

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Advagraf 0,5 mg capsules met verlengde afgifte, hard

Advagraf 1 mg capsules met verlengde afgifte, hard

Advagraf 3 mg capsules met verlengde afgifte, hard

Advagraf 5 mg capsules met verlengde afgifte, hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Advagraf 0,5 mg capsules met verlengde afgifte, hard

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

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke capsule bevat 51,09 mg lactose.

De drukinkt gebruikt voor de opdruk van de capsule bevat sporen van sojalecithine (0,48% van de totale drukinktsamenstelling).

Advagraf 1 mg capsules met verlengde afgifte, hard

Elke harde capsule met verlengde afgifte bevat 1 mg tacrolimus (als monohydraat).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke capsule bevat 102,17 mg lactose.

De drukinkt gebruikt voor de opdruk van de capsule bevat sporen van sojalecithine (0,48% van de totale drukinktsamenstelling).

Advagraf 3 mg capsules met verlengde afgifte, hard

Elke harde capsule met verlengde afgifte bevat 3 mg tacrolimus (als monohydraat).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke capsule bevat 306,52 mg lactose.

De drukinkt gebruikt voor de opdruk van de capsule bevat sporen van sojalecithine (0,48% van de totale drukinktsamenstelling).

Advagraf 5 mg capsules met verlengde afgifte, hard

Elke harde capsule met verlengde afgifte bevat 5 mg tacrolimus (als monohydraat).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke capsule bevat 510,9 mg lactose.

De drukinkt gebruikt voor de opdruk van de capsule bevat sporen van sojalecithine (0,48% van de totale drukinktsamenstelling).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule met verlengde afgifte, hard.

Advagraf 0,5 mg capsules met verlengde afgifte, hard

Gelatinecapsules bedrukt in rood met "0.5 mg" op het lichtgele capsulekapje en met "★ 647" op de oranje capsuleromp, met een wit poeder als inhoud.

Advagraf 1 mg capsules met verlengde afgifte, hard

Gelatinecapsules bedrukt in rood met “1 mg” op het witte capsulekapje en met “★ 677” op de oranje capsuleromp, met een wit poeder als inhoud.

Advagraf 3 mg capsules met verlengde afgifte, hard

Gelatinecapsules bedrukt in rood met “3 mg” op het oranje capsulekapje en met “★ 637” op de oranje capsuleromp, met een wit poeder als inhoud.

Advagraf 5 mg capsules met verlengde afgifte, hard

Gelatinecapsules bedrukt in rood met “5 mg” op het roodgrijze capsulekapje en met “★ 687” op de oranje capsuleromp, met een wit poeder als inhoud.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe van transplantatafstoting bij volwassen allogene niertransplantaat- of levertransplantaatontvangers.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

Dosering

Onderstaande aanbevolen aanvangsdoses dienen uitsluitend als richtlijn te worden beschouwd. Gedurende de initiële postoperatieve fase wordt Advagraf standaard in combinatie met andere immunosuppressiva toegediend. De dosis kan afhankelijk van het gekozen immunosuppressieve regime variëren. Dosering van Advagraf dient primair te worden gebaseerd op klinische tekenen van afstoting en verdraagbaarheid door de individuele patiënt, ondersteund door bloedspiegelbepalingen (zie hieronder, bij “Therapeutische geneesmiddelenmonitoring”). Mochten zich klinische tekenen van afstoting voordoen, dan dient een aanpassing van het immunosuppressieve regime te worden overwogen.

Bij *de novo* nier- en levertransplantatiepatiënten was de AUC₀₋₂₄ van tacrolimus voor Advagraf op dag 1 respectievelijk 30% en 50% lager dan die van de capsules met directe afgifte (Prograf) bij equivalente doses. Op dag 4 is systemische blootstelling, gemeten als dalspiegels, met beide formuleringen gelijk voor zowel nier- als levertransplantatiepatiënten. Om verzekerd te zijn van een adequate blootstelling aan het geneesmiddel gedurende de periode direct na transplantatie is het aanbevolen de tacrolimusdalspiegels zorgvuldig en herhaaldelijk te controleren gedurende de eerste twee weken na transplantatie met Advagraf. Aangezien tacrolimus een stof is met een langzame

klaring, dient er rekening mee te worden gehouden dat het enkele dagen kan duren voordat Advagraf dosiswijzigingen resulteren in een steady-state situatie.

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

Profylaxe van niertransplantaatafstoting

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

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

Profylaxe van levertransplantaatafstoting

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

Conversie van behandeling met Prograft naar behandeling met Advagraf

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

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

Conversie van ciclosporine naar tacrolimus

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

Behandeling van transplantaatafstoting

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

Behandeling van transplantaatafstoting na nier- of levertransplantatie

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

Behandeling van transplantaatafstoting na harttransplantatie

Aan volwassen patiënten die zijn geconverteerd naar Advagraf dient een orale aanvangsdosis van eenmaal daags 0,15 mg/kg/dag in de ochtend te worden toegediend.

Behandeling van transplantaatafstoting na transplantatie van andere organen

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

Therapeutische geneesmiddelenmonitoring

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

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

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

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

Speciale patiëntenpopulaties

Gestoorde leverfunctie

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

Gestoorde nierfunctie

Daar de nierfunctie geen invloed op de farmacokinetiek van tacrolimus heeft (zie rubriek 5.2), is op grond hiervan geen dosisaanpassing noodzakelijk. Echter, gezien de potentiële nefrotoxiciteit van tacrolimus wordt aanbevolen de nierfunctie zorgvuldig te controleren, inclusief seriële metingen van de creatinineconcentratie, berekening van de creatinineklaring en bepaling van het urinevolume.

Ras

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

Geslacht

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

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Advagraf bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

Wijze van toediening

Advagraf is een eenmaal daags orale formulering van tacrolimus. Het wordt aanbevolen de dagelijkse Advagraf dosis eenmaal daags in de ochtend toe te dienen. Advagraf harde capsules met verlengde afgifte dienen direct na uitname uit de blisterverpakking te worden ingenomen. De patiënt moet worden aangeraden niet het droogmiddel in te slikken. De capsules dienen **in hun geheel** met vloeistof (bij voorkeur water) te worden ingenomen. Advagraf dient in het algemeen op een lege maag of ten minste 1 uur vóór of 2-3 uur na de maaltijd te worden ingenomen om maximale absorptie te verkrijgen (zie rubriek 5.2). Een vergeten ochtenddosis dient zo snel mogelijk op dezelfde dag te worden ingenomen. De volgende ochtend dient geen dubbele dosis te worden ingenomen.

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

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

Advagraf wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan achttien jaar vanwege beperkte gegevens over veiligheid en/of effectiviteit.

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

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

Gedurende de vroege post-transplantatieperiode 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.

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 Advagraf te worden vermeden vanwege het risico op interacties die ofwel leiden tot verlaging van de tacrolimusbloedconcentraties en een verminderd klinisch effect van tacrolimus, ofwel tot toename van de tacrolimusbloedconcentraties en risico op tacrolimustoxiciteit (zie rubriek 4.5).

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 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 versterken (zie rubriek 4.5).

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.

Maagdarmstelselaandoeningen

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

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

Hartaandoeningen

Ventriculaire- en septumhypertrofie, gemeld als cardiomyopathieën, zijn in zeldzame gevallen waargenomen bij met Prograft behandelde patiënten en zou zich ook met Advagraf kunnen voordoen. Het merendeel van de gevallen was reversibel en betrof doorgaans patiënten met tacrolimusbloeddalspiegels die veel hoger waren dan de maximale aanbevolen waarden. Andere factoren waarvan is vastgesteld dat zij het risico op deze klinische conditie verhogen, zijn onder andere het vooraf bestaan van een hartaandoening, corticosteroïdgebruik, hypertensie, nier- en/of

leverdisfunctie, infecties, volumeoverbelasting en oedeem. Dienovereenkomstig dienen risicopatiënten die een substantieel hogere dosis immunosuppressiva krijgen, regelmatig gemonitord te worden met behulp van procedures zoals echocardiografie, pre- en post-transplantatie ECG (bv. op maand 3 en vervolgens op maand 9-12). Indien zich afwijkingen voordoen, dient dosisverlaging van Advagraf of overschakeling op een ander immunosuppressivum te worden overwogen. Tacrolimus kan het QT-interval verlengen en *Torsades de Pointes* veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met risicofactoren voor QT-verlenging, waaronder patiënten met een persoonlijke of 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 (bv. basiliximab of daclizumab), verhoogt het risico op EBV-geassocieerde lymfoproliferatieve afwijkingen. Bij EBV-virus capside antigen (VCA)-negatieve patiënten is melding gemaakt van een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfoproliferatieve afwijkingen. Daarom dient bij deze patiëntengroep de EBV-VCA-serologie bekend te zijn voordat de Advagraf behandeling wordt gestart. Tijdens de behandeling wordt het nauwkeurig volgen met EBV-PCR aangeraden. Positieve EBV-PCR kan gedurende maanden aantoonbaar blijven en is als zodanig niet indicatief voor een lymfoproliferatieve ziekte of een lymfoom.

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.

Opportunistische infecties

Patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva, waaronder Advagraf, hebben een verhoogd risico op opportunistische infecties (viraal, bacterieel, fungaal en protozoaal). Hieronder vallen BK-virus geassocieerde nefropathie en JC-virus geassocieerde progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). 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 nierfunctie of neurologische symptomen hebben.

Posterieure reversibele encefalopathie syndroom (PRES)

Bij patiënten die behandeld zijn met tacrolimus, is melding gemaakt van de ontwikkeling van posterieure reversibele encefalopathie syndroom (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 (bv. 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.

Zuivere Erythrocytaire Aplasie (Pure Red Cell Aplasia, PRCA)

Gevalen 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 (bv. 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

Advagraf capsules bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie moeten dit geneesmiddel niet gebruiken.

De drukinkt gebruikt voor de opdruk van de Advagraf capsules bevat sojalecithine. Voor patiënten die overgevoelig zijn voor pinda's of soja dienen het risico en de ernst van de overgevoeligheid te worden afgewogen tegen het voordeel van het gebruik van Advagraf.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Systemisch beschikbare tacrolimus wordt gemetaboliseerd via CYP3A4 in de lever. Er zijn ook aanwijzingen voor metabolisme door CYP3A4 in de darmwand. Gelijktijdig gebruik van stoffen waarvan bekend is dat zij CYP3A4 remmen of induceren, kunnen het metabolisme van tacrolimus beïnvloeden en daardoor bloedconcentraties van tacrolimus verhogen of verlagen.

Het wordt sterk aanbevolen om zowel de tacrolimusbloedconcentratie als QT-verlenging (met ECG), de nierfunctie en andere bijwerkingen nauwlettend te monitoren wanneer stoffen die de potentie hebben om het CYP3A4 metabolisme te veranderen of op andere wijze de tacrolimusbloedspiegels te beïnvloeden gelijktijdig worden gebruikt, en zo nodig de behandeling met tacrolimus te onderbreken of de dosis zo aan te passen dat de bloedspiegel onveranderd blijft (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

CYP3A4-remmers welke mogelijk leiden tot stijging van de tacrolimusbloedspiegels

Klinisch is van de hiernavolgende middelen aangetoond dat zij de tacrolimusbloedspiegels verhogen: Sterke interacties zijn waargenomen met de antimycotica ketoconazol, fluconazol, itraconazol en voriconazol, het macrolide erytromycine, HIV-proteaseremmers (bv. ritonavir, nelfinavir, saquinavir) of HCV-proteaseremmers (bv. telaprevir, boceprevir). Gelijktijdig gebruik van deze middelen vereist in bijna alle patiënten reductie van de dosis tacrolimus. Farmacokinetische studies hebben aangetoond dat de toename in bloedconcentraties hoofdzakelijk het resultaat 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.

Zwakkere interacties zijn waargenomen met clotrimazol, claritromycine, josamycine, nifedipine, nifedipine, nicardipine, diltiazem, verapamil, amiodaron, danazol, ethinylestradiol, omeprazol, nefazodon en (Chinese) kruidenmiddelen die extracten van *Schisandra sphenanthera* bevatten.

Op grond van *in vitro* studies kunnen de volgende CYP3A4-remmers mogelijk het metabolisme van tacrolimus beïnvloeden: bromocriptine, cortison, dapsone, ergotamine, gestodeen, lidocaïne, mefenytoïne, miconazol, midazolam, nilvadipine, norethindron, kinidine, tamoxifen, (triacetyl)oleandomycine.

Het gebruik van grapefruitsap dient te worden vermeden omdat hiervan beschreven is dat het de bloedspiegel van tacrolimus verhoogt.

Lansoprazol en ciclosporine kunnen in potentie het CYP3A4-metabolisme van tacrolimus remmen en daarbij de tacrolimusvolbloedconcentraties verhogen.

Andere interacties welke mogelijk leiden tot stijging van de tacrolimusbloedspiegels

Tacrolimus wordt uitgebreid aan plasma-eiwitten gebonden. Er dient rekening te worden gehouden met mogelijke interacties met andere actieve substanties met een hoge affiniteit voor plasma-eiwitten bv. NSAID's, orale anticoagulantia of orale antidiabetica).

Andere potentiële interacties die de systemische blootstelling kunnen verhogen zijn prokinetische agentia (zoals metoclopramide en cisapride), cimetidine en magnesium-aluminium-hydroxide.

CYP3A4-inductoren welke mogelijk leiden tot een verlaging van tacrolimusbloedspiegels

Klinisch is van de hiernavolgende middelen aangetoond dat ze de tacrolimusbloedspiegel verlagen: Sterke interacties zijn waargenomen met rifampicine, fenytoïne, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*). Gelijktijdig gebruik van deze middelen vereist bij bijna alle patiënten een dosisverhoging van tacrolimus. Klinisch relevante interacties zijn ook waargenomen met fenobarbital. Van corticosteroid onderhoudsdoses is aangetoond dat ze 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 kunnen in potentie de tacrolimusbloedconcentraties verlagen.

Invloed van tacrolimus op het metabolisme van andere geneesmiddelen

Tacrolimus is een remmer van CYP3A4 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 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 contraceptieve maatregelen.

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

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

Andere interacties welke leiden tot klinisch schadelijke effecten

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

Verhoogde nefrotoxiciteit is waargenomen in combinatie met amfotericine B en ibuprofen.

Daar tacrolimus in verband wordt gebracht met hyperkaliëmie of eventueel preëxistente 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 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. Vooralnog 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 aangeraden de pasgeborene te monitoren 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).

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

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

De frequentie van bijwerkingen is als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); 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, 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 voorkomen.

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 Advagraf.

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd

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 tacrolimustherapie gemeld.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: anemie, trombocytopenie, leukopenie, afwijkende rode bloedcelanalyse, leukocytose
Soms: coagulatiestoornissen, pancytopenie, neutropenie, afwijkende coagulatie en bloedingsanalyse

Zelden: trombotische trombocytopenische purpura, hypoprotrombinemie
Niet bekend: zuivere erythrocytaire aplasie (Pure Red Cell Aplasia, PRCA), 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: diabetes mellitus, hyperglykemie, hyperkaliëmie
Vaak: metabole acidosis, andere stoornissen in de electrolythuishouding, hyponatriëmie, hypervolemie, hyperurikemie, hypomagnesiëmie, hypokaliëmie, hypocalciëmie, verminderde eetlust, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, hypertriglyceridemie, hypofosfatemie
Soms: dehydratie, hypoglykemie, hypoproteïnemie, hyperfosfatemie

Psychische stoornissen

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

Zenuwstelselaandoeningen

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

Oogaandoeningen

Vaak: oogaandoeningen, wazig zien, fotofobie
Soms: cataract
Zelden: blindheid

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

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

Hartaandoeningen

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

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak: hypertensie

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

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

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

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: diarree, misselijkheid
Vaak: maagdarmlachten, 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 leverarterie
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: syndroom van Stevens-Johnson

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

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 uterine bloedingen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

Onderzoeken

Zeer vaak:	abnormale resultaten leverfunctie test
Vaak:	verhoogd alkalische fosfatase in het bloed, gewichtstoename
Soms:	verhoogd amylase, abnormaal ECG, abnormale pols en hartslag, gewichtsafname, verhoogd lactaatdehydrogenase in het bloed
Zeer zelden:	abnormaal echocardiogram, electrocardiogram 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 transplantataafstoting gemeld (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Pijn in extremiteit is beschreven in een aantal gepubliceerde case-reports als onderdeel van het pijnsyndroom geïnduceerd door calcineurine-inhibitoren (*Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome*, CIPS). Dit presenteert zich gewoonlijk als een bilaterale en symmetrische, ernstige, zich naar boven verplaatsende pijn in de onderste extremiteiten en kan gerelateerd zijn aan supratherapeutische spiegels van tacrolimus. Het syndroom kan reageren op dosisreductie van tacrolimus. In sommige gevallen was het nodig om te wisselen naar alternatieve immunosuppressie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

Een specifiek antidotum voor tacrolimustherapie is niet beschikbaar. Indien overdosis wordt vastgesteld, dienen algemene ondersteunende maatregelen en behandeling van de symptomen te worden uitgevoerd.

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

De effecten van tacrolimus spelen zich op moleculair niveau waarschijnlijk af als gevolg van een binding aan een cytosolisch eiwit (FKBP12), dat verantwoordelijk is voor de intracellulaire accumulatie van de stof. Het FKBP12-tacrolimus-complex wordt specifiek en competitief aan

calcineurine gebonden, dat hierdoor wordt geremd leidend tot de blokkade van de calciumafhankelijke T-cel signaaloverdracht, hetgeen de transcriptie van een specifieke set cytokinegenen voorkomt.

Tacrolimus is een zeer krachtig immunosuppressivum, waarvan de werking in zowel *in vitro* als *in vivo* experimenten is aangetoond.

Tacrolimus remt in het bijzonder de vorming van cytotoxische lymfocyten, die voornamelijk verantwoordelijk zijn voor de afstoting van het transplantaat. Tacrolimus onderdrukt zowel de T-cel activatie en de T-helpercel-afhankelijke B-cel proliferatie, als de vorming van lymfokinen (zoals interleukine -2, -3 en γ -interferon) en de expressie van de interleukine-2-receptor.

Resultaten van klinische studies met tacrolimus eenmaal daags Advagraf

Levertransplantatie

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

Niertransplantatie

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

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

Klinische effectiviteit en veiligheid van tweemaal daags toegediende Prograft capsules bij primaire-organtransplantatie

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

Longtransplantatie

De interim analyse van een recente multicenter studie met orale Prograft omvat 110 patiënten die 1:1 waren gerandomiseerd op óf tacrolimus óf ciclosporine. Tacrolimus werd gestart als continu intraveneus infuus met een dosis van 0,01-0,03 mg/kg/dag en als orale toediening met een dosis van 0,05-0,3 mg/kg/dag. In het eerste jaar na transplantatie werd in de tacrolimusgroep in vergelijking met de ciclosporinegroep, een lagere incidentie van 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%.

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 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 episoden) dan in de ciclosporinegroep (1,09 episoden). Bronchiolitis obliterans ontwikkelde zich in 21,7% van de patiënten in de tacrolimusgroep tegen 38,0% in de ciclosporinegroep ($p=0,025$). Significant meer met ciclosporine behandelde patiënten ($n=13$) moesten naar tacrolimus worden geconverteerd dan met tacrolimus behandelde patiënten naar ciclosporine ($n=2$) ($p=0,02$) (van Keenan e.a., *Ann Thoracic Surg* 1995;60:580).

In een additionele gerandomiseerde studie in twee centra werden 26 patiënten met tacrolimus behandeld en 24 met ciclosporine. 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%. 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%).

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

Darmtransplantatie

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij de mens is aangetoond dat tacrolimus door het gehele maagdarmkanaal kan worden geabsorbeerd. De beschikbare tacrolimus wordt meestal snel geabsorbeerd. Advagraf is een formulering van

tacrolimus met verlengde afgifte, hetgeen resulteert in een verlengd absorptieprofiel, met een gemiddelde tijd tot maximale bloedconcentratie (C_{max}) van circa 2 uur (t_{max}).

De absorptie is variabel en de gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van tacrolimus (onderzocht met de Prograft formulering) ligt in het bereik 20% - 25% (het individuele bereik bij volwassen patiënten is 6% - 43%). De orale biologische beschikbaarheid van Advagraf was verlaagd bij toediening na een maaltijd. Zowel de snelheid als de mate van absorptie van Advagraf was verlaagd bij toediening met voedsel.

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

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

Distributie

Bij de mens kan de distributie van tacrolimus na intraveneuze infusie als bifasisch worden omschreven.

In de 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.

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

Tacrolimus is een stof met langzame klaring. In gezonde vrijwilligers bedraagt de totale lichaamsklaring, gebaseerd op volbloedconcentraties, circa 2,25 l/uur. Bij volwassen lever-, nier- en harttransplantatiepatiënten worden waarden van resp. 4,1 l/uur, 6,7 l/uur en 3,9 l/uur gevonden. Bij 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.

Na intraveneuze en orale toediening van ^{14}C -gelabelled tacrolimus blijkt de meeste radioactiviteit met de feces te worden uitgescheiden. Ongeveer 2% van de radioactiviteit werd geëlimineerd in de urine.

Minder dan 1% van het onveranderde tacrolimus kan in urine en feces worden teruggevonden, hetgeen erop wijst dat tacrolimus vrijwel geheel wordt gemetaboliseerd voor uitscheiding. De gal is de voornaamste eliminatieroute.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitstudies uitgevoerd met ratten en bavianen waren de nier en pancreas de primair aangedane organen. Bij ratten werden toxische effecten gevonden op de ogen en de perifere zenuwen.

Reversibele cardiotoxische effecten werden waargenomen bij konijnen na intraveneuze toediening van tacrolimus.

Bij intraveneuze toediening van tacrolimus als een snelle infusie/bolusinjectie in een dosis van 0,1 tot 1,0 mg/kg is QTc-verlenging waargenomen bij sommige diersoorten. De piekbloedconcentraties die

werden bereikt met deze doses lagen boven 150 ng/ml, wat 6 keer hoger is dan de gemiddelde piekconcentraties waargenomen met Advagraf in klinische transplantatie.

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud capsule:

Hypromellose
Ethylcellulose
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat.

Omhulsel capsule:

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

Drukinkt (Opacode S-1-15083):

Schellak
Lecithine (soja)
Simethicon
Rood ijzeroxide (E 172)
Hydroxypropylcellulose.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na opening van de aluminiumverpakking: 1 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Advagraf 0,5 mg capsules met verlengde afgifte, hard

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

Advagraf 1 mg capsules met verlengde afgifte, hard

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

Advagraf 3 mg capsules met verlengde afgifte, hard

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

Advagraf 5 mg capsules met verlengde afgifte, hard

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nederland

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

Advagraf 0,5 mg capsules met verlengde afgifte, hard

EU/1/07/387/001
EU/1/07/387/002
EU/1/07/387/009
EU/1/07/387/014
EU/1/07/387/015
EU/1/07/387/016

Advagraf 1 mg capsules met verlengde afgifte, hard

EU/1/07/387/003
EU/1/07/387/004
EU/1/07/387/005
EU/1/07/387/006
EU/1/07/387/017
EU/1/07/387/018
EU/1/07/387/019
EU/1/07/387/020

Advagraf 3 mg capsules met verlengde afgifte, hard

EU/1/07/387/011
EU/1/07/387/012
EU/1/07/387/013
EU/1/07/387/021
EU/1/07/387/022
EU/1/07/387/023

Advagraf 5 mg capsules met verlengde afgifte, hard

EU/1/07/387/007
EU/1/07/387/008
EU/1/07/387/010
EU/1/07/387/024
EU/1/07/387/025
EU/1/07/387/026

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 april 2007

Datum van laatste hernieuwing: 13 april 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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