN (bloedureum stikstof) en verhoogde serumcreatinine concentraties en verhoogde alanine-aminotransferase concentraties.
Een specifiek antidotum voor Prograft therapie is niet beschikbaar. Indien overdosering wordt vastgesteld, moeten algemene ondersteunende maatregelen en behandeling van de symptomen worden uitgevoerd.
Gebaseerd op het hoge moleculaire gewicht, de matige wateroplosbaarheid en sterke erytrocyten 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 toxische 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 en farmacodynamische effecten
De effecten van tacrolimus spelen zich op moleculair niveau waarschijnlijk af als gevolg van een binding aan een cytosolisch eiwit (FKBP12), dat verantwoordelijk is voor de intracellulaire accumulatie van de stof. Het FKBP12-tacrolimus-complex wordt specifiek en competitief aan calcineurine gebonden, dat hierdoor wordt geremd leidend tot de blokkade van de calciumafhankelijke T-cel signaaloverdracht, hetgeen de transcriptie van een specifieke set lymfokinegenen voorkomt.
Tacrolimus is een zeer krachtig immunosuppressivum, waarvan de werking in zowel *in vitro* als *in vivo* experimenten is aangetoond.
Tacrolimus remt in het bijzonder de vorming van cytotoxische lymfocyten, die voornamelijk verantwoordelijk zijn voor de afstoting van het transplantaat. Tacrolimus onderdrukt zowel de T-cel activatie en de T-helpercel-afhankelijke B-cel proliferatie, als de vorming van lymfokinen (zoals interleukine -2, -3 en γ-interferon) en de expressie van de interleukine-2-receptor.

Gepubliceerde gegevens betreffende andere primaire orgaantransplantaties
Prograft heeft zich ontwikkeld tot een geaccepteerde behandeling als primair immunosuppressivum na pancreas-, long- en darmtransplantatie. In gepubliceerde prospectieve studies is tacrolimus als primair immunosuppressivum bij ongeveer 175 longtransplantatiepatiënten, 475 pancreastransplantatiepatiënten en 630 darmtransplantatiepatiënten onderzocht. In zijn algemeenheid is het veiligheidsprofiel, zoals beschreven in deze gepubliceerde studies, vergelijkbaar met dat wat werd gevonden in de grote studies gedaan bij primaire lever-, nier- en harttransplantatie. De werkzaamheid van tacrolimus zoals gevonden in de meest omvangrijke studies worden hierna per indicatie samengevat.

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

In een gerandomiseerde studie werden 66 patiënten met tacrolimus behandeld en 67 met ciclosporine. Tacrolimus werd gestart als continu intraveneus infuus met een aanvangsdosering van 0,025 mg/kg/dag en als orale toediening 0,15 mg/kg/dag, waarna de dosering zodanig werd aangepast dat een dalvolbloedconcentratie van 10 - 20 ng/ml werd bereikt. De eenjaarsoverleving van patiënten bedroeg 83% in de tacrolimusgroep en 71% in de ciclosporinegroep en de tweejaarsoverleving bedroeg respectievelijk 76% en 66%. Episoden van acute rejectie per 100 patiëntdagen kwamen numeriek minder voor in de tacrolimusgroep (0,85 episodes) dan in de ciclosporinegroep (1,09 episodes). Bronchiolitis obliterans ontwikkelde zich in 21,7% van de patiënten in de tacrolimusgroep tegen 38,0% in de ciclosporinegroep (p = 0,025). Significant meer met ciclosporine behandelde patiënten (n = 13) moesten naar tacrolimus worden geconverteerd dan tacrolimus behandelde patiënten naar ciclosporine (n = 2) (p = 0,02) (van Keenan e.a., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).
In een additionele studie in twee centra werden 26 patiënten gerandomiseerd naar tacrolimus versus 24 naar ciclosporinegroep. Tacrolimus werd gestart als continu intraveneus infuus met een aanvangsdosering van 0,05 mg/kg/dag en als orale toediening 0,1 - 0,3 mg/kg/dag, waarna de dosering zodanig werd aangepast dat een dalvolbloedconcentratie van 12 - 15 ng/ml werd bereikt. De eenjaarsoverleving bedroeg in de tacrolimusgroep 73,1% en in de ciclosporinegroep 79,2%. Afwezigheid van acute rejectie was hoger in de tacrolimusgroep na 6 maanden (57,7% vs. 45,8%) en na 1 jaar na longtransplantatie (50 % vs. 33,3%) (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001;20:511).
De drie studies tonen een overeenkomstige overleving, terwijl de incidentie van acute rejectie numeriek lager was met tacrolimus. Tevens werd in een van de studies met tacrolimus een significant lagere incidentie van bronchiolitis obliterans gevonden.

Pancreastransplantatie
In een multicenter studie werden 205 patiënten ingesloten die een gelijktijdige nier-pancreastransplantatie ondergingen. Zij werden gerandomiseerd over tacrolimusbehandeling (n = 103) of ciclosporinebehandeling (n = 102). De orale per protocol aanvangsdosering 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 pancreas overlevingskansen was na 1 jaar met tacrolimus significant hoger: 91,3% versus 74,5% met ciclosporine (p<0,0005), terwijl de overlevingskans van het niertransplantaat gelijk was in beide groepen. In totaal werden 34 patiënten van ciclosporine naar tacrolimus geconverteerd, terwijl slechts 6 tacrolimus-behandelde patiënten een andere immunosuppressieve therapie nodig hadden (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

Darmtransplantatie
Gepubliceerde klinische ervaring met primair gebruik van Prograft bij darmtransplantatie van een onderzoekscentrum toont de overlevingskans van het transplantaat 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 tacrolimusdosis 0,3 mg/kg/dag. Er was, met het toenemen van de ervaring gedurende 11 jaar een continue verbetering van het resultaat zichtbaar. Een aantal innovaties, zoals technieken voor vroegtijdige opsporing van Epstein-Barr virus (EBV) en CMV-infecties, beenmergstimulatie, het gebruik van de interleukine-2 antagonist daclizumab, lagere aanvangsdoseringen tacrolimus met als doel volbloeddalconcentraties van 10 tot 15 ng/ml en meer recentelijk transplantaatbestraling, werden geacht te hebben bijgedragen aan verbeterde resultaten in 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 maagdarmkanaal kan worden geabsorbeerd.
Na orale toediening van Prograft capsules worden maximale bloedconcentraties (C_{max}) van 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 biologische beschikbaarheid van tacrolimus ligt tussen de 20% en 25%.
Bij levertransplantatiepatiënten werd bij orale toediening (0,30 mg/kg/dag), binnen gemiddeld drie dagen in de meerderheid van de patiënten steady-state concentraties van Prograft bereikt.
In gezonde vrijwilligers is aangetoond dat Prograft 0,5 mg, Prograft 1 mg en Prograft 5 mg harde capsules bioequivalent zijn wanneer een gelijke dosis wordt toegediend.
De snelheid en mate van absorptie van tacrolimus is het grootst in nuchtere toestand. De aanwezigheid van voedsel verlaagt zowel de snelheid als de mate van absorptie van tacrolimus, met het meest uitgesproken effect bij een maaltijd met een hoog vetgehalte. Het effect van een sterk koolhydraathoudende maaltijd is minder uitgesproken.
Bij stabiele levertransplantatiepatiënten was de orale biologische beschikbaarheid van Prograft verminderd, indien het werd toegediend na inname van matig vethoudend voedsel (34% calorieën). In volbloed werd een afname van AUC (27%) en C_{max} (50%), en een toename van t_{max} (173%) waargenomen.
In een studie met stabiele niertransplantatiepatiënten die direct na een standaard continentaal ontbijt Prograft capsules kregen toegediend was het effect op de biologische beschikbaarheid minder uitgesproken. In volbloed werd een afname van AUC (2 tot 12%) en C_{max} (15 tot 38%), en een toename van t_{max} (38 tot 80%) waargenomen.
Galstroming heeft geen invloed op de absorptie van Prograft.
Er bestaat een sterke correlatie tussen AUC en volbloed steady-state-dalconcentraties. Het volgen van volbloedconcentraties geeft daarom een goed beeld van de totale systemische blootstelling.
Distributie
Bij de mens kan de distributie van tacrolimus na intraveneuze infusie als bifasisch worden omschreven.
In de systemische circulatie is tacrolimus in hoge mate aan erytrocyten 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 (in gezonde vrijwilligers) circa 1300 l, en gebaseerd op volbloedconcentraties circa 47,6 l.

Biotransformatie
Tacrolimus wordt extensief gemetaboliseerd in de lever, primair door cytochroom P450-3A4 (CYP3A4) en het cytochroom P450-3A5 (CYP3A5).
Tacrolimus wordt tevens aanzienlijk gemetaboliseerd in de darmwand. Er zijn meerdere metabolieten aangetoond. Van slechts één van deze is *in vitro* immunosuppressieve activiteit gelijk aan die van tacrolimus aangetoond. De overige metabolieten hebben slechts zwakke immunosuppressieve activiteit. Slechts één van de inactieve metabolieten is in de systemische circulatie in lage concentraties aanwezig. Hierdoor dragen de metabolieten niet bij aan de farmacologische activiteit van tacrolimus.
Eliminatie
Tacrolimus is een stof met langzame klaring. In gezonde vrijwilligers bedraagt de totale lichaamsklaring (TLK), gebaseerd op volbloedconcentraties, circa 2,25 l/uur. Bij volwassen lever-, nier- en harttransplantatiepatiënten worden waarden van resp. 4,1 l/uur, 6,7 l/uur en 3,9 l/uur gevonden. Bij pediatrische levertransplantatiepatiënten is de TLK ongeveer tweemaal hoger dan die bij volwassen levertransplantatiepatiënten. Factoren, zoals lage hematocriet- en eiwitniveaus, resulterend in een hogere vrije fractie van tacrolimus, of een door corticosteroïden geïnduceerd verhoogd metabolisme kunnen verantwoordelijk zijn voor de hogere klaring in de fase na de transplantatie.
De halfwaardetijd van tacrolimus is lang en variabel. Bij gezonde vrijwilligers was de gemiddelde halfwaardetijd ongeveer 43 uur. Bij volwassen en pediatrische levertransplantatiepatiënten is de gemiddelde halfwaardetijd resp. 11,7 uur en 12,4 uur, vergeleken met 15,6 uur bij volwassen niertransplantatiepatiënten. De gevonden kortere halfwaardetijden bij transplantatiepatiënten is terug te voeren op een snellere klaring.
Na intraveneuze en orale toediening van ^{14}C-gelabelled tacrolimus blijkt de meeste radioactiviteit met de feces te worden uitgescheiden. Ongeveer 2 % van de radioactiviteit werd geëlimineerd in de urine. Minder dan 1 % van het onveranderde tacrolimus kan in urine en feces worden teruggevonden hetgeen erop wijst dat tacrolimus vrijwel geheel wordt gemetaboliseerd voor uitscheiding, met gal als voornaamste eliminatieroute.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitstudies uitgevoerd met ratten en bavianen waren de nier en pancreas de primair aangedane organen. Bij ratten werden toxische effecten gevonden op de ogen en de perifere zenuwen. Reversibele cardiotoxische effecten werden waargenomen bij konijnen na intraveneuze toediening van tacrolimus.
Bij intraveneuze toediening van tacrolimus als een snelle infusie/bolusinjectie in een dosis van 0,1 tot 1,0 mg/kg is QTc-verlenging waargenomen bij sommige diersoorten. De piekbloedconcentraties die werden bereikt met deze doses lagen boven 150 ng/ml, wat 6 keer hoger is dan de gemiddelde piekconcentraties waargenomen met Prograft in klinische transplantatie.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Prograft 0,5 mg capsules, hard
Capsule inhoud:
Hypromellose
Croscarmellosenatrium
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat

Capsule omhulsel:
Titaandioxide (E 171)
Geel ijzeroxide (E172)
Gelatine

Drukinkt van capsule omhulsel: Schellak, lecithine (soja), hydroxypropylcellulose, simethicon, rood ijzeroxide (E 172).

Prograft 1 mg capsules, hard
Capsule inhoud:
Hypromellose
Croscarmellosenatrium
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat

Capsule omhulsel:
Titaandioxide (E 171)
Gelatine

Drukinkt van capsule omhulsel: Schellak, lecithine (soja), hydroxypropylcellulose, simethicon, rood ijzeroxide (E 172).

Prograft 5 mg capsules, hard
Capsule inhoud:
Hypromellose
Croscarmellosenatrium
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat

Capsule omhulsel:
Titaandioxide (E 171)
Rood ijzeroxide (E172).
Gelatine

Drukinkt van capsule omhulsel: Schellak, titaandioxide (E 171) en propyleenglycol.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.
Na opening van de aluminiumfolieverpakking: 1 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit geneesmiddel vereist geen speciale bewaartemperatuur.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
De capsules moeten direct na uitname uit de blisterverpakking worden ingenomen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/aluminiumblisterverpakkingen of PVC/PVDC/aluminium geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen. Tien capsules per blisterverpakking.
Twee, drie, vijf, zes, negen of tien blisterverpakkingen met vochtabsorberend materiaal in aluminiumfolieverpakking.

Prograft 0,5 mg capsules, hard
Verpakkingen van 20, 30, 50, 60 en 100 capsules in blisterverpakking.
Verpakkingen van 20x1, 30x1, 50x1, 60x1 en 100x1 capsules in geperforeerde eenheidsblisterverpakking.

Prograft 1 mg capsules, hard
Verpakkingen van 20, 30, 50, 60, 90 en 100 capsules in blisterverpakking.
Verpakkingen van 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 90x1 en 100x1 capsules in geperforeerde eenheidsblisterverpakking.

Prograft 5 mg capsules, hard
Verpakkingen van 30, 50, 60 en 100 capsules in blisterverpakking.
Verpakkingen van 30x1, 50x1, 60x1 en 100x1 capsules in geperforeerde eenheidsblisterverpakking.

Het kan voorkomen dat niet alle 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

Astellas Pharma B.V.
Medialaan 50
B-1800 Vilvoorde
België

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

Prograft 0,5 mg capsules zijn in het register ingeschreven onder BE215503
Prograft 1 mg capsules zijn in het register ingeschreven onder BE182481
Prograft 5 mg capsules zijn in het register ingeschreven onder BE182472

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

Prograft 0,5 mg capsules, hard
Datum van eerste verlening van de vergunning: 17.07.2000
Datum van laatste verlenging: 5.12.2007

Prograft 1 mg capsules, hard
Datum van eerste verlening van de vergunning: 28.04.1997
Datum van laatste verlenging: 5.12.2007

Prograft 5 mg capsules, hard
Datum van eerste verlening van de vergunning: 28.04.1997
Datum van laatste verlenging: 5.12.2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst:03/2026