

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Prograft 0,5 mg capsules, hard
Elke capsule bevat 0,5 mg tacrolimus (als monohydraat).
Hulpstof met bekend effect: 62,85 mg lactosemonohydraat
Elke capsule bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg).
De drukinkt gebruikt voor de opdruk van de capsule bevat sporen van sojalecithine (0,48% van de totale drukinktsamenstelling).

Prograft 1 mg capsules, hard
Elk capsule bevat 1 mg tacrolimus (als monohydraat).
Hulpstof met bekend effect: 61,35 mg lactosemonohydraat
Elke capsule bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg).
De drukinkt gebruikt voor de opdruk van de capsule bevat sporen van sojalecithine (0,48% van de totale drukinktsamenstelling).

Prograft 5 mg capsules, hard
Elke capsule bevat 5 mg tacrolimus (als monohydraat).
Hulpstof met bekend effect: 123,60 mg lactosemonohydraat
Elke capsule bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

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

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

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Onbedoelde, ongewilde of zonder toezicht uitgevoerde verwisseling van formuleringen van tacrolimus met directe of verlengde afgifte is onveilig. Dit kan leiden tot transplantaatafstoting of verhoogde incidentie van bijwerkingen, waaronder onvoldoende of overmatige immunosuppressie, als gevolg van klinisch relevante verschillen in de systemische blootstelling aan tacrolimus. Patiënten dienen op dezelfde formulering van tacrolimus te blijven met het daarmee overeenkomende dagelijkse doseringsregime; wijzigingen in de formulering of het regime dienen uitsluitend plaats te vinden onder scherp toezicht van een transplantatiespecialist (zie rubriek 4.4 en 4.8). Na overschakeling op een alternatieve formulering moet therapeutische geneesmiddelenmonitoring worden uitgevoerd en moeten dosisaanpassingen worden gedaan om te garanderen dat dezelfde systemische blootstelling aan tacrolimus behouden blijft.

Algemene overwegingen

Onderstaande aanbevolen aanvangsdoseringen dienen uitsluitend als richtlijn te worden beschouwd.

De dosering van Prograft dient primair te worden gebaseerd op klinische tekenen van afstoting en verdraagbaarheid door de individuele patiënt, waarbij tacrolimusbloedconcentraties mede in ogenschouw dienen te worden genomen (zie hieronder voor aanbevolen volbloeddalconcentraties).

Mochten zich klinische tekenen van afstoting voordoen, dan dient een aanpassing van het immunosuppressieve regime te worden overwogen.

Prograft kan intraveneus of oraal worden toegediend. In het algemeen kan met orale toediening van Prograft worden begonnen; indien noodzakelijk, via een intranasale maagsonde na de inhoud van de capsules in water te hebben gesuspenderd.

Prograft wordt in de initiële postoperatieve fase doorgaans in combinatie met andere immunosuppressiva toegediend. De Prograft dosis kan afhankelijk van het gekozen immunosuppressieve regime variëren.

Dosering

Doseringsaanbevelingen – Levertransplantatie

Profylaxe van transplantaatafstoting – volwassenen

De aanvangsdosering van orale toediening bedraagt 0,10 - 0,20 mg/kg/dag, verdeeld over twee giften (bv. 's ochtends en 's avonds). Toediening dient circa 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 als 24-uurs continu infuus.

Profylaxe van transplantaatafstoting – kinderen

De aanvangsdosering van de orale toediening bedraagt 0,30 mg/kg/dag, verdeeld over twee giften (bv. '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 als 24-uurs continu infuus worden toegediend.

Dosisaanpassingen gedurende de periode post-transplantatie bij volwassenen en kinderen

Gedurende de periode post-transplantatie kan de dosering Prograft gewoonlijk worden verlaagd. In een aantal gevallen zal het mogelijk zijn de immunosuppressieve comedicaatie te staken en door te gaan met Prograft monotherapie. Verbetering van de conditie van de patiënt na de transplantatie kan de farmacokinetiek veranderen, hetgeen aanleiding kan zijn voor verdere aanpassingen van de dosis.

Therapie bij afstoting – volwassenen en kinderen

Verhoging van de Prograft dosis, aanvullende corticosteroïd therapie en introductie van korte kuren met mono-/polyklonale antilichamen zijn alle toegepast om afstoting te behandelen.

Als zich toxische verschijnselen voordoen (zoals uitgesproken bijwerkingen – zie rubriek 4.8) dient de dosering van Prograft mogelijk te worden verlaagd.

Bij conversie naar Prograft dient met de aanbevolen dosering voor primaire immunosuppressie te worden begonnen.

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

Doseringsaanbevelingen – Niertransplantatie

Profylaxe van transplantaatafstoting – volwassenen

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

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

Profylaxe van transplantaatafstoting – kinderen

De aanvangsdosering van de orale toediening bedraagt 0,30 mg/kg/dag, verdeeld over twee giften (bv. '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 als 24-uurs continu infuus worden toegediend.

Dosisaanpassingen gedurende de periode post-transplantatie bij volwassenen en kinderen

Gedurende de periode post-transplantatie kan de dosering Prograft gewoonlijk worden verlaagd. In een aantal gevallen zal het mogelijk zijn de immunosuppressieve comedicaatie te staken, leidend tot Prograft dual-therapie. Verbetering van de conditie van de patiënt na de transplantatie kan de farmacokinetiek veranderen, hetgeen aanleiding kan zijn voor verdere aanpassingen van de dosis.

Therapie bij afstoting - volwassenen en kinderen

Verhoging van de Prograft dosis, aanvullende corticosteroïd therapie en introductie van korte kuren met mono-/ polyklonale antilichamen zijn alle toegepast om afstoting te behandelen.

Indien zich toxische verschijnselen voordoen (zoals uitgesproken bijwerkingen – zie rubriek 4.8) dient de dosering van Prograft mogelijk te worden verlaagd.

Bij conversie van patiënten naar Prograft dient met de aanbevolen dosering voor primaire immunosuppressie te worden begonnen.

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

Doseringsaanbevelingen – Harttransplantatie

Profylaxe van transplantaatafstoting – volwassenen

Prograft kan worden toegepast in combinatie met antilichaaminductie (hetgeen een vertraagde start met Prograft therapie mogelijk maakt) of, in klinisch stabiele patiënten, zonder antilichaaminductie. Na antilichaaminductie dient met een orale aanvangsdosering van 0,075 mg Prograft/kg/dag te worden begonnen, verdeeld over twee giften (bv. '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 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 (bv. nierfalen). Er werd een initiële tacrolimusdosis van 2 tot 4 mg per dag gebruikt in combinatie met mycofenolaatmofetil en corticosteroïden of in combinatie met sirolimus en corticosteroïden.

Profylaxe van transplantaatafstoting – kinderen

Prograft is toegepast in combinatie met en zonder antilichaaminductie bij harttransplantatie bij kinderen. Bij patiënten zonder antilichaaminductie wordt een intraveneuze aanvangsdosering van 0,03 - 0,05 mg/kg/dag als continu 24-uurs infuus aanbevolen teneinde een volbloedconcentratie van 15 - 25 ng/ml te bereiken. Patiënten dienen zo spoedig als klinisch mogelijk op orale therapie te worden overgezet. De eerste orale dosis dient 0,30 mg/kg/dag te bedragen en dient 8 tot 12 uur na staken van de intraveneuze therapie te worden gestart.

Na antilichaaminductie dient, als de toediening van Prograft oraal wordt gestart, te worden begonnen met een dosering van 0,10 - 0,30 mg/kg/dag verdeeld over twee giften (bv. 's ochtends en 's avonds).

Dosisaanpassingen gedurende de periode post-transplantatie bij volwassenen en kinderen

Gedurende de periode post-transplantatie kan de dosering Prograft gewoonlijk worden verlaagd. Verbetering van de conditie van de patiënt na de transplantatie kan de farmacokinetiek veranderen, hetgeen aanleiding kan zijn voor verdere aanpassingen van de dosis.

Therapie bij afstoting - volwassenen en kinderen

Verhoging van de Prograft dosis, aanvullende corticosteroïd therapie en introductie van korte kuren met mono-/polyklonale antilichamen zijn alle toegepast om afstoting te behandelen.

Bij conversie van volwassenen naar Prograft dient te worden begonnen met een orale aanvangsdosering van 0,15 mg/kg/dag verdeeld over twee giften (bv. 's ochtends en 's avonds).

Bij conversie van kinderen naar Prograft dient met een orale aanvangsdosering van 0,20 - 0,30 mg/kg/dag verdeeld over twee giften (b.v. 's ochtends en 's avonds) te worden gestart.

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

Doseringsaanbevelingen – Afstotingstherapie, andere transplantaten

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

Dosering bij speciale patiëntenpopulaties

Patiënten met gestoorde leverfunctie

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

Patiënten met gestoorde nierfunctie

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

Pediatrische patiënten

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

Oudere mensen

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

Conversie van ciclosporine

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

ciclosporine met Prograft therapie gestart. Na conversie dient de bloedconcentratie van ciclosporine te worden gevolgd, daar de klaring van ciclosporine kan zijn veranderd.

Aanbevelingen ten aanzien van de beoogde volbloeddalconcentraties

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

Als hulp bij de bepaling van de optimale dosering zijn er verschillende immunoassaymethoden beschikbaar om de volbloeddalconcentraties van tacrolimus te bepalen, waaronder een semi-geautomatiseerde 'microparticule enzyme immunoassay' (MEIA). Vergelijking van concentraties in gepubliceerde literatuur met die van klinische patiënten dient met de nodige zorgvuldigheid en kennis van de gebruikte assaymethoden te worden uitgevoerd. In de huidige klinische praktijk worden volbloeddalconcentraties met behulp van immunoassaymethoden bepaald.

Gedurende de periode na transplantatie dienen controles van de bloeddalconcentraties van tacrolimus te worden uitgevoerd. Bij orale toediening dienen de bloeddalconcentratie monsters ongeveer 12 uur na de laatste dosis, net voor de volgende dosis, te worden afgenomen. De frequentie van bloedconcentratiebepalingen dient te worden gebaseerd op de klinische behoefte. Daar Prograft een geneesmiddel is met een langzame klaring dient er rekening mee te worden gehouden dat veranderingen in bloedspiegels pas enige dagen na dosisaanpassing meetbaar zijn.

Dalconcentratiebepalingen dienen in de vroege fase na transplantatie circa tweemaal per week te worden uitgevoerd, en vervolgens periodiek gedurende de onderhoudstherapie. De bloeddalconcentratie dient tevens bepaald te worden na een aanpassing van de dosering, na overschakeling op een ander immunosuppressivum en na gelijktijdige toediening van stoffen die mogelijk de tacrolimusvolbloeddalconcentratie kunnen veranderen (zie rubriek 4.5).

Analyse van klinische studies duidt aan dat het merendeel van de transplantatiepatiënten met succes kan worden behandeld met tacrolimusbloeddalconcentraties onder de 20 ng/ml. Het is noodzakelijk de klinische toestand van de patiënt in ogenschouw te nemen bij het interpreteren van de volbloeddalconcentraties.

In de klinische praktijk zijn de volbloeddalconcentraties in de vroege post-transplantatieperiode over het algemeen tussen 5 - 20 ng/ml bij levertransplantatiepatiënten en tussen 10 - 20 ng/ml bij nier- en harttransplantatiepatiënten. Gedurende de onderhoudstherapie zijn bij zowel lever-, hart- als niertransplantatiepatiënten de bloedconcentraties in het algemeen tussen de 5 - 15 ng/ml.

Wijze van toediening

Het wordt aanbevolen om de dagelijkse dosis verdeeld over twee giften (bv. 's ochtends en 's avonds) in te nemen. De capsules moeten direct na uitname uit de blisterverpakking worden ingenomen.

Patiënten moeten geadviseerd worden om het vochtabsorberend materiaal niet in te nemen. De capsules moeten met vloeistof (bij voorkeur water) worden ingenomen.

De capsules moeten in het algemeen op een lege maag of tenminste 1 uur voor of 2 - 3 uur na de maaltijd worden ingenomen om maximale absorptie te verkrijgen (zie rubriek 5.2).

Duur van de behandeling

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er zijn medicatiefouten gemeld, waaronder onbedoelde, ongewilde of zonder toezicht uitgevoerde substitutie van tacrolimusformuleringen met directe of verlengde afgifte. Dit heeft geleid tot ernstige ongewenste voorvallen, waaronder transplantaatafstoting, of andere bijwerkingen die mogelijk het gevolg zijn van ofwel onvoldoende ofwel overmatige blootstelling aan tacrolimus. Patiënten dienen

dezelfde formulering van tacrolimus te blijven ontvangen met het daarmee overeenkomende dagelijkse doseringsregime; wijzigingen in de formulering of het regime dienen uitsluitend plaats te vinden onder scherp toezicht van een transplantatiespecialist (zie rubriek 4.2 en 4.8).

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

Stoffen met de potentie voor interactie

Wanneer stoffen met de potentie voor interactie (zie rubriek 4.5), in het bijzonder sterke remmers van CYP3A4 (zoals telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telithromycine of claritromycine) of inductoren van CYP3A4 (zoals rifampicine of rifabutine), worden gecombineerd met tacrolimus, zal de tacrolimusbloedconcentratie gemonitord moeten worden, om indien nodig de dosis tacrolimus zo aan te passen dat de bloedspiegel onveranderd blijft.

Fytotherapeutica die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten of andere fytotherapeutica, dienen gedurende therapie met Prograft te worden vermeden vanwege het risico van interacties die ofwel leiden tot verlaging van tacrolimusbloedspiegels en een verminderd klinisch effect van tacrolimus, ofwel tot toename van tacrolimusbloedspiegels en risico op tacrolimustoxiciteit (zie rubriek 4.5).

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

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

Bepaalde combinaties van tacrolimus met geneesmiddelen waarvan nefrotoxische of neurotoxische effecten bekend zijn, kunnen de risico's van deze effecten verhogen (zie rubriek 4.5).

Vaccinatie

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

Maagdarmstelselaandoeningen

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

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

Hartaandoeningen

Ventriculaire hypertrofie of septumhypertrofie, gerapporteerd als cardiomyopathieën, zijn in zeldzame gevallen waargenomen. Het merendeel van de gevallen was reversibel en betrof doorgaans kinderen met tacrolimusbloeddalconcentraties die veel hoger waren dan de maximale aanbevolen waarden. Andere factoren waarvan is vastgesteld dat zij het risico op deze klinische conditie verhogen, zijn onder andere het vooraf bestaan van een hartaandoening, corticosteroïdgebruik, hypertensie, nier- en/of leverdysfunctie, infecties, volumeoverbelasting en oedeem. Dergelijke risicopatiënten, en met name jonge kinderen en patiënten die een substantieel hogere dosering immunosuppressiva krijgen, dienen regelmatig gemonitord te worden met behulp van procedures zoals echocardiografie, pre- en

post-transplantatie ecg (b.v. eerst op maand 3 en vervolgens op maand 9 - 12). Indien zich afwijkingen voordoen, dient dosisverlaging van Prograft of overschakeling op een ander immunosuppressivum te worden overwogen. Tacrolimus kan het QT-interval verlengen en *Torsades de Pointes* veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met risicofactoren voor QT-verlenging, waaronder patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van QT-verlenging, congestief hartfalen, bradyaritmieën en elektrolytafwijkingen. Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten met de diagnose, of verdenking op congenitaal verlengd QT-syndroom of verworven QT-verlenging, of bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die het QT-interval verlengen, die elektrolytafwijkingen induceren of waarvan bekend is dat deze de blootstelling aan tacrolimus verhogen (zie rubriek 4.5).

Lymfoproliferatieve afwijkingen en maligniteiten

Bij patiënten die behandeld werden met Prograft is melding gemaakt van de ontwikkeling van Epstein-Barr Virus (EBV) gerelateerde lymfoproliferatieve aandoeningen (zie rubriek 4.8). Patiënten overgezet naar Prograft dienen geen gelijktijdige antilymfocyten behandeling te ondergaan. Van zeer jonge (< 2 jaar) EBV-VCA-negatieve kinderen is gerapporteerd dat zij een groter risico op de ontwikkeling van een lymfoproliferatieve ziekte lopen. Daarom dient in deze patiëntengroep de status van de EBV-VCA-serologie te worden vastgesteld alvorens met de Prograft behandeling te beginnen. Zorgvuldige monitoring met behulp van EBV-PCR gedurende de therapie wordt aanbevolen. Een positieve EBV-PCR kan gedurende maanden aanwezig zijn maar hoeft niet persé een indicatie van een lymfoproliferatieve ziekte of lymfoom te zijn.

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

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

Posterieure Reversibele Encefalopathie Syndroom (PRES)

Bij patiënten die behandeld werden met tacrolimus is melding gemaakt van de ontwikkeling van posterieure reversibele encefalopathie syndroom. Indien patiënten die tacrolimus gebruiken symptomen hebben die mogelijk duiden op PRES, zoals hoofdpijn, veranderde geestelijke gesteldheid, epilepsieaanvallen en problemen met zien, dient een radiologisch onderzoek (bv. een MRI-scan) uitgevoerd te worden. Indien de diagnose PRES wordt gesteld, wordt een adequate behandeling van de bloeddruk en 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.

Infecties, waaronder opportunistische infecties

Patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva, waaronder Prograft, hebben een verhoogd risico op infecties, waaronder opportunistische infecties (viraal, bacterieel, fungaal en protozoaal) zoals 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 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.

Andere potentiële interacties die de systemische blootstelling van tacrolimus kunnen verhogen zijn prokinetische agentia metoclopramide, cimetidine en magnesium-aluminium-hydroxide.

Inductoren van het metabolisme

Klinisch is aangetoond dat de volgende middelen de tacrolimusbloedspiegel verlagen: Sterke interacties zijn waargenomen met rifampicine, fenytoïne of sint-janskruid (*Hypericum perforatum*). Gelijktijdig gebruik van deze middelen vereist in bijna alle patiënten een dosisverhoging van tacrolimus. Klinisch relevante interacties zijn ook waargenomen met fenobarbital. Van onderhoudsdoseringen met corticosteroiden is aangetoond dat ze de tacrolimusbloedspiegels verlagen.

Hoge doses prednisolon of methylprednisolon zoals gebruikt bij de behandeling van een acute afstotingsperiode kunnen de tacrolimusbloedspiegel zowel verhogen als verlagen.

Carbamazepine, metamizol en isoniazide zouden de tacrolimusbloedspiegels kunnen verlagen.

Invloed van tacrolimus op het metabolisme van andere geneesmiddelen

Tacrolimus is een CYP3A4-remmer en daarom kan bij gelijktijdige toediening van andere door CYP3A4 gemetaboliseerde geneesmiddelen het metabolisme van deze geneesmiddelen veranderen. De halfwaardetijd van ciclosporine wordt verlengd bij gelijktijdig gebruik met tacrolimus. Bovendien kunnen zich synergistische/additieve nefrotoxische effecten voordoen. Daarom is gelijktijdige toediening van ciclosporine en tacrolimus niet aanbevolen en dient voorzichtigheid te worden betracht bij patiënten die voorheen met ciclosporine werden behandeld (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Tacrolimus verhoogt de plasmaconcentratie van fenytoïne.

Aangezien tacrolimus de klaring van op steroïden gebaseerde anticonceptiva kan verminderen en daardoor tot een verhoogde hormoonblootstelling kan leiden, dient in verband hiermee bijzondere aandacht te worden geschonken aan de keuze van anticonceptieve maatregelen.

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

Uit dierstudies blijkt dat tacrolimus de klaring van fenobarbital en fenazon kan verminderen en daarmee hun halfwaardetijd kan verhogen.

Voorzichtigheid is geboden bij het omzetten van de combinatietherapie mycofenolzuur 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.

Andere interacties die tot klinisch schadelijke effecten hebben geleid

Gelijktijdig gebruik van tacrolimus met geneesmiddelen waarvan nefrotoxische of neurotoxische effecten bekend zijn (bv. met aminoglycosiden, gyraseremmers, vancomycine, sulfamethoxazol + trimethoprim, NSAID's, ganciclovir of aciclovir) kan deze effecten versterken.

Verhoogde nefrotoxiciteit is waargenomen na gebruik van amfotericine B en ibuprofen in combinatie met tacrolimus.

Daar tacrolimus in verband wordt gebracht met hyperkaliëmie of een reeds aanwezige hyperkaliëmie kan verhogen, dient het gebruik van grote hoeveelheden kalium of van kaliumsparende diuretica (bv. amiloride, triamteren of spironolacton) te worden vermeden (zie rubriek 4.4).

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit gegevens bij de mens blijkt dat tacrolimus de placenta passeert. Beperkt beschikbare gegevens van transplantatiepatiënten laten, in vergelijking met andere immunosuppressiva, geen verhoogd risico op complicaties van het verloop en uitkomst van de zwangerschap bij het gebruik van tacrolimus zien. Er zijn echter wel gevallen van spontane abortus gemeld. Vooralnog zijn geen andere relevante epidemiologische gegevens bekend. Gezien de noodzaak tot behandeling kan tacrolimus overwogen worden bij zwangere vrouwen indien er geen veiliger alternatief beschikbaar is en wanneer de verkregen voordelen opwegen tegen het potentiële risico voor de foetus. In het geval bij *in utero* blootstelling wordt aangeraden de nieuwgeborene te monitoren op potentiële bijwerkingen van tacrolimus (in het bijzonder effecten op de nieren). Er is risico op vroeggeboorte (<37 weken) en tevens op hyperkaliëmie bij de nieuwgeborene welke echter spontaan normaliseert. Bij ratten en konijnen veroorzaakte tacrolimus embryofoetale toxiciteit bij doses waarbij maternale toxiciteit optrad (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Humane gegevens laten zien dat tacrolimus uitgescheiden wordt in de moedermelk. Aangezien nadelige effecten op pasgeborenen niet kunnen worden uitgesloten, dienen vrouwen die een Prograft behandeling ondergaan geen borstvoeding te geven.

Vruchtbaarheid

Bij ratten is een negatief effect van tacrolimus op de mannelijke vruchtbaarheid in de vorm van afname van de concentratie en beweeglijkheid van zaadcellen waargenomen (zie rubriek 5.3).

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

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

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.

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

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zoals bekend bij andere potente immunosuppressiva, zijn patiënten die behandeld worden met tacrolimus regelmatig verhoogd vatbaar voor infecties (viraal, bacterieel, fungaal, protozoaal). Het verloop van reeds bestaande infecties kan verergeren. Zowel gegeneraliseerde als lokale infecties kunnen optreden.

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

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

Patiënten die immunosuppressieve therapie ondergaan lopen een verhoogd risico op het ontwikkelen van maligniteiten. Zowel benigne als maligne neoplasmata, inclusief EBV-geassocieerde lymfoproliferatieve afwijkingen en huidmaligniteiten, geassocieerd met tacrolimustherapie, zijn gerapporteerd.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: anemie, leukopenie, trombocytopenie, leukocytose, afwijkende rode bloedcelanalyse

- Soms: coagulatiestoornissen, afwijkende coagulatie en bloedingsanalyses, pancytopenie, neutropenie
Zelden: trombotische trombocytopenische purpura, hypoprotrombinemie, trombotische microangiopathie
Niet bekend: zuivere erythrocytaire aplasie, agranulocytose, hemolytische anemie

Immuunsysteemaandoeningen

Allergische en anafylactische reacties zijn waargenomen bij patiënten die tacrolimus gebruiken (zie rubriek 4.4).

Endocriene aandoeningen

- Zelden: hirsutisme

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

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

Psychische stoornissen

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

Zenuwstelselaandoeningen

- Zeer vaak: tremor, hoofdpijn
Vaak: convulsies, verminderd bewustzijn, sensibiliteit- en gevoelsstoornissen, perifere neuropathie, duizeligheid, verminderd vermogen tot schrijven, zenuwstelselaandoeningen
Soms: coma, hersenbloedingen en beroertes, verlamming en parese, encefalopathie, spraak- en taalstoornissen, amnesie
Zelden: hypertonie
Zeer zelden: myasthenie

Oogaandoeningen

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

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

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

Hartaandoeningen

- Vaak: ischemische hartziekte, tachycardie
Soms: ventriculaire aritmie en hartstilstand, hartfalen, cardiomyopathieën, ventriculaire hypertrofie, supraventriculaire aritmie, hartkloppingen
Zelden: pericardiale effusie
Zeer zelden: *Torsades de Pointes*

Bloedvataandoeningen

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

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

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

Maagdarmsstelselaandoeningen

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

Lever- en galaandoeningen

- Vaak: galstuwings- en geelzucht, hepatocellulaire schade en hepatitis, galgangontsteking
Zelden: trombose van de leverarterie, vena-occlusieve leverziekte
Zeer zelden: leverfalen, galgangstenose

Huid- en onderhuidaandoeningen

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

Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen

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

Nier- en urinewegaandoeningen

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

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

- Soms: pijnlijke menstruatie en uterine bloedingen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

Onderzoeken

Vaak:	leverenzym- en functie afwijkingen, verhoogd alkalische fosfatase in het bloed, gewichtstoename
Soms:	verhoogd amylase, abnormaal ecg, abnormale pols en hartslag, gewichtsafname, verhoogd lactaatdehydrogenase in het bloed
Zeer zelden:	abnormaal echocardiogram, elektrocardiogram QT verlengd

Letsel, intoxicaties en verrichtingencomplicaties

Vaak:	primaire transplantaadysfunctie
-------	---------------------------------

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is weinig ervaring met overdosering. In een enkele gevallen is melding gemaakt van accidentele overdosering waarbij de volgende verschijnselen werden waargenomen: tremor, hoofdpijn, misselijkheid en braken, infecties, urticaria, lethargie, verhoogde BUN (bloedureum stikstof) en verhoogde serumcreatinine concentraties en verhoogde alanine-aminotransferase concentraties. Een specifiek antidotum voor Prograft therapie is niet beschikbaar. Indien overdosering wordt vastgesteld, moeten algemene ondersteunende maatregelen en behandeling van de symptomen worden uitgevoerd.

Gebaseerd op het hoge moleculaire gewicht, de matige wateroplosbaarheid en sterke 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.

Gepubliceerde gegevens betreffende andere primaire orgaantransplantaties

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

Longtransplantatie

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

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

In een additionele gerandomiseerde studie in twee centra werden 26 patiënten met tacrolimus behandeld en 24 met ciclosporine. Tacrolimus werd gestart als continu intraveneus infuus met een aanvangsdosering van 0,05 mg/kg/dag en als orale toediening 0,1 - 0,3 mg/kg/dag, waarna de dosering zodanig werd aangepast dat een dalvolbloedconcentratie van 12 - 15 ng/ml werd bereikt. De eenjaarsoverleving bedroeg in de tacrolimusgroep 73,1% en in de ciclosporinegroep 79,2%. Na 6 maanden en na 1 jaar was de afwezigheid van acute resectie in de tacrolimusgroep hoger dan in de ciclosporinegroep (resp. 57,7% vs. 45,8% en 50 % vs. 33,3%) (Treede et al., *J Heart Lung Transplant* 2001;20:511).

De drie studies tonen een overeenkomstige overleving, terwijl de incidentie van acute resectie numeriek lager was met tacrolimus. Tevens werd in een van de studies met tacrolimus een significant lagere incidentie van bronchiolitis obliterans gevonden.

Pancreastransplantatie

In een multicenter studie werden 205 patiënten ingesloten die een gelijktijdige nier-pancreastransplantatie ondergingen. Zij werden gerandomiseerd over tacrolimusbehandeling ($n = 103$) of ciclosporinebehandeling ($n = 102$). De orale per protocol aanvangsdosering van tacrolimus bedroeg 0,2 mg/kg/dag, waarna de dosis zodanig werd aangepast dat een dalspiegel van 8 - 15 ng/ml op dag 5

werd bereikt en van 5 - 10 ng/ml na 6 maanden. De pancreas overlevingskansen was na 1 jaar met tacrolimus significant hoger: 91,3% versus 74,5% met ciclosporine ($p < 0,0005$), terwijl de overlevingskans van het niertransplantaat gelijk was in beide groepen. In totaal werden 34 patiënten van ciclosporine naar tacrolimus geconverteerd, terwijl slechts 6 tacrolimus-behandelde patiënten een andere immunosuppressieve therapie nodig hadden (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

Dunnedarmtransplantatie

Gepubliceerde klinische ervaring met primair gebruik van Prograft bij dunnedarmtransplantatie van een onderzoekscentrum toont de overlevingskans van het transplantaat bij 155 patiënten (65 enkel dunnedarmtransplantatie, 75 lever en dunne darm en 25 multi-orgaan) van 75% na 1 jaar, 54% na 5 jaar en 42% na 10 jaar bij behandeling met tacrolimus en prednison. In de beginjaren bedroeg de orale tacrolimusdosis 0,3 mg/kg/dag. Er was, met het toenemen van de ervaring gedurende 11 jaar een continue verbetering van het resultaat zichtbaar. Hiertoe droegen diverse innovaties bij, zoals technieken voor het vroegtijdig opsporen van Epstein-Barr virus (EBV) en CMV-infecties, beenmergstimulatie, het gebruik van de interleukine-2 antagonist daclizumab, lagere aanvangsdoseringen tacrolimus met als doel volbloeddalconcentraties van 10 - 15 ng/ml en meer recentelijk transplantaatbestraling (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

In de mens is aangetoond dat tacrolimus door het gehele maagdarmkanaal kan worden geabsorbeerd. Na orale toediening van Prograft capsules worden maximale bloedconcentraties (C_{max}) van tacrolimus binnen ongeveer 1 - 3 uur bereikt. In sommige patiënten lijkt tacrolimus continu over een langere periode geresorbeerd te worden, hetgeen tot een relatief vlak absorptieprofiel leidt. De biologische beschikbaarheid van tacrolimus ligt tussen de 20% en 25%.

Bij levertransplantatiepatiënten werd bij orale toediening (0,30 mg/kg/dag), binnen gemiddeld drie dagen in de meerderheid van de patiënten steady-state concentraties van Prograft bereikt.

In gezonde vrijwilligers is aangetoond dat Prograft 0,5 mg, Prograft 1 mg en Prograft 5 mg harde capsules bioequivalent zijn wanneer een gelijke dosis wordt toegediend.

De snelheid en mate van absorptie van tacrolimus is het grootst in nuchtere toestand. De aanwezigheid van voedsel verlaagt zowel de snelheid als de mate van absorptie van tacrolimus, met het meest uitgesproken effect bij een maaltijd met een hoog vetgehalte. Het effect van een sterk koolhydraathoudende maaltijd is minder uitgesproken.

Bij stabiele levertransplantatiepatiënten was de orale biologische beschikbaarheid van Prograft verminderd, indien het werd toegediend na inname van matig vethoudend voedsel (34% calorieën). In volbloed werd een afname van AUC (27%) en C_{max} (50%), en een toename van t_{max} (173%) waargenomen.

In een studie met stabiele niertransplantatiepatiënten die direct na een standaard continentaal ontbijt Prograft capsules kregen toegediend was het effect op de biologische beschikbaarheid minder uitgesproken. In volbloed werd een afname van AUC (2 tot 12%) en C_{max} (15 tot 38%), en een toename van t_{max} (38 tot 80%) waargenomen.

Galstroming heeft geen invloed op de absorptie van Prograft.

Er bestaat een sterke correlatie tussen AUC en volbloed steady-state-dalconcentraties. Het volgen van volbloedconcentraties geeft daarom een goed beeld van de totale systemische blootstelling.

Distributie en Eliminatie

In de mens kan de distributie van tacrolimus na intraveneuze infusie als bifasisch worden omschreven. In de circulatie is tacrolimus in hoge mate aan erythrocyten gebonden; hetgeen resulteert in een volbloed: plasmaconcentratie distributieverhouding van ongeveer 20:1. In plasma is tacrolimus in hoge mate aan eiwit gebonden (>98,8%), voornamelijk aan serumalbumine en zuur alfa-1-glycoproteïne.

Tacrolimus heeft een groot verdelingsvolume. Het steady-state distributievolume bedraagt, gebaseerd op plasmaconcentraties (in gezonde vrijwilligers) circa 1300 l, en gebaseerd op volbloedconcentraties circa 47,6 l.

Tacrolimus is een stof met langzame klaring. In gezonde vrijwilligers bedraagt de totale lichaamsklaring (TLK), gebaseerd op volbloedconcentraties, circa 2,25 l/uur. Bij volwassen lever-, nier- en harttransplantatiepatiënten worden waarden van resp. 4,1 l/uur, 6,7 l/uur en 3,9 l/uur gevonden. Bij 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 resp. 11,7 uur en 12,4 uur, vergeleken met 15,6 uur bij volwassen niertransplantatiepatiënten. De gevonden kortere halfwaardetijden bij transplantatiepatiënten is terug te voeren op een snellere klaring.

Metabolisme en biotransformatie

Tacrolimus wordt extensief gemetaboliseerd in de lever, primair door cytochroom P450-3A4. Tacrolimus wordt tevens aanzienlijk gemetaboliseerd in de darmwand. Er zijn meerdere metabolieten aangetoond. Van slechts één van deze is *in vitro* immunosuppressieve activiteit gelijk aan die van tacrolimus aangetoond. De overige metabolieten hebben slechts zwakke immunosuppressieve activiteit. Slechts één van de inactieve metabolieten is in de systemische circulatie in lage concentraties aanwezig. Hierdoor dragen de metabolieten niet bij aan de farmacologische activiteiten van tacrolimus.

Excretie

Na intraveneuze en orale toediening van ¹⁴C-gelabelled tacrolimus blijkt de meeste radioactiviteit met de feces te worden uitgescheiden. Ongeveer 2 % van de radioactiviteit werd geëlimineerd in de urine. Minder dan 1 % van het onveranderde tacrolimus kan in urine en feces worden teruggevonden hetgeen erop wijst dat tacrolimus vrijwel geheel wordt gemetaboliseerd voor uitscheiding, met gal als voornaamste eliminatieroute.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitstudies uitgevoerd met ratten en bavianen waren de nier en pancreas de primair aangedane organen. Bij ratten werden toxische effecten gevonden op de ogen en de perifere zenuwen. Reversibele cardiotoxische effecten werden waargenomen bij konijnen na intraveneuze toediening van tacrolimus.

Bij intraveneuze toediening van tacrolimus als een snelle infusie/bolusinjectie in een dosis van 0,1 tot 1,0 mg/kg is QTc-verlenging waargenomen bij sommige diersoorten. De piekbloedconcentraties die werden bereikt met deze doses lagen boven 150 ng/ml, wat 6 keer hoger is dan de gemiddelde piekconcentraties waargenomen met Prograft in klinische transplantatie.

Bij ratten en konijnen werd 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

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

Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat

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

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

Prograft 1 mg capsules, hard
Capsule inhoud:
Hypromellose
Croscarmellose-natrium
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat

Capsule omhulsel:
Titaandioxide (E 171)
Gelatine

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

Prograft 5 mg capsules, hard
Capsule inhoud:
Hypromellose
Croscarmellose-natrium
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat

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

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar
Na opening van de aluminiumfolieverpakking: 1 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Prograft 0,5 mg capsules, hard

Verpakkingen van 20, 30, 50, 60 en 100 capsules in blisterverpakking.

Verpakkingen van 20×1, 30×1, 50×1, 60×1 en 100×1 capsules in geperforeerde eenheidsblisterverpakking.

Prograft 1 mg capsules, hard

Verpakkingen van 20, 30, 50, 60, 90 en 100 capsules in blisterverpakking.

Verpakkingen van 20×1, 30×1, 50×1, 60×1, 90×1 en 100×1 capsules in geperforeerde eenheidsblisterverpakking.

Prograft 5 mg capsules, hard

Verpakkingen van 30, 50, 60 en 100 capsules in blisterverpakking.

Verpakkingen van 30×1, 50×1, 60×1 en 100×1 capsules in geperforeerde eenheidsblisterverpakking.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Astellas Pharma B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

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

Prograft 0,5 mg capsules zijn in het register ingeschreven onder RVG 22236

Prograft 1 mg capsules zijn in het register ingeschreven onder RVG 18107.

Prograft 5 mg capsules zijn in het register ingeschreven onder RVG 18108.

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

Prograft 0,5 mg capsules, hard

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 juni 1998

Datum van laatste verlenging: 27 november 2007

Prograft 1 mg capsules, hard

Datum van eerste verlening van vergunning: 9 april 1996

Datum van laatste verlenging: 27 november 2007

Prograft 5 mg capsules, hard

Datum van eerste verlening van vergunning: 9 april 1996

Datum van laatste verlenging: 27 november 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.2, 4.5 en 4.8: 19 september 2019