

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Modigraf 0,2 mg granulaat voor orale suspensie
Modigraf 1 mg granulaat voor orale suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Modigraf 0,2 mg granulaat voor orale suspensie

Elk sachet bevat 0,2 mg tacrolimus (als monohydraat).

Hulpstof met bekend effect:

Elk sachet bevat 94,7 mg lactose (als monohydraat).

Modigraf 1 mg granulaat voor orale suspensie

Elk sachet bevat 1 mg tacrolimus (als monohydraat).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elk sachet bevat 473 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat voor orale suspensie.
Wit granulaat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe van transplantatafstoting bij volwassen en pediatrie allogene nier-, lever- of harttransplantaatontvangers.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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. Modigraf is een granuleuze formulering van tacrolimus voor tweemaal daagse toediening. Behandeling met Modigraf vereist nauwkeurige controles door ervaren en adequaat toegeruste medewerkers.

Dosering

Onderstaande aanbevolen aanvangsdoses dienen uitsluitend als richtlijn te worden beschouwd. Gedurende de initiële postoperatieve fase wordt Modigraf standaard in combinatie met andere immunosuppressiva toegediend. De dosis kan afhankelijk van het gekozen immunosuppressieve regime variëren. Dosering van Modigraf 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.

Om verzekerd te zijn van een adequate blootstelling aan de actieve stof gedurende de periode direct na transplantatie is het aanbevolen de tacrolimusdalspiegels zorgvuldig en herhaaldelijk te controleren gedurende de eerste twee weken na transplantatie. Aangezien tacrolimus een stof is met een langzame klaring, dient er rekening mee te worden gehouden dat het enkele dagen kan duren voordat Modigraf dosiswijzigingen resulteren in een steady-state situatie (zie hieronder bij “Therapeutische geneesmiddelenmonitoring” en rubriek 5.2).

Modigraf dient niet omgezet te worden naar de capsules met verlengde afgifte (Advagraf) aangezien klinisch relevante verschillen in de biologische beschikbaarheid tussen de twee formuleringen niet kunnen worden uitgesloten. In het algemeen geldt dat onbedoelde, ongewilde of zonder toezicht uitgevoerde verwisseling van formuleringen van tacrolimus met directe of verlengde afgifte onveilig is. 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 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.

Profylaxe van niertransplantaatafstoting

Volwassenen

De aanvangsdosering van orale behandeling met Modigraf bedraagt 0,20-0,30 mg/kg/dag verdeeld over 2 giften ('s ochtends en 's avonds). Toediening dient binnen 24 uur na het beëindigen van de operatie te worden gestart.

Indien de klinische toestand van de patiënt orale toediening niet toelaat, kan worden begonnen met intraveneuze toediening van 0,05 - 0,10 mg/kg/dag als 24-uurs continu infuus (met Prograft 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie).

Pediatrische patiënten

De aanvangsdosering van de orale toediening bedraagt 0,30 mg/kg/dag, verdeeld over twee giften ('s ochtends en 's avonds). Indien de klinische toestand van de patiënt orale toediening niet toelaat, kan een initiële intraveneuze dosis van 0,075 – 0,100 mg/kg/dag (met Prograft 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie) als 24-uurs continu infuus worden toegediend.

Dosisaanpassingen gedurende de periode post-transplantatie bij volwassenen en kinderen

Gedurende de periode post-transplantatie kan de tacrolimusdosis gewoonlijk worden verlaagd. In een aantal gevallen zal het mogelijk zijn de immunosuppressieve comedicaatie te staken en door te gaan met tacrolimus monotherapie. 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.

Profylaxe van levertransplantaatafstoting

Volwassenen

De aanvangsdosering van orale behandeling met Modigraf bedraagt 0,10 - 0,20 mg/kg/dag verdeeld over 2 giften ('s ochtends en 's avonds). Toediening dient binnen 12 uur na het beëindigen van de operatie te worden gestart.

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 (met Prograft 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie) als 24-uurs continu infuus.

Pediatrische patiënten

De aanvangsdosering van de orale toediening bedraagt 0,30 mg/kg/dag verdeeld over 2 giften ('s ochtends en 's avonds). Indien de klinische toestand van de patiënt orale toediening niet toelaat, kan een initiële intraveneuze dosis van 0,05 mg/kg/dag (met Prograft 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie) als 24-uurs continu infuus worden toegediend.

Dosisaanpassingen gedurende de periode post-transplantatie bij volwassenen en kinderen

Gedurende de periode post-transplantatie kan de tacrolimusdosis gewoonlijk worden verlaagd. In een aantal gevallen zal het mogelijk zijn de immunosuppressieve comedicaatie te staken en door te gaan met tacrolimus monotherapie. 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.

Profylaxe van harttransplantaatafstoting

Volwassenen

Modigraf kan worden toegepast in combinatie met antilichaaminductie therapie (hetgeen een vertraagde start met tacrolimustherapie mogelijk maakt) of, in klinisch stabiele patiënten, zonder antilichaaminductie therapie.

Na antilichaaminductie therapie dient met een orale aanvangsdosering Modigraf van 0,075 mg/kg/dag te worden begonnen, verdeeld over 2 giften ('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. Indien de klinische toestand orale toediening niet toelaat, dient intraveneuze therapie met 0,01 tot 0,02 mg/kg/dag (met Prograft 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie) 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 corticosteroiden of in combinatie met sirolimus en corticosteroiden.

Pediatische patiënten

Tacrolimus is toegepast in combinatie met en zonder antilichaaminductie therapie bij harttransplantatie bij kinderen. Bij patiënten zonder antilichaaminductie therapie wordt een intraveneuze aanvangsdosering van 0,03 - 0,05 mg/kg/dag (met Prograft 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie) als continu 24-uurs infuus aanbevolen teneinde een tacrolimus 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 therapie dient, als de toediening van Modigraf oraal wordt gestart, te worden begonnen met een dosering van 0,10 - 0,30 mg/kg/dag verdeeld over 2 giften ('s ochtends en 's avonds).

Dosis aanpassingen gedurende de periode post-transplantatie bij volwassenen en kinderen

Gedurende de periode post-transplantatie kan de dosering tacrolimus gewoonlijk worden verlaagd. 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.

Conversie tussen Modigraf en Prograft tacrolimus formuleringen

Bij gezonde vrijwilligers was de systemische blootstelling aan tacrolimus (AUC) voor Modigraf ongeveer 18% hoger dan die voor Prograft capsules bij toediening als een enkele dosis. Er zijn geen veiligheidsdata beschikbaar over het gebruik van Modigraf granulaat na een tijdelijke omzetting van Prograft of Advagraf in ernstige zieke patiënten.

Bij stabiele transplantaatontvangers op Modigraf granulaat die moeten worden omgezet naar Prograft capsules, dient conversie in een 1:1 mg:mg verhouding van de totale dagelijkse dosis plaats te vinden.

Indien gelijke verdeling van de doses niet mogelijk is, dient de totale dagelijkse dosis van Prograft naar boven te worden afgerond naar de dichtstbijzijnde mogelijke hoeveelheid, waarbij de hogere dosis in de morgen en de lagere dosis in de avond dient te worden gegeven.

Evenzo is het wenselijk dat bij conversie van patiënten van Prograft capsules naar Modigraf granulaat de totale dagelijkse dosis van Modigraf gelijk is aan de totale dagelijkse dosis van Prograft. Indien conversie op basis van gelijke hoeveelheden niet mogelijk is, dient de totale dagelijkse dosis van Modigraf naar beneden te worden afgerond naar de dichtstbijzijnde dosis die met sachets van 0,2 mg en 1 mg mogelijk is. De totale dagelijkse dosis van Modigraf granulaat dient genomen te worden in 2 gelijke doses. Indien gelijke doses niet mogelijk zijn dan dient de hogere dosis 's morgens genomen te worden en de lagere dosis 's

avonds. Modigraf sachets dienen niet gedeeltelijk gebruikt te worden.

Voorbeeld: De totale dagelijkse dosis van Prograft capsules wordt gegeven als 1 mg 's morgens en 0,5 mg 's avonds. Geef dan een totale dagelijkse dosis van Modigraf van 1,4 mg verdeeld als 0,8 mg 's morgens en 0,6 mg 's avonds.

Tacrolimusdalspiegels dienen te worden gemeten vóór conversie en binnen 1 week na conversie. 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 tacrolimus kan worden gestart na beoordeling van de ciclosporine bloedspiegels en de klinische conditie van de patiënt. Bij verhoogde ciclosporine spiegels dient toediening van tacrolimus te worden uitgesteld. In de praktijk wordt een behandeling op basis van tacrolimus gestart 12 - 24 uur na het staken van ciclosporine. Na conversie dient de bloedspiegel van ciclosporine te worden gevolgd, omdat de klaring van ciclosporine kan zijn beïnvloed.

Behandeling van transplantaatafstoting

Verhoging van de tacrolimusdosis, aanvullende corticosteroidtherapie en introductie van korte kuren met mono-/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 Modigraf mogelijk te worden verlaagd.

Behandeling van transplantaatafstoting na nier- of levertransplantatie – volwassenen en kinderen

Voor conversie van patiënten van andere immunosuppressiva naar tweemaal daags Modigraf dient de behandeling te worden gestart met de orale aanvangsdosis die wordt aanbevolen voor primaire immunosuppressie.

Behandeling van transplantaatafstoting na harttransplantatietherapie – volwassenen en kinderen

Volwassen patiënten die zijn geconverteerd naar Modigraf dienen een orale aanvangsdosis van 0,15 mg/kg/dag verdeeld over 2 giften ('s ochtends en 's avonds) te krijgen. Kinderen die zijn geconverteerd naar tacrolimus dienen een orale aanvangsdosis van 0,20 – 0,30 mg/kg/dag verdeeld over 2 giften ('s ochtends en 's avonds) te ontvangen.

Behandeling van transplantaatafstoting na transplantatie van andere organen

De dosisaanbevelingen voor long-, pancreas- en darmtransplantatie zijn gebaseerd op beperkte klinische studiegegevens met de Prograft formulering. Prograft is gebruikt in 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 klinische beoordelingen van afstoting en verdraagbaarheid ondersteund door monitoring van de tacrolimusdalspiegel in volbloed.

Als hulpmiddel bij de bepaling van de optimale dosering zijn er verschillende immunoassaymethoden beschikbaar om de volbloedconcentraties van tacrolimus te bepalen. Vergelijkingen van concentraties in de gepubliceerde literatuur met 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 gemonitord.

De verhouding tussen tacrolimusdalspiegels (C_{12}) en systemische blootstelling (AUC_{0-12}) is bij de 2 preparaten Modigraf granulaat en Prograft capsules vergelijkbaar.

Gedurende de periode na transplantatie dienen de tacrolimusdalspiegels in bloed te worden gemonitord. Tacrolimusdalspiegels in bloed dienen ongeveer 12 uur na de laatste dosis Modigraf granulaat, net voor de

volgende dosis, te worden bepaald. Frequente dalspiegelmonitoring gedurende de eerste 2 weken na transplantatie wordt aanbevolen, gevolgd door periodieke monitoring tijdens de onderhoudstherapie. Dalspiegels in bloed dienen minstens tweemaal per week bepaald te worden in de vroege post-transplantatieperiode en daarna periodiek tijdens de onderhoudsbehandeling. Tacrolimusdalspiegels in bloed dienen eveneens nauwgezet te worden gemonitord indien klinische verschijnselen van toxiciteit of acute afstotingsreacties worden waargenomen, na conversie van Modigraf granulaat naar Prograft capsules, na dosisaanpassingen, na veranderingen in het immunosuppressieve regime of na gelijktijdige toediening van stoffen die de tacrolimus concentratie in volbloed kunnen veranderen (zie rubriek 4.5). De frequentie van bloedspiegelmonitoring dient te worden gebaseerd op de klinische behoefte. Aangezien tacrolimus een stof is met een langzame klaring kan het enkele dagen duren voordat Modigraf dosiswijzigingen resulteren in de beoogde steady-state (zie rubriek 5.2).

Gegevens van klinische studies duiden erop dat het merendeel van de patiënten met succes kan worden behandeld als de tacrolimusdalspiegel in bloed onder de 20 ng/ml wordt gehouden. Het is noodzakelijk de klinische toestand van de patiënt in ogenschouw te nemen bij het interpreteren van de volbloedspiegels. In de klinische praktijk lagen 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 daaropvolgende onderhoudstherapie lagen 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 bloeddalspiegels 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 tacrolimus doses 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.

Oudere patiënten

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

Pediatrische patiënten

In het algemeen hebben kinderen een 1½ - 2 maal hogere dosis dan volwassenen nodig om dezelfde bloedconcentraties te verkrijgen.

Wijze van toediening

De aanvangsdosering van tacrolimustherapie wordt gewoonlijk oraal gegeven. Indien noodzakelijk kan via nasogastrische intubatie begonnen worden met het toedienen van in water gesuspenderd Modigraf granulaat.

Het wordt aanbevolen dat de orale dagelijkse Modigraf dosis wordt verdeeld over 2 giften (bijvoorbeeld 's ochtends en 's avonds).

Modigraf granulaat 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).

De vereiste dosis kan berekend worden met behulp van het gewicht van de patiënt, met gebruikmaking van het kleinst mogelijke aantal sachets. 2 ml water (op kamertemperatuur) dient te worden gebruikt per 1 mg tacrolimus voor het maken van een suspensie (tot een maximum van 50 ml, afhankelijk van het lichaamsgewicht) in een kopje. Polyvinylchloride (PVC) bevattende materialen dienen niet te worden gebruikt (zie rubriek 6.2). Granulaat wordt aan het water toegevoegd waarna geroerd wordt. Het gebruik van vloeistoffen of gebruiksvoorwerpen om de sachets leeg te maken wordt afgeraden. De suspensie kan worden opgetrokken in een spuit of direct door de patiënt worden ingeslikt. Hierna wordt het kopje eenmaal gespoeld met dezelfde hoeveelheid water en opgedronken door de patiënt. De suspensie dient direct na bereiding te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er zijn geen veiligheidsdata beschikbaar over het gebruik van Modigraf granulaat na een tijdelijke omzetting van Prograf naar Advagraf in ernstig zieke patiënten.

Modigraf dient niet omgezet te worden naar Advagraf aangezien klinisch relevante verschillen in de biologische beschikbaarheid tussen de twee formuleringen niet kunnen worden uitgesloten. Er zijn medicatiefouten gemeld, waaronder onbedoelde, ongewilde of zonder toezicht uitgevoerde substitutie van tacrolimus formuleringen 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 formuleringen 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 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 tacrolimusbloedconcentraties regelmatig gemonitord worden, vanaf de eerste paar dagen van gelijktijdige toediening, onder toezicht van een transplantatiespecialist, om indien nodig de tacrolimusdosis zo aan te passen, dat de blootstelling aan tacrolimus onveranderd blijft. De transplantaatfunctie moet ook goed worden gemonitord (zie rubriek 4.5).

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

P-glycoproteïne

Voorzichtigheid is geboden als tacrolimus gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die P-glycoproteïne remmen, aangezien een toename van de tacrolimusspiegels kan optreden. De volbloedspiegels van tacrolimus en de klinische toestand van de patiënt dienen nauwlettend te worden gecontroleerd. Het kan nodig zijn de dosis tacrolimus aan te passen (zie rubriek 4.5).

Fytotherapeutica

Fytotherapeutica die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten of andere fytotherapeutica, dienen gedurende therapie met Modigraf 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. 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, in het bijzonder jonge kinderen en patiënten die een substantieel hogere dosis immunosuppressiva krijgen, regelmatig gecontroleerd te worden met behulp van procedures zoals echocardiografie, pre- en post-transplantatie ECG (bijv. op maand 3 en vervolgens op maand 9-12). Indien zich afwijkingen voordoen, dient dosisverlaging van Modigraf 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 familiale voorgeschiedenis van QT-verlenging, congestief hartfalen, bradyaritmieën en elektrolytafwijkingen. Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten met de diagnose, of verdenking op congenitaal verlengd QT-syndroom of verworven QT-verlenging, of bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval verlengen, die elektrolytafwijkingen induceren of waarvan bekend is dat deze de blootstelling aan tacrolimus verhogen (zie rubriek 4.5).

Lymfoproliferatieve afwijkingen en maligniteiten

Bij patiënten die behandeld werden met tacrolimus is melding gemaakt van de ontwikkeling van Epstein-Barr Virus (EBV)-geassocieerde lymfoproliferatieve afwijkingen (zie rubriek 4.8). Een combinatie van immunosuppressiva, zoals het gelijktijdig geven van antilymfocytische antilichamen (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 Modigraf behandeling wordt gestart. Tijdens de behandeling wordt het nauwkeurig volgen met EBV-PCR aangeraden. Positieve EBV-PCR kan gedurende maanden aantoonbaar blijven en is als zodanig niet indicatief voor een lymfoproliferatieve ziekte of een lymfoom.

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

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

Infecties, waaronder opportunistische infecties

Patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva, waaronder Modigraf, 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 een 'de novo'-infectie met hepatitis B en C, alsook hepatitis E, dat chronisch kan worden). Deze infecties zijn vaak gerelateerd aan een hoge totale immunosuppressieve belasting en kunnen leiden tot ernstige of fatale condities, waaronder transplantaatafstoting, die artsen dienen te overwegen tijdens de differentiaaldiagnose van patiënten die immunosuppressieve therapie ondergaan en een verslechterende lever- en 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 Erythrocytaire Aplasie (Pure Red Cell Aplasia, PRCA)

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

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 Modigraf granulaat lactose bevat, dienen patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dit geneesmiddel niet te gebruiken. Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per sachet, 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, gyrasere-mmers, 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.

Klasse of naam geneesmiddel/stof	Effect van geneesmiddelinteractie	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
<p>Sterke CYP3A4-remmers: antimycotica (bijv. ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), de macrolide antibiotica (bijv. telitromycine, troleandomycine, claritromycine, josamycine), hiv-proteaseremmers (bijv. ritonavir, nelfinavir, saquinavir), HCV-proteaseremmers (bijv. telaprevir, boceprevir en de combinatie van ombitasvir en paritaprevir met ritonavir, bij gebruik met of zonder dasabuvir), nefazodon, de farmacokinetische versterker cobicistat en de kinaseremmers idelalisib, ceritinib.</p> <p>Sterke interacties zijn ook waargenomen met het macrolide antibioticum erytromycine.</p>	<p>Kunnen de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verhogen en het risico op ernstige bijwerkingen (bijv. nefrotoxiciteit, neurotoxiciteit en QT-verlenging) verhogen, waarvoor nauwgezette controle is vereist [zie rubriek 4.4]. Snelle en sterke toename van tacrolimusspiegels kan optreden, al binnen 1-3 dagen na gelijktijdige toediening, ondanks onmiddellijke verlaging van de tacrolimusdosis. De totale tacrolimusblootstelling kan > 5-voudig toenemen. Wanneer ritonavircombinaties gelijktijdig worden toegediend, kan de blootstelling aan tacrolimus > 50-voudig toenemen. Bijna alle patiënten hebben mogelijk een verlaging van de tacrolimusdosis nodig en een tijdelijke onderbreking van tacrolimus kan ook noodzakelijk zijn. Het effect op de tacrolimusbloedconcentraties kan meerdere dagen aanhouden na beëindiging van de gelijktijdige toediening.</p>	<p>Het wordt aanbevolen om gelijktijdig gebruik te vermijden. Indien gelijktijdige toediening van een sterke CYP3A4-remmer onvermijdelijk is, overweeg dan om de tacrolimusdosis achterwege te laten op de dag dat de sterke CYP3A4-remmer wordt gestart. Start de volgende dag opnieuw met tacrolimus in een verlaagde dosis op basis van de tacrolimusbloedconcentraties. Veranderingen in de tacrolimusdosis en/of doseringsfrequentie moeten per persoon worden vastgesteld en indien nodig aangepast op basis van tacrolimusdalconcentraties, die moeten worden beoordeeld bij aanvang en regelmatig worden gemonitord tijdens de gelijktijdige toediening (vanaf de eerste paar dagen) en opnieuw geëvalueerd tijdens de behandeling en na de laatste behandeling met de CYP3A4-remmer. Na voltooiing moeten de juiste dosis en doseringsfrequentie van tacrolimus worden bepaald aan de hand van tacrolimusbloedconcentraties. Controleer nauwgezet de nierfunctie, ECG op QT-verlenging en andere bijwerkingen.</p>
<p>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 tyrosinekinasere-mmers nilotinib, crizotinib, imatinib en (Chinese) kruidenpreparaten met extracten van <i>Schisandra sphenanthera</i></p>	<p>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.</p>	<p>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.</p>

Klasse of naam geneesmiddel/stof	Effect van geneesmiddelinteractie	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
<i>In vitro</i> zijn de volgende stoffen potentiële remmers van het tacrolimusmetabolisme gebleken: bromocriptine, cortison, dapson, ergotamine, gestodeen, lidocaïne, mefenytoïne, midazolam, nilvadipine, norethisteron, kinidine, tamoxifen	Kunnen de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verhogen en het risico op ernstige bijwerkingen (bijv. neurotoxiciteit 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 (<i>Hypericum perforatum</i>)	Kunnen de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verlagen en het risico op afstoting verhogen [zie rubriek 4.4]. Het maximale effect op de tacrolimusbloedconcentraties kan 1-2 weken na gelijktijdige toediening worden bereikt. Het effect kan 1-2 weken aanhouden na de laatste behandeling.	Het wordt aanbevolen om gelijktijdig gebruik te vermijden. Indien gelijktijdig gebruik onvermijdelijk is, hebben patiënten mogelijk een hogere tacrolimusdosis nodig. Veranderingen in de tacrolimusdosis moeten per persoon worden vastgesteld en zo nodig aangepast op basis van tacrolimusvolbloeddalconcentraties, die bij aanvang moeten worden beoordeeld en de gehele periode regelmatig moeten worden gemonitord (vanaf de eerste paar dagen) en opnieuw geëvalueerd tijdens en na voltooiing van het gebruik van de CYP3A4-inductor. Nadat het gebruik van de CYP3A4-inductor is beëindigd, moet de tacrolimusdosis 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].

Klasse of naam geneesmiddel/stof	Effect van geneesmiddelinteractie	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
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 HCV-virus. 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, triamteren of spironolacton) te worden vermeden (zie rubriek 4.4). Voorzichtigheid is geboden wanneer tacrolimus gelijktijdig wordt toegediend met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en cotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat van trimethoprim bekend is dat het als een kaliumsparend diureticum werkt zoals amiloride. Nauwgezette controle van serumkalium wordt aanbevolen.

Invloed van tacrolimus op het metabolisme van andere geneesmiddelen

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

Bij ratten en konijnen veroorzaakte tacrolimus embryofoetale toxiciteit bij doses waarbij maternale toxiciteit optrad (zie rubriek 5.3). Tacrolimus tast de vruchtbaarheid bij mannelijke ratten aan (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 tacrolimus 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 (Modigraf) op de beïnvloeding van het autorijden of het gebruiken van machines zijn niet uitgevoerd.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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.

Lijst van bijwerkingen

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

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zoals bekend bij andere krachtige immunosuppressiva, hebben patiënten die behandeld worden met tacrolimus regelmatig een verhoogd risico op infecties (viraal, bacterieel, fungaal, protozoaal). Het verloop van reeds bestaande infecties kan verergeren. Zowel gegeneraliseerde als lokale infecties kunnen voorkomen.

Gevallen van CMV-infectie, BK-virus geassocieerde nefropathie, alsmede JC-virus geassocieerde progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met immunosuppressiva, waaronder Modigraf.

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Patiënten die immunosuppressieve therapie ondergaan lopen een verhoogd risico op maligniteiten. Zowel benigne als maligne neoplasmata, inclusief EBV-geassocieerde lymfoproliferatieve afwijkingen en huidmaligniteiten zijn in verband met tacrolimusbehandeling gemeld.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: anemie, trombocytopenie, leukopenie, afwijkende rode bloedcelanalyse, leukocytose
Soms: coagulatiestoornissen, pancytopenie, neutropenie, afwijkende coagulatie en bloedingsanalyse, trombotische microangiopathie
Zelden: trombotische trombocytopenische purpura, hypoprotrombinemie
Niet bekend: zuivere erythrocytaire aplasie (Pure Red Cell Aplasia, PRCA), agranulocytose, hemolytische anemie, febrile 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,

Soms: verminderde eetlust, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, hypertriglyceridemie, hypofosfatemie
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: torsade de pointes

Bloedvataandoeningen

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

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

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

Maagdarmstelselaandoeningen

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

perforatie, ascites, stomatitis en zweervorming, constipatie, tekenen en symptomen van slechte spijsvertering, flatulentie, opzwellen en vergroting, zachte ontlasting

Soms: acute en chronische pancreatitis, adynamische ileus, gastro-oesofageale refluxziekte, verstoorde maaglediging

Zelden: pseudocysten in de pancreas, onvolledige ileus

Lever- en galaandoeningen

Vaak: galgangaandoeningen, hepatocellulaire schade en hepatitis, galstuwning en geelzucht

Zelden: vena-occlusieve leverziekte, trombose van de 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-organfalen, 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 transplantatiedysfunctie

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

syndroom kan reageren op dosisreductie van tacrolimus. In sommige gevallen was het nodig om te wisselen naar alternatieve immunosuppressie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

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

Een specifiek antidotum voor tacrolimustherapie is niet beschikbaar. Indien overdosis wordt vastgesteld, dienen algemene ondersteunende maatregelen en behandeling van de symptomen te worden uitgevoerd. Gebaseerd op het hoge moleculaire gewicht, de matige wateroplosbaarheid en sterke erythrocyten en plasma-eiwitbinding is het niet te verwachten dat tacrolimus dialyseerbaar is. Bij patiënten met zeer hoge tacrolimusplasmaconcentraties werden hemofiltratie en hemodiafiltratie toegepast, waarbij de tacrolimusconcentraties aanzienlijk verminderd werden. In geval van een orale intoxicatie kan maagspoelen en/of het gebruik van adsorbentia (zoals geactiveerde kool) van nut zijn als deze kort na de inname worden gebruikt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, calcineurineremmers, ATC-code: L04AD02

Werkingsmechanisme 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.

Klinische werkzaamheid en veiligheid van tweemaal daags toegediend tacrolimus bij andere primaire orgaantransplantatie

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

Longtransplantatie

De interim analyse van een recente multicenter studie omvat 110 patiënten die 1:1 waren gerandomiseerd op tacrolimus of 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%) gevonden. De eenjaarsoverleving bedroeg in de tacrolimusgroep 80,8% en in de ciclosporinegroep 83%.

In een gerandomiseerde studie werden 66 patiënten met tacrolimus behandeld en 67 met ciclosporine. Tacrolimus werd gestart als continu intraveneus infuus met een dosis van 0,025 mg/kg/dag en als orale toediening met een dosis van 0,15 mg/kg/dag, waarna de dosis zodanig werd aangepast dat een dalspiegel van 10-20 ng/ml werd bereikt. De eenjaarsoverleving 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 ($n=2$) ($p=0,02$).

In een additionele studie in 2 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 3 studies tonen een overeenkomstige overleving, terwijl de incidentie van acute afstoting numeriek lager was met tacrolimus in alle 3 de studies. Tevens werd in een van de studies met tacrolimus een significant lagere incidentie van bronchiolitis obliterans gevonden.

Pancreastransplantatie

In een multicenterstudie 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 tot 15 ng/ml op dag 5 werd bereikt en van 5 tot 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 overgezet, terwijl slechts 6 met tacrolimus-behandelde patiënten een andere immunosuppressieve therapie nodig hadden.

Darmtransplantatie

Gepubliceerde klinische ervaring met primair gebruik van orale tacrolimus 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.

Modigraf granulaat is een formulering van tacrolimus met directe afgifte, bestemd voor tweemaal daags doseren. Na orale inname van Modigraf granulaat worden na gemiddeld 2 tot 2,5 uur de maximale bloedconcentraties (C_{max}) bereikt.

De absorptie van tacrolimus is variabel. Resultaten van een enkele dosis bio-equivalentie studie met volwassen gezonde vrijwilligers toonde aan dat Modigraf granulaat een ongeveer 20% hogere biologische beschikbaarheid had dan Prograf capsules. De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van tacrolimus

(onderzocht met de Prograft capsules formulering) ligt in het bereik 20 - 25% (het individuele bereik bij volwassen patiënten is 6 - 43%, in pediatrie niertransplantaatpatiënten 3-77%). De orale biologische beschikbaarheid van tacrolimus was verlaagd bij toediening na een maaltijd.

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

Bij sommige patiënten lijkt tacrolimus continu te worden geabsorbeerd over een langere periode, hierdoor ontstaat een relatief vlak absorptieprofiel.

De snelheid en mate van absorptie van tacrolimus is het grootst in nuchtere toestand. De aanwezigheid van voedsel vermindert zowel de snelheid als de mate van absorptie van tacrolimus. Dit effect is het meest uitgesproken na 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 tacrolimus verminderd, wanneer 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 tacrolimus 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.

Er bestaat bij Modigraf een sterke correlatie tussen AUC en volbloed-steady-state-dalpiegels. 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 erythrocyten gebonden, hetgeen resulteert in een volbloed-/plasmaconcentratie distributieverhouding van ongeveer 20:1. In plasma is tacrolimus in hoge mate aan eiwit gebonden (>98,8%), voornamelijk aan serumalbumine en zuur alfa-1-glycoproteïne.

Tacrolimus heeft een groot verdelingsvolume. Het steady-state distributievolume bedraagt, gebaseerd op plasmaconcentraties (bij gezonde vrijwilligers) circa 1300 l, en gebaseerd op volbloedconcentraties 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 respectievelijk 4,1 l/uur, 6,7 l/uur en 3,9 l/uur gevonden. Bij pediatrie levertransplantatiepatiënten is de TLK ongeveer tweemaal hoger dan die bij volwassen levertransplantatiepatiënten. Factoren zoals lage hematocriet- en eiwitniveaus, resulterend in een hogere vrije fractie van tacrolimus, of een door corticosteroiden geïnduceerd verhoogd metabolisme kunnen verantwoordelijk zijn voor de hogere klaring in de fase na de transplantatie.

De halfwaardetijd van tacrolimus is lang en variabel. Bij gezonde vrijwilligers was de gemiddelde halfwaardetijd ongeveer 43 uur. Bij volwassen en pediatrie levertransplantatiepatiënten is de gemiddelde halfwaardetijd respectievelijk 11,7 uur en 12,4 uur, vergeleken met 15,6 uur bij volwassen niertransplantatiepatiënten. De gevonden kortere halfwaardetijden bij transplantatiepatiënten dragen bij aan 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. De gal is de voornaamste eliminatieroute.

Pediatrische gegevens

In pediatrische levertransplantatiepatiënten is de gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van tacrolimus (onderzocht met Modigraf granulaat) $26\% \pm 23\%$ (individueel bereik in pediatrische levertransplantatiepatiënten 4 - 80%). Gegevens over orale biologische beschikbaarheid van Modigraf bij andere indicaties zijn niet beschikbaar.

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

Bij pediatrische lever- en niertransplantatiepatiënten werden waarden van respectievelijk $2,3 \pm 1,2$ ml/min/kg en $2,1 \pm 0,6$ ml/min/kg voor totale lichaamsklaring waargenomen. Hoge variabele leeftijdsafhankelijke totale lichaamsklaring en halfwaardetijd werden waargenomen in een beperkt aantal klinische studies bij kinderen, in het bijzonder in de eerste kinderjaren.

De halfwaardetijd bij pediatriese transplantatiepatiënten is ongeveer 12 uur.

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 veroorzaakte tacrolimus toxische effecten op het zenuwstelsel en de ogen. 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 Modigraf in klinische transplantatie.

Bij ratten en konijnen werd embryofetale toxiciteit waargenomen die zich beperkte tot doses die significante toxiciteit bij de maternale dieren bewerkstelligden. In ratten werd de vrouwelijke reproductie inclusief de geboorte beïnvloed bij toxische doses en het nageslacht vertoonde een gereduceerd geboortegewicht, verminderde levensvatbaarheid en vertraagde groei.

In ratten werd een nadelig effect van tacrolimus op de mannelijke fertiliteit in de vorm van een gereduceerd aantal spermacellen en afgenomen beweeglijkheid waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat

Hypromellose (E464)

Croscarmellosenatrium (E468)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Tacrolimus is niet verenigbaar met PVC (polyvinylchloride) plastic. Materialen die worden gebruikt bij het bereiden en toedienen van de suspensie, bijv. drinkbekers, kopjes of sondes mogen geen PVC bevatten.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

De suspensie dient direct na bereiding te worden ingenomen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Sachets bestaande uit meerdere lagen van polyetheentereftalaat (PET), aluminium (Al) en polyethyleen (PE).

Verpakkingsgrootte: kartonnen doos met 50 sachets.

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

Modigraf 0,2 mg granulaat voor orale suspensie
EU/1/09/523/001

Modigraf 1 mg granulaat voor orale suspensie
EU/1/09/523/002

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 mei 2009

Datum van laatste vernieuwing: 17 februari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/10/2022

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