Advagraf

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Advagraf 0,5 mg capsules met verlengde afgifte, hard
Advagraf 1 mg capsules met verlengde afgifte, hard
Advagraf 3 mg capsules met verlengde afgifte, hard
Advagraf 5 mg capsules met verlengde afgifte, hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke capsule bevat 51,09 mg lactose.
De drukinkt gebruikt voor de opdruk van de capsule bevat sporen van sojalecithine (0,48% van de totale drukinktsamenstelling).

Advagraf 1 mg capsules met verlengde afgifte, hard
Elke harde capsule met verlengde afgifte bevat 1 mg tacrolimus (als monohydraat).

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke capsule bevat 102,17 mg lactose.
De drukinkt gebruikt voor de opdruk van de capsule bevat sporen van sojalecithine (0,48% van de totale drukinktsamenstelling).

Advagraf 3 mg capsules met verlengde afgifte, hard
Elke harde capsule met verlengde afgifte bevat 3 mg tacrolimus (als monohydraat).

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke capsule bevat 306,52 mg lactose.
De drukinkt gebruikt voor de opdruk van de capsule bevat sporen van sojalecithine (0,48% van de totale drukinktsamenstelling).

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

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke capsule bevat 510,9 mg lactose.
De drukinkt gebruikt voor de opdruk van de capsule bevat sporen van sojalecithine (0,48% van de totale drukinktsamenstelling).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule met verlengde afgifte, hard.

Advagraf 0,5 mg capsules met verlengde afgifte, hard
Gelatinecapsules bedrukt in rood met “0.5 mg” op het lichtgele capsulekapje en met “✶ 647” op de oranje capsuleromp, met een wit poeder als inhoud.

Advagraf 1 mg capsules met verlengde afgifte, hard
Gelatinecapsules bedrukt in rood met “1 mg” op het witte capsulekapje en met “✶ 677” op de oranje capsuleromp, met een wit poeder als inhoud.

Advagraf 3 mg capsules met verlengde afgifte, hard
Gelatinecapsules bedrukt in rood met “3 mg” op het oranje capsulekapje en met “✶ 637” op de oranje capsuleromp, met een wit poeder als inhoud.

Advagraf 5 mg capsules met verlengde afgifte, hard
Gelatinecapsules bedrukt in rood met “5 mg” op het roodgrijze capsulekapje en met “✶ 687” op de oranje capsuleromp, met een wit poeder als inhoud.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe van transplantaatafstoting bij volwassen allogene niertransplantaat- of levertransplantaatontvangers.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Verschillende orale formuleringen van tacrolimus mogen niet worden gesubstitueerd zonder klinisch toezicht. Onbedoelde, ongewilde of zonder toezicht uitgevoerde wisseling tussen alternatieve orale formuleringen van tacrolimus met ongelijke afgifte-eigenschappen is onveilig. Dit kan leiden tot transplantaatafstoting of verhoogde incidentie van bijwerkingen, waaronder onvoldoende of overmatige immunosuppressie, als gevolg van klinisch relevante verschillen in de systemische blootstelling aan tacrolimus. Patiënten dienen op dezelfde formulering van tacrolimus te blijven met het daarmee overeenkomende dagelijkse doseringsregime; wijzigingen in de formulering of het regime dienen uitsluitend plaats te vinden onder scherp toezicht van een transplantatiespecialist (zie rubriek 4.4 en 4.8). Na overschakeling op een alternatieve formulering moet therapeutische geneesmiddelenmonitoring worden uitgevoerd en moeten dosisaanpassingen worden gedaan om te garanderen dat dezelfde systemische blootstelling aan tacrolimus behouden blijft.
Dosering
Onderstaande aanbevolen aanvangsdoses dienen uitsluitend als richtlijn te worden beschouwd. Gedurende de initiële postoperatieve fase wordt Advagraf standaard in combinatie met andere immunosuppressiva toegediend. De dosis kan afhankelijk van het gekozen immunosuppressieve regime variëren. Dosering van Advagraf dient primair te worden gebaseerd op klinische tekenen van afstoting en verdraagbaarheid door de individuele patiënt, ondersteund door bloedspiegelbepalingen (zie hieronder, bij “Therapeutische geneesmiddelenmonitoring”). Mochten zich klinische tekenen van afstoting voordoen, dan dient een aanpassing van het immunosuppressieve regime te worden overwogen.

Bij *de novo* nier- en levertransplantatiepatiënten was de AUC_{0-24} van tacrolimus voor Advagraf op dag 1 respectievelijk 30% en 50% lager dan die van de capsules met directe afgifte (Prograft) bij equivalente doses. Op dag 4 is systemische blootstelling, gemeten als dalspiegels, met beide formuleringen gelijk voor zowel nier- als levertransplantatiepatiënten. Om verzekerd te zijn van een adequate blootstelling aan het geneesmiddel gedurende de periode direct na transplantatie is het aanbevolen de tacrolimusdalspiegels zorgvuldig en herhaaldelijk te controleren gedurende de eerste twee weken na transplantatie met Advagraf. Aangezien tacrolimus een stof is met een langzame klaring, dient er rekening mee te worden gehouden dat het enkele dagen kan duren voordat Advagraf dosiswijzigingen resulteren in een steady-state situatie.

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

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

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

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

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

Bij stabiele patiënten die werden geconverteerd van Prograft capsules (tweemaal daags) naar Advagraf (eenmaal daags) in een 1:1 (mg:mg) verhouding van de totale dagelijkse dosis was de systemische blootstelling aan tacrolimus (AUC_{0-24}) voor Advagraf ongeveer 10% lager dan die voor Prograft. De verhouding tussen de tacrolimusdalspiegels (C_{24}) en systemische blootstelling (AUC_{0-24}) voor Advagraf is gelijk aan die voor Prograft. Bij conversie van Prograft capsules naar Advagraf dienen tacrolimusdalspiegels te worden gemeten vóór conversie en binnen twee weken na conversie. Na de conversie dienen de tacrolimusdalspiegels te worden gemonitord en dient de dosis indien nodig te worden aangepast om de systemische blootstelling op hetzelfde niveau te handhaven. Om verzekerd te zijn van het behoud van gelijke systemische blootstelling dienen dosisaanpassingen te worden gemaakt.

Conversie van ciclosporine naar tacrolimus
Voorzichtigheid is geboden bij de conversie van ciclosporine naar op tacrolimus gebaseerde behandeling (zie rubriek 4.4 en 4.5). Een gecombineerde toediening van ciclosporine en tacrolimus wordt niet aanbevolen. Behandeling met Advagraf kan worden gestart na beoordeling van de ciclosporine bloedspiegels en de klinische conditie van de patiënt. Bij verhoogde ciclosporine spiegels dient toediening van Advagraf te worden uitgesteld. In de praktijk wordt een behandeling op basis van tacrolimus gestart 12-24 uur na het staken van ciclosporine. Na conversie dienen de bloedspiegels van ciclosporine gemonitord te worden, omdat de klaring van ciclosporine kan zijn beïnvloed.

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

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

Behandeling van transplantaatafstoting na harttransplantatie
Volwassen patiënten die zijn geconverteerd naar Advagraf dienen een orale aanvangsdosis van eenmaal daags 0,15 mg/kg/dag in de ochtend te krijgen.

Behandeling van transplantaatafstoting na transplantatie van andere organen
Hoewel er geen klinische ervaring is met Advagraf bij long-, pancreas- en darmgetransplanteerde patiënten, is Prograft gebruikt bij longgetransplanteerde patiënten met een orale aanvangsdosis van 0,10–0,15 mg/kg/dag, bij pancreasgetransplanteerde patiënten met een orale aanvangsdosis 0,2 mg/kg/dag en bij darmgetransplanteerde patiënten met een orale aanvangsdosis van 0,3 mg/kg/dag.

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

Als hulpmiddel bij de bepaling van de optimale dosering zijn er verschillende immunoassaymethoden beschikbaar om de volbloedconcentraties van tacrolimus te bepalen. Vergelijkingen tussen concentraties in gepubliceerde literatuur met de individuele waarden in de klinische praktijk, dienen met de nodige zorgvuldigheid en kennis van de gebruikte assaymethoden te worden uitgevoerd. In de huidige klinische praktijk worden volbloedspiegels met behulp van immunoassaymethoden bepaald.
De verhouding tussen tacrolimus-dalspiegels (C_{24}) en systemische blootstelling (AUC_{0-24}) is gelijk voor de twee formuleringen Advagraf en Prograft.

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

Analyse van gegevens van klinische studies duidt aan dat het merendeel van de transplantatiepatiënten met succes kan worden behandeld met tacrolimusbloeddalspiegels onder de 20 ng/ml. Het is noodzakelijk de klinische toestand van de patiënt in ogenschouw te nemen bij het interpreteren van de volbloedspiegels. In de klinische praktijk zijn de volbloeddalspiegels in de vroege post-transplantatieperiode doorgaans tussen 5-20 ng/ml bij levertransplantatiepatiënten en tussen 10-20 ng/ml bij nier- en harttransplantatiepatiënten. Gedurende de onderhoudstherapie zijn bij zowel lever-, hart- als niertransplantatiepatiënten de bloedconcentraties doorgaans tussen de 5-15 ng/ml.

Speciale patiëntenpopulaties

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

Nierfunctiestoornis
Daar de nierfunctie geen invloed op de farmacokinetiek van tacrolimus heeft (zie rubriek 5.2), is op grond hiervan geen dosisaanpassing noodzakelijk. Echter, gezien de potentiële nefrotoxiciteit van tacrolimus wordt aanbevolen de nierfunctie zorgvuldig te controleren, inclusief seriële

metingen van de creatinineconcentratie, berekening van de creatinineklaring en bepaling van het urinevolume.

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

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

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

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Advagraf bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.
Er zijn beperkte gegevens beschikbaar, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.
Wijze van toediening
Advagraf is een eenmaal daags orale formulering van tacrolimus. Het wordt aanbevolen de dagelijkse Advagraf dosis eenmaal daags in de ochtend toe te dienen. Advagraf harde capsules met verlengde afgifte dienen direct na uitname uit de blisterverpakking te worden ingenomen. De patiënt moet worden aangeraden niet het droogmiddel in te slikken. De capsules dienen ***in hun geheel*** met vloeistof (bij voorkeur water) te worden ingenomen. Advagraf dient in het algemeen op een lege maag of ten minste 1 uur vóór of 2-3 uur na de maaltijd te worden ingenomen om maximale absorptie te verkrijgen (zie rubriek 5.2). Een vergeten ochtenddosis dient zo snel mogelijk op dezelfde dag te worden ingenomen. De volgende ochtend dient geen dubbele dosis te worden ingenomen.

Bij patiënten die gedurende de periode direct na de transplantatie geen orale geneesmiddelen kunnen innemen, kan tacrolimusbehandeling intraveneus worden gestart (zie Samenvatting van de Productkenmerken van Prograft 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie) met een dosis van circa 1/5e van de aanbevolen orale dosis voor de desbetreffende indicatie.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er zijn medicatiefouten gemeld, waaronder onbedoelde, ongewilde of zonder toezicht uitgevoerde substitutie van tacrolimusformuleringen met directe of verlengde afgifte. Dit heeft geleid tot ernstige bijwerkingen, waaronder transplantaatafstoting, of andere bijwerkingen die mogelijk het gevolg zijn van ofwel onvoldoende ofwel overmatige blootstelling aan tacrolimus. Patiënten dienen op dezelfde formulering van tacrolimus te blijven met het daarmee overeenkomende dagelijkse doseringsregime; wijzigingen in de formulering of het regime dienen uitsluitend plaats te vinden onder scherp toezicht van een transplantatiespecialist (zie rubriek 4.2 en 4.8).
Advagraf wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan achttien jaar vanwege beperkte gegevens over veiligheid en/of effectiviteit.

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

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

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

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

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

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

CYP3A4-inductoren
Gelijktijdig gebruik met CYP3A4-inductoren kan de bloedconcentraties van tacrolimus verlagen, waardoor het risico op transplantaatafstoting mogelijk toeneemt. Het wordt aanbevolen om gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-inductoren (zoals rifampicine, fenytoïne, carbamazepine) met tacrolimus te vermijden. Indien gelijktijdig gebruik onvermijdelijk is, moeten de tacrolimus-bloedconcentraties regelmatig gemonitord worden, vanaf de eerste paar dagen van gelijktijdige toediening, onder toezicht van een transplantatiespecialist, om indien nodig de tacrolimusdosis zo aan te passen, dat de blootstelling aan tacrolimus onveranderd blijft. De transplantaatfunctie moet ook goed worden gemonitord (zie rubriek 4.5).

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

Overige interacties
Gecombineerde toediening van ciclosporine en tacrolimus dient te worden vermeden en voorzichtigheid is geboden bij toediening van tacrolimus aan patiënten die voorheen met ciclosporine zijn behandeld (zie 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 de risico's van deze effecten versterken (zie rubriek 4.5).

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

Nefrotoxiciteit
Tacrolimus kan leiden tot nierfunctiestoornissen bij patiënten na transplantatie. Een acute nierfunctiestoornis kan zonder actieve interventie overgaan in een chronische nierfunctiestoornis. Patiënten met een verminderde nierfunctie moeten nauwgezet gemonitord worden, aangezien de dosering van tacrolimus mogelijk verlaagd moet worden. Het risico op nefrotoxiciteit kan toenemen wanneer tacrolimus gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die geassocieerd worden met nefrotoxiciteit (zie rubriek 4.5). Gelijktijdig gebruik van tacrolimus met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze nefrotoxische effecten hebben, moet worden vermeden. Wanneer gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, dienen de tacrolimusdalspiegel en de nierfunctie nauwgezet gemonitord te worden en dosisverlaging moet worden overwogen als nefrotoxiciteit optreedt.

Maagdarmstelselaandoeningen
Maagdarmperforatie is gemeld bij patiënten behandeld met tacrolimus. Aangezien maagdarmperforatie een medisch belangrijke gebeurtenis is die kan leiden tot een levensbedreigende of ernstige aandoening, dienen er direct na het optreden van verdachte symptomen of klachten adequate behandelingen te worden overwogen.

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

Hartaandoeningen
Ventriculaire- en septumhypertrofie, gemeld als cardiomyopathieën, zijn in zeldzame gevallen waargenomen bij met Prograft behandelde patiënten en zou zich ook met Advagraf kunnen voordoen. Het merendeel van de gevallen was reversibel en betrof doorgaans patiënten met tacrolimusbloeddalspiegels die veel hoger waren dan de maximale aanbevolen waarden. Andere factoren waarvan is vastgesteld dat zij het risico op deze klinische conditie verhogen, zijn onder andere het vooraf bestaan van een hartaandoening, corticosteroïdgebruik, hypertensie, nier- en/of leverdisfunctie, infecties, volumeoverbelasting en oedeem. Dienovereenkomstig dienen risicopatiënten die een substantieel hogere dosis immunosuppressiva krijgen, regelmatig gemonitord te worden met behulp van procedures zoals echocardiografie, pre- en post-transplantatie ECG (bijv. initieel op maand 3 en vervolgens op maand 9-12). Indien zich afwijkingen voordoen, dient dosisverlaging van Advagraf of overschakeling op een ander immunosuppressivum te worden overwogen. Tacrolimus kan het QT-interval verlengen en *torsades de pointes* veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met risicofactoren voor QT-verlenging, waaronder patiënten met een persoonlijke of 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 behandeld werden met tacrolimus is melding gemaakt van de ontwikkeling van Epstein-Barr Virus (EBV)-geassocieerde lymfoproliferatieve afwijkingen en andere maligniteiten, waaronder huidkanker en Kaposi-sarcoom (zie rubriek 4.8).

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

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

Zoals 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.

Infecties, waaronder opportunistische infecties
Patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva, waaronder Advagraf, hebben een verhoogd risico op infecties, waaronder opportunistische

infecties (viraal, bacterieel, fungaal en protozoair) 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.

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

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

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

Zuivere 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 Advagraf capsules lactose bevatten, 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 Advagraf capsules bevat sojalecithine. Voor patiënten die overgevoelig zijn voor pinda's of soja dienen het risico en de ernst van de overgevoeligheid te worden afgewogen tegen het voordeel van het gebruik van Advagraf. 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 beschikbare tacrolimus wordt gemetaboliseerd via CYP3A4 in de lever. Er zijn ook aanwijzingen voor metabolisme door CYP3A4 in de darmwand. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen of fytotherapeutica waarvan bekend is dat zij CYP3A4 remmen of induceren, kunnen het metabolisme van tacrolimus beïnvloeden en daardoor bloedconcentraties van tacrolimus verhogen of verlagen. De stopzetting van dergelijke middelen of fytotherapeutica kan evenzo de snelheid van metabolisme van tacrolimus en dus de bloedconcentraties van tacrolimus beïnvloeden.

Farmacokinetische onderzoeken hebben aangetoond dat de toename van tacrolimusbloedconcentraties bij gelijktijdige toediening met CYP3A4-remmers voornamelijk het gevolg is van de verhoogde orale biologische beschikbaarheid van tacrolimus, die toe te schrijven is aan de remming van het 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), 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 te onderbreken zodat de blootstelling aan tacrolimus onveranderd blijft (zie rubriek 4.2 en 4.4). Patiënten moeten evenzo goed worden gemonitord bij het gelijktijdige gebruik van tacrolimus met meerdere stoffen die CYP3A4 beïnvloeden, aangezien de effecten op de blootstelling aan tacrolimus kunnen worden versterkt of geneutraliseerd.

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

Geneesmiddelen die tacrolimus beïnvloeden

Klasse of naam geneesmiddel/stof	Effect van geneesmiddelinteractie	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
Grapefruit of grapefruitsap	Kan de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verhogen en het risico op ernstige bijwerkingen (bijv. neurotoxiciteit en QT-verlenging) verhogen *[zie rubriek 4.4].*	Vermijd grapefruit en grapefruitsap.
Ciclosporine	Kan de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verhogen. Daarnaast kunnen zich synergetische/aanvullende nefrotoxische effecten voordoen.	Het gelijktijdige gebruik van ciclosporine en tacrolimus moet worden vermeden *[zie rubriek 4.4].*
Producten waarvan bekend is dat ze nefrotoxische of neurotoxische effecten hebben: aminoglycosiden, gyrase-remmers, vancomycine, sulfamethoxazol + trimethoprim, NSAID's, ganciclovir, aciclovir, amfotericine B, ibuprofen, cidofovir, foscarnet	Kunnen 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 op 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 de 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 gecontra-indiceerd 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 contraceptieve maatregelen.
Er is beperkte kennis beschikbaar over interacties tussen tacrolimus en statines. Klinische gegevens suggereren dat de farmacokinetiek van statines grotendeels onveranderd blijft bij gelijktijdige toediening van tacrolimus.
Uit dierstudies blijkt dat tacrolimus de klaring van fenobarbital en antipyrine kan verminderen en daarmee de halfwaardetijd kan verhogen.

Mycofenolzuur. Voorzichtigheid is geboden bij het omzetten van combinatietherapie met ciclosporine, een stof die de enterohepatische recirculatie van mycofenolzuur verstoort, naar tacrolimus, een stof die dit effect niet heeft, aangezien de blootstelling aan mycofenolzuur door een dergelijke overschakeling kan veranderen. Geneesmiddelen die de enterohepatische kringloop van mycofenolzuur verstoren, kunnen de plasmaspiegel van mycofenolzuur verlagen en de werkzaamheid van mycofenolzuur verminderen. Therapeutische geneesmiddelmonitoring van mycofenolzuur zou aangewezen kunnen zijn bij omzetting van ciclosporine op tacrolimus of omgekeerd.

Immunosuppressiva kunnen effect hebben op de reactie op vaccinatie, en vaccinatie gedurende gebruik van tacrolimus kan minder effectief blijken. Het gebruik van levende, verzwakte vaccins dient te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Uit gegevens over vrouwen blijkt dat tacrolimus de placenta passeert. Er bestaat een risico op hyperkaliëmie bij de pasgeborene (bijv. een incidentie van 7,2% bij neonaten, d.w.z. 8 van de 111), wat doorgaans spontaan lijkt te normaliseren. Tacrolimusbehandeling kan worden overwogen bij zwangere vrouwen indien er geen veiliger alternatief beschikbaar is en wanneer de verkregen voordelen opwegen tegen het potentiële risico voor de foetus. In geval van blootstelling *in utero* wordt aanbevolen de pasgeborene te controleren op mogelijke bijwerkingen van tacrolimus (in het bijzonder bijwerkingen op de nieren).

Resultaten van een niet-interventionele post-autorisatie veiligheidsstudie [EUPAS37025]
Een post-autorisatie veiligheidsstudie analyseerde 2.905 zwangerschappen uit het vrijwillige register voor orgaantransplantatie (Transplant Pregnancy Registry International, TPRI), waarbij de uitkomsten werden beoordeeld van vrouwen die werden behandeld met tacrolimus (383 prospectief gemeld, waaronder 247 niertransplantatiepatiënten en 136 levertransplantatiepatiënten), en degenen die andere immunosuppressiva gebruikten. Op basis van beperkte gegevens (289 prospectief gemelde zwangerschappen waarbij sprake was van blootstelling aan tacrolimus in het eerste trimester) wezen de resultaten van het onderzoek niet op een verhoogd risico op ernstige misvormingen. Er werd een hogere prevalentie van spontane abortus waargenomen bij vrouwen die behandeld waren met tacrolimus in vergelijking met alternatieve immunosuppressiva. Er was ook een hogere prevalentie van pre-eclampsie onder niertransplantatiepatiënten die behandeld waren met tacrolimus. Over het geheel was er echter onvoldoende bewijs om conclusies te trekken over het risico van deze uitkomsten. Onder nier- en levertransplantatiepatiënten die aan tacrolimus werden blootgesteld, was 45%-55% van hun levendgeborenen prematuur, met 75%-85% die een normaal geboortegewicht hadden voor de zwangerschapsduur. Er werden vergelijkbare resultaten waargenomen bij andere immunosuppressiva, hoewel er door het beperkte bewijs maar moeilijk conclusies kunnen worden getrokken.
Bij ratten en konijnen veroorzaakte tacrolimus embryofoetale toxiciteit bij doses waarbij maternale toxiciteit optrad (zie rubriek 5.3).
Borstvoeding
Humane gegevens laten zien dat tacrolimus uitgescheiden wordt in de moedermelk. Aangezien nadelige effecten op pasgeborenen niet kunnen worden uitgesloten, dienen vrouwen die Advagraf gebruiken geen borstvoeding te geven.
Vruchtbaarheid
Bij ratten is een negatief effect van tacrolimus op de mannelijke vruchtbaarheid in de vorm van afname van de concentratie en beweeglijkheid van zaadcellen waargenomen (zie rubriek 5.3).

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

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

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

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

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)
Patiënten die immunosuppressieve therapie ondergaan lopen een verhoogd risico op maligniteiten. Zowel benigne als maligne neoplasmata, inclusief EBV-geassocieerde lymfoproliferatieve afwijkingen, huidmaligniteiten en Kaposi-sarcoom, zijn in verband met tacrolimustherapie gemeld.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Vaak: anemie, trombocytopenie, leukopenie, afwijkende rode bloedcelanalyse, leukocytose
Soms: coagulatiestoornissen, pancytopenie, neutropenie, afwijkende coagulatie en bloedingsanalyse, trombotische microangiopathie
Zelden: trombotische trombocytopenische purpura, hypoprotrombinemie
Niet bekend: zuivere erytrocytaire aplasie (Pure Red Cell Aplasia, PRCA), 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: diabetes mellitus, hyperglykemie, hyperkaliëmie
Vaak: metabole acidosis, andere stoornissen in de elektrolythuishouding, hyponatriëmie, hypervolemie, hyperurikemie, hypomagnesiëmie, hypokaliëmie, hypocalciëmie, verminderde eetlust, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, hypertriglyceridemie, hypofosfatemie
Soms: dehydratie, hypoglykemie, hypoproteïnemie, hyperfosfatemie

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

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

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

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen
Vaak: oorsuizen
Soms: gehoorverlies
Zelden: neurosensorisch gehoorverlies
Zeer zelden: doofheid

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

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

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

Maagdarmstelselaandoeningen
Zeer vaak: diarree, misselijkheid
Vaak: maagdarmklachten, braken, gastro-intestinale en abdominale pijn, ontstekingsreacties van het maagdarmstelsel, gastro-

intestinale bloedingen, gastro-intestinale ulceratie en perforatie, ascites, stomatitis en zweervorming, constipatie, tekenen en symptomen van slechte spijsvertering, flatulentie, opzwelling en vergroting, zachte ontlasting
Soms: acute en chronische pancreatitis, adynamische ileus, gastro-oesofageale refluxziekte, verstoorde maaglediging
Zelden: pseudocysten in de pancreas, onvolledige ileus

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

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

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

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

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen
Soms: pijnlijke menstruatie en uteriene bloedingen

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

Onderzoeken
Zeer vaak: abnormale resultaten leverfunctie test
Vaak: verhoogd alkalische fosfatase in het bloed, gewichtstoename
Soms: verhoogd amylase, abnormaal ECG, abnormale pols- en hartslagonderzoeken, gewichtsafname, verhoogd lactaatdehydrogenase in het bloed
Zeer zelden: abnormaal echocardiogram, 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. Enkele gevallen van accidentele overdosering zijn gemeld waarbij de volgende verschijnselen werden waargenomen: tremor, hoofdpijn, misselijkheid en braken, infecties, urticaria, lethargie en verhoging in BUN, serumcreatinineconcentraties en alanine-aminotransferaseconcentraties.
Een specifiek antidotum voor tacrolimustherapie is niet beschikbaar. Indien overdosis wordt vastgesteld, dienen algemene ondersteunende maatregelen en behandeling van de symptomen te worden uitgevoerd.
Gebaseerd op het hoge moleculaire gewicht, de matige wateroplosbaarheid en sterke 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 tacrolimusconcentraties aanzienlijk verminderd werden. In geval van een orale intoxicatie kan maagspoelen en/of het gebruik van adsorbentia (zoals geactiveerde kool) van nut zijn als deze kort na de inname worden gebruikt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, calcineurineremmers, ATC-code: L04AD02
Werkingsmechanisme
De effecten van tacrolimus spelen zich op moleculair niveau waarschijnlijk af als gevolg van een binding aan een cytosolisch eiwit (FKBP12), dat verantwoordelijk is voor de intracellulaire accumulatie van de stof. Het FKBP12-tacrolimus-complex wordt specifiek en competitief aan calcineurine gebonden, dat hierdoor wordt geremd leidend tot de blokkade van de calciumafhankelijke T-cel signaaloverdracht, hetgeen de transcriptie van een specifieke set cytokinegenen voorkomt.
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.

Resultaten van klinische studies met tacrolimus eenmaal daags Advagraf

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

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

De werkzaamheid en veiligheid van Prograft, ciclosporine en Advagraf, alle in combinatie met basiliximab-antilichaaminductie, MMF en corticosteroïden, zijn vergeleken bij 638 *de novo* ontvangers van een niertransplantaat. De incidentie van falende werkzaamheid na 12 maanden (gedefinieerd als overlijden, transplantaatverlies, door biopsie bevestigde acute afstoting of uitval [*loss to follow-up*]) was 14,0% in de Advagraf-groep (n=214), 15,1% in de Prograft-groep (n=212) en 17,0% in de ciclosporinegroep (n=212). Het behandelingsverschil was -3,0% (Advagraf-ciclosporine) (95,2%-betrouwbaarheidsinterval [-9,9%, 4,0%]) voor Advagraf versus ciclosporine en
-1,9% (Prograft-ciclosporine) (95,2%-betrouwbaarheidsinterval [-8,9%, 5,2%]) voor Prograft versus ciclosporine. De patiëntoverleving na 12 maanden was 98,6% voor Advagraf, 95,7% voor Prograft en 97,6% voor ciclosporine; in de Advagraf-arm overleden 3 patiënten (allen mannen), in de Prograft-arm overleden 10 patiënten (3 vrouwen, 7 mannen) en in de ciclosporine-arm overleden 6 patiënten (3 vrouwen, 3 mannen). De transplantaatoverleving na 12 maanden was 96,7% voor Advagraf, 92,9% voor Prograft en 95,7% voor ciclosporine.

Klinische werkzaamheid en veiligheid van tweemaal daags toegediende Prograft capsules bij primaire-orgaantransplantatie
In prospectieve studies is orale Prograft als primair immunosuppressivum bij ongeveer 175 longtransplantatiepatiënten, 475 pancreastransplantatiepatiënten en 630 darmtransplantatiepatiënten onderzocht. In zijn algemeenheid is het veiligheidsprofiel, zoals beschreven in deze gepubliceerde studies, vergelijkbaar met dat wat werd gevonden in de grote studies gedaan bij primaire lever-, nier- en harttransplantatie. De werkzaamheid van orale Prograft zoals gevonden in de meest omvangrijke studies wordt hierna per indicatie samengevat.

Longtransplantatie
De interim analyse van een recente multicenter studie met orale Prograft omvat 110 patiënten die 1:1 waren gerandomiseerd op óf tacrolimus óf ciclosporine. Tacrolimus werd gestart als continu intraveneus infuus met een dosis van 0,01-0,03 mg/kg/dag en als orale toediening met een dosis van 0,05-0,3 mg/kg/dag. In het eerste jaar na transplantatie werd in de tacrolimusgroep in vergelijking met de ciclosporinegroep, een lagere incidentie van acute afstotingsepisoden (11,5% vs. 22,6%) en van chronische afstoting alsmede van bronchiolitis obliterans (2,86% vs. 8,57%) gemeld. De eenjaarsoverleving bedroeg in de tacrolimusgroep 80,8% en in de ciclosporinegroep 83%.

In een gerandomiseerde studie werden 66 patiënten met tacrolimus behandeld en 67 met ciclosporine. Tacrolimus werd gestart als continu intraveneus infuus met een dosis van 0,025 mg/kg/dag en als orale toediening met een dosis van 0,15 mg/kg/dag, waarna de dosis zodanig werd aangepast dat een dalspiegel van 10-20 ng/ml werd bereikt. De eenjaarsoverleving van de patiënten bedroeg 83% in de tacrolimusgroep en 71% in de ciclosporinegroep en de tweejaarsoverleving bedroeg respectievelijk 76% en 66%. Acute afstotingsepisoden per 100 patiëntdagen kwamen numeriek minder voor in de tacrolimusgroep (0,85 episoden) dan in de ciclosporinegroep (1,09 episoden). Bronchiolitis obliterans ontwikkelde zich in 21,7% van de patiënten in de tacrolimusgroep tegen 38,0% in de ciclosporinegroep (p=0,025). Significant meer met ciclosporine behandelde patiënten (n=13) moesten naar tacrolimus worden geconverteerd dan met tacrolimus behandelde patiënten naar ciclosporine (n=2) (p=0,02) (van Keenan e.a., Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

In een additionele studie in twee centra werden 26 patiënten gerandomiseerd naar tacrolimus versus 24 patiënten naar ciclosporinegroep. Tacrolimus werd gestart als continu intraveneus infuus met een dosis van 0,05 mg/kg/dag en als orale toediening met een dosis van 0,1-0,3 mg/kg/dag, waarna de dosis zodanig werd aangepast dat een dalspiegel van 12-15 ng/ml werd bereikt. De eenjaarsoverleving bedroeg in de tacrolimusgroep 73,1% en in de ciclosporinegroep 79,2%. Afwezigheid van acute afstoting was hoger in de tacrolimusgroep na 6 maanden (57,7% vs. 45,8%) en na 1 jaar na longtransplantatie (50% vs. 33,3%).
De drie studies tonen een overeenkomstige overleving, terwijl de incidentie van acute afstoting numeriek lager was met tacrolimus. Tevens werd in een van de studies met tacrolimus een significant lagere incidentie van bronchiolitis obliterans gevonden.

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

Darmtransplantatie
Gepubliceerde klinische ervaring met primair gebruik van orale Prograft bij darmtransplantatie van een enkel onderzoekscentrum toont de overlevingskans bij 155 patiënten (65 enkel darmtransplantatie, 75 lever en darm en 25 multi-orgaan) van 75% na 1 jaar, 54% na 5 jaar en 42% na 10 jaar bij behandeling met tacrolimus en prednison. In de beginjaren bedroeg de orale dosis tacrolimus 0,3 mg/kg/dag. Er was, met het toenemen van de ervaring gedurende 11 jaar een continue verbetering van het resultaat zichtbaar. 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 aanvangsdosis tacrolimus met als doel dalspiegels van 10 tot 15 ng/ml en recentelijk transplantaatbestraling, werden geacht te hebben bijgedragen aan verbeterde resultaten in deze indicatie in de loop van de tijd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Bij de mens is aangetoond dat tacrolimus door het gehele maagdarmkanaal kan worden geabsorbeerd. De beschikbare tacrolimus wordt meestal snel geabsorbeerd. Advagraf is een formulering van tacrolimus met verlengde afgifte, hetgeen resulteert in een verlengd absorptieprofiel, met een gemiddelde tijd tot maximale bloedconcentratie ($C_{max)}$ van circa 2 uur (t_{max}).
De absorptie is variabel en de gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van tacrolimus (onderzocht met de Prograft formulering) ligt in het bereik 20% - 25% (het individuele bereik bij volwassen patiënten is 6% - 43%). De orale biologische beschikbaarheid van Advagraf was verlaagd bij toediening na een maaltijd. Zowel de snelheid als de mate van absorptie van Advagraf was verlaagd bij toediening met voedsel.
Galstroming heeft geen invloed op de absorptie van tacrolimus en de behandeling met Advagraf kan daarom oraal worden gestart.
Er bestaat bij Advagraf een sterke correlatie tussen AUC en volbloed-steady-state-dalspiegels. Het volgen van volbloedspiegels geeft daarom een goed beeld van de totale systemische blootstelling.
Distributie
Bij de mens kan de distributie van tacrolimus na intraveneuze infusie als bifasisch worden omschreven.
In de 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 (bij gezonde vrijwilligers) circa 1300 l, en gebaseerd op volbloed-concentraties circa 47,6 l.
Metabolisme
Tacrolimus wordt extensief gemetaboliseerd in de lever, primair door cytochroom P450-3A4 (CYP3A4) en het cytochroom P450-3A5 (CYP3A5).
Tacrolimus wordt tevens aanzienlijk gemetaboliseerd in de darmwand. Er zijn meerdere metabolieten aangetoond. Van slechts één van deze is *in vitro* immunosuppressieve activiteit gelijk aan die van tacrolimus aangetoond. De overige metabolieten hebben slechts zwakke immunosuppressieve activiteit. Slechts één van de inactieve metabolieten is in de systemische circulatie in lage concentraties aanwezig. Hierdoor dragen de metabolieten niet bij aan de farmacologische activiteit van tacrolimus.
Excretie
Tacrolimus is een stof met langzame klaring. In gezonde vrijwilligers bedraagt de totale lichaamsklaring, gebaseerd op volbloedconcentraties, circa 2,25 l/uur. Bij volwassen lever-, nier- en harttransplantatiepatiënten worden waarden van resp. 4,1 l/uur, 6,7 l/uur en 3,9 l/uur gevonden. Bij 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.
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. De gal is de voornaamste eliminatieroute.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud capsule:
Hypromellose
Ethylcellulose
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat.

Omhulsel capsule:
Titaniumdioxide (E 171)
Geel ijzeroxide (E 172)
Rood ijzeroxide (E 172)
Natriumlaurylsulfaat
Gelatine.

Drukinkt (Opacode S-1-15083):
Schellak
Lecithine (soja)
Simethicon
Rood ijzeroxide (E 172)
Hydroxypropylcellulose.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na opening van de aluminium verpakking: 1 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparante PVC/PVDC aluminiumblisterverpakking of geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen in aluminiumomhulsel met droogmiddel met 10 capsules per blister.

Advagraf 0,5 mg capsules met verlengde afgifte, hard
Formaten verpakking: 30, 50 en 100 harde capsules met verlengde afgifte in blisters of verpakkingen van 30×1, 50×1 en 100×1 harde capsules met verlengde afgifte in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen.

Advagraf 1 mg capsules met verlengde afgifte, hard
Formaten verpakking: 30, 50, 60 en 100 harde capsules met verlengde afgifte in blisters of verpakkingen van 30×1, 50×1, 60×1 en 100×1 harde capsules met verlengde afgifte in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen.

Advagraf 3 mg capsules met verlengde afgifte, hard
Formaten verpakking: 30, 50 en 100 harde capsules met verlengde afgifte in blisters of verpakkingen van 30×1, 50×1 en 100×1 harde capsules met verlengde afgifte in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen.

Advagraf 5 mg capsules met verlengde afgifte, hard
Formaten verpakking: 30, 50 en 100 harde capsules met verlengde afgifte in blisters of verpakkingen van 30×1, 50×1 en 100×1 harde capsules met verlengde afgifte in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Op basis van immunosuppressieve effecten van tacrolimus dient inhalatie 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 Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nederland

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

Advagraf 0,5 mg capsules met verlengde afgifte, hard
EU/1/07/387/001
EU/1/07/387/002
EU/1/07/387/009
EU/1/07/387/014
EU/1/07/387/015
EU/1/07/387/016

Advagraf 1 mg capsules met verlengde afgifte, hard
EU/1/07/387/003
EU/1/07/387/004
EU/1/07/387/005
EU/1/07/387/006
EU/1/07/387/017
EU/1/07/387/018
EU/1/07/387/019
EU/1/07/387/020

Advagraf 3 mg capsules met verlengde afgifte, hard
EU/1/07/387/011
EU/1/07/387/012
EU/1/07/387/013
EU/1/07/387/021
EU/1/07/387/022
EU/1/07/387/023

Advagraf 5 mg capsules met verlengde afgifte, hard
EU/1/07/387/007
EU/1/07/387/008
EU/1/07/387/010
EU/1/07/387/024
EU/1/07/387/025
EU/1/07/387/026

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 april 2007
Datum van laatste verlenging: 13 april 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST 02/2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.