

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Advagraf 0,5 mg capsules met verlengde afgifte, hard

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

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke capsule bevat 51,09 mg lactose.

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

Advagraf 1 mg capsules met verlengde afgifte, hard

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

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke capsule bevat 102,17 mg lactose.

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

Advagraf 3 mg capsules met verlengde afgifte, hard

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

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke capsule bevat 306,52 mg lactose.

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

Advagraf 5 mg capsules met verlengde afgifte, hard

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

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke capsule bevat 510,9 mg lactose.

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule met verlengde afgifte, hard.

Advagraf 0,5 mg capsules met verlengde afgifte, hard

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

Advagraf 1 mg capsules met verlengde afgifte, hard

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

Advagraf 3 mg capsules met verlengde afgifte, hard

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

Advagraf 5 mg capsules met verlengde afgifte, hard

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe van transplantaatafstoting bij volwassen allogene niertransplantaat- of levertransplantaatontvangers.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

Dosering

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

Bij *de novo* nier- en levertransplantatiepatiënten was de 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 gemonitord en dient de dosis indien nodig te worden aangepast om de systemische blootstelling op hetzelfde niveau te handhaven. Om verzekerd te zijn van het behoud van gelijke systemische blootstelling dienen dosisaanpassingen te worden gemaakt.

Conversie van ciclosporine naar tacrolimus

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

Behandeling van transplantaatafstoting

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

Behandeling van transplantaatafstoting na nier- of levertransplantatie

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

Behandeling van transplantaatafstoting na harttransplantatie

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

Behandeling van transplantaatafstoting na transplantatie van andere organen

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

Therapeutische geneesmiddelenmonitoring

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

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 dalspiegelpalingen 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 bloedspegelpalingen dient te worden gebaseerd op de klinische behoefte. Aangezien tacrolimus een stof is met een langzame klaring dient er rekening mee te worden gehouden dat het enkele dagen kan duren voordat Advagraf dosiswijzigingen resulteren in een steady-state situatie.

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

Speciale patiëntenpopulaties

Leverfunctiestoornis

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

Nierfunctiestoornis

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

Ras

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

Geslacht

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

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Advagraf bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er zijn medicatiefouten gemeld, waaronder onbedoelde, ongewilde of zonder toezicht uitgevoerde substitutie van tacrolimusformuleringen met directe of verlengde afgifte. Dit heeft geleid tot ernstige bijwerkingen, waaronder transplantatafstoting, 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 transplantatafstoting bij volwassen allogene harttransplantaatontvangers zijn nog niet beschikbaar voor Advagraf.

Gedurende de vroege posttransplantatieperiode dient controle van de volgende parameters routinematig te worden uitgevoerd: bloeddruk, ECG, neurologische en visuele status, nuchtere bloedglucosespiegels, bloedwaarden elektrolyten (met name kalium), lever- en nierfunctietesten,

hematologische parameters, bloedstollingsbepalingen en plasma-eiwitbepalingen. Indien klinisch relevante afwijkingen van deze parameters worden waargenomen, dient aanpassing van het immunosuppressieve regime te worden overwogen.

Stoffen met de potentie voor interactie

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

CYP3A4-remmers

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

Dosisaanpassing dient te worden gebaseerd op de persoonlijke situatie van elke patiënt. Een onmiddellijke dosisverlaging kan nodig zijn bij de start van de behandeling (zie rubriek 4.5).

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

CYP3A4-inductoren

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

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

P-glycoproteïne

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

Fytotherapeutica

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

Overige interacties

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

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

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

Vaccinatie

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

Nefrotoxiciteit

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

Maagdarmstelselaandoeningen

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

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

Hartaandoeningen

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

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

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

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

Zoals bij andere potente immunosuppressieve middelen is het risico op secundaire kanker onbekend.

Infecties, waaronder opportunistische infecties

Patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva, waaronder Advagraf, hebben een verhoogd risico op infecties, waaronder opportunistische infecties (viraal, bacterieel, fungaal en protozoair) zoals CMV-infectie, BK-virus geassocieerde nefropathie en JC-virus geassocieerde progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). Patiënten lopen ook een groter risico op infecties met virale hepatitis (bijvoorbeeld reactivering van een 'de novo'-infectie met hepatitis B en C, alsook hepatitis E, dat chronisch kan worden). Deze infecties zijn vaak gerelateerd aan een hoge totale immunosuppressieve belasting en kunnen leiden tot ernstige of fatale condities, waaronder transplantaatafstoting, die artsen dienen te overwegen tijdens de differentiaaldiagnose van patiënten die immunosuppressieve therapie ondergaan en een verslechterende lever- of nierfunctie of neurologische symptomen hebben. Preventie en behandeling moeten overeenstemmen met de klinische richtlijnen.

Posterieure-reversibele-encefalopathiesyndroom (PRES)

Bij patiënten die behandeld zijn met tacrolimus, is melding gemaakt van de ontwikkeling van posterieure-reversibele-encefalopathiesyndroom (PRES). Indien patiënten die tacrolimus gebruiken symptomen hebben die mogelijk duiden op PRES, zoals hoofdpijn, veranderde geestelijke gesteldheid, epilepsieaanvallen en problemen met zien, dient een radiologisch onderzoek (bijv. een MRI-scan) uitgevoerd te worden. Indien de diagnose PRES wordt gesteld, wordt een adequate behandeling van de bloeddruk en de epileptische aanvallen en het onmiddellijk stoppen van de systemische tacrolimus geadviseerd. De meeste patiënten herstellen volledig nadat gepaste maatregelen zijn genomen.

Oogaandoeningen

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

Trombotische microangiopathie (TMA) (inclusief hemolytisch uremisch syndroom (HUS) en trombotische trombocytopenische purpura (TTP))

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

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

Zuivere 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 comedicaatie geassocieerd met zuivere erythrocytaire aplasie gemeld.

Bijzondere populaties

Er is beperkte ervaring bij niet-blanke patiënten en patiënten met een verhoogd immunologisch risico (bijv. hertransplantatie, bewijs van ‘panel reactieve antilichamen’ (PRA)).

Verlaging van de dosis kan noodzakelijk zijn bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

Hulpstoffen

Omdat Advagraf capsules lactose bevatten, dienen patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Metabolische interacties

Systemisch beschikbare tacrolimus wordt gemetaboliseerd via CYP3A4 in de lever. Er zijn ook aanwijzingen voor metabolisme door CYP3A4 in de darmwand. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen of fytotherapeutica waarvan bekend is dat zij CYP3A4 remmen of induceren, kunnen het metabolisme van tacrolimus beïnvloeden en daardoor bloedconcentraties van tacrolimus verhogen of verlagen. De stopzetting van dergelijke middelen of fytotherapeutica kan evenzo de snelheid van metabolisme van tacrolimus en dus de bloedconcentraties van tacrolimus beïnvloeden.

Farmacokinetische onderzoeken hebben aangetoond dat de toename van tacrolimusbloedconcentraties bij gelijktijdige toediening met CYP3A4-remmers voornamelijk het gevolg is van de verhoogde orale biologische beschikbaarheid van tacrolimus, die toe te schrijven is aan de remming van het gastro-intestinale metabolisme. Het effect op de hepatische klaring is minder groot.

Het wordt sterk aanbevolen om de tacrolimusbloedconcentraties nauwgezet te monitoren onder toezicht van een transplantatiespecialist en om de transplantaatfunctie, QT-verlenging (met ECG), nierfunctie en andere bijwerkingen, waaronder neurotoxiciteit, nauwgezet te monitoren wanneer stoffen die de potentie hebben om het CYP3A4-metabolisme te veranderen gelijktijdig worden gebruikt, en om zo nodig de tacrolimusedosis aan te passen of de behandeling te onderbreken zodat de blootstelling aan tacrolimus onveranderd blijft (zie rubriek 4.2 en 4.4). Patiënten moeten evenzo goed worden gemonitord bij het gelijktijdige gebruik van tacrolimus met meerdere stoffen die CYP3A4 beïnvloeden, aangezien de effecten op de blootstelling aan tacrolimus kunnen worden versterkt of geneutraliseerd.

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

Geneesmiddelen die tacrolimus beïnvloeden

Klasse of naam geneesmiddel/stof	Effect van geneesmiddelinteractie	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
Grapefruit of grapefruitsap	Kan de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verhogen en het risico op ernstige bijwerkingen (bijv. neurotoxiciteit en QT-verlenging) verhogen [zie rubriek 4.4].	Vermijd grapefruit en grapefruitsap.
Ciclosporine	Kan de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verhogen. Daarnaast kunnen zich synergetische/aanvullende nefrotoxische effecten voordoen.	Het gelijktijdige gebruik van ciclosporine en tacrolimus moet worden vermeden [zie rubriek 4.4].
Producten waarvan bekend is dat ze nefrotoxische of neurotoxische effecten hebben: aminoglycosiden, gyrase-remmers, vancomycine, sulfamethoxazol + trimethoprim, NSAID's, ganciclovir, aciclovir, amfotericine B, ibuprofen, cidofovir, foscarnet	Kunnen de nefrotoxische of neurotoxische effecten van tacrolimus versterken.	Gelijktijdig gebruik van tacrolimus met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze nefrotoxische effecten hebben, dient te worden vermeden. Wanneer gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, de nierfunctie en andere bijwerkingen controleren en indien nodig de tacrolimusdosis aanpassen.

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

Klasse of naam geneesmiddel/stof	Effect van geneesmiddelinteractie	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
Matige of zwakke CYP3A4-remmers: antimycotica (bijv. fluconazol, isavuconazol, clotrimazol, miconazol), de macrolide antibiotica (bijv. azitromycine), calciumkanaalblokkers (bijv. nifedipine, nicardipine, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, ethinylestradiol, lansoprazol, omeprazol, de HCV-antivirale middelen elbasvir/grazoprevir en glecaprevir/pibrentasvir, de CMV-antivirale middelen letermovir, en de tyrosinekinase-remmers nilotinib, crizotinib, imatinib en (Chinese) kruidenpreparaten met extracten van <i>Schisandra sphenanthera</i>	Kunnen de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verhogen en het risico op ernstige bijwerkingen (bijv. neurotoxiciteit en QT-verlenging) verhogen [zie rubriek 4.4]. Een snelle stijging in tacrolimusconcentratie kan optreden.	Controleer regelmatig de volbloeddalconcentraties van tacrolimus vanaf de eerste paar dagen van gelijktijdige toediening. Verlaag indien nodig de tacrolimusdosis [zie rubriek 4.2]. Controleer nauwgezet de nierfunctie, ECG op QT-verlenging en andere bijwerkingen.
<i>In vitro</i> zijn de volgende stoffen potentiële remmers van het tacrolimusmetabolisme gebleken: bromocriptine, cortison, dapson, ergotamine, gestodeen, lidocaïne, mefenytoïne, midazolam, nilvadipine, norethisteron, kinidine, tamoxifen	Kunnen de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verhogen en het risico op ernstige bijwerkingen (bijv. neurotoxiciteit en QT-verlenging) verhogen [zie rubriek 4.4].	Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en verlaag indien nodig de tacrolimusdosis [zie rubriek 4.2]. Controleer nauwgezet de nierfunctie, ECG op QT-verlenging en andere bijwerkingen.

Klasse of naam geneesmiddel/stof	Effect van geneesmiddelinteractie	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
Sterke CYP3A4-inductoren: rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, apalutamide, enzalutamide, mitotaan of sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)	Kunnen de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verlagen en het risico op afstoting verhogen [zie rubriek 4.4]. Het maximale effect op de tacrolimusbloedconcentraties kan 1-2 weken na gelijktijdige toediening worden bereikt. Het effect kan 1-2 weken aanhouden na de laatste behandeling.	Het wordt aanbevolen om gelijktijdig gebruik te vermijden. Indien gelijktijdig gebruik onvermijdelijk is, hebben patiënten mogelijk een hogere tacrolimusdosis nodig. Veranderingen in de tacrolimusdosis moeten per persoon worden vastgesteld en zo nodig aangepast op basis van tacrolimusvolbloedconcentraties, die bij aanvang moeten worden beoordeeld en de gehele periode regelmatig moeten worden gemonitord (vanaf de eerste paar dagen) en opnieuw geëvalueerd tijdens en na voltooiing van het gebruik van de CYP3A4-inductor. Nadat het gebruik van de CYP3A4-inductor is beëindigd, moet de tacrolimusdosis mogelijk geleidelijk aangepast worden. Controleer de transplantaatfunctie nauwgezet.
Matige CYP3A4-inductoren: metamizol, fenobarbital, isoniazide, rifabutine, efavirenz, etravirine, nevirapine; zwakke CYP3A4-inductoren: flucloxacilline	Kunnen de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verlagen en het risico op afstoting verhogen [zie rubriek 4.4].	Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en verhoog indien nodig de tacrolimusdosis [zie rubriek 4.2]. Controleer de transplantaatfunctie nauwgezet.
Caspofungine	Kan de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verlagen en het risico op afstoting verhogen. Het mechanisme van de interactie is niet bevestigd.	Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en verhoog indien nodig de tacrolimusdosis [zie rubriek 4.2]. Controleer de transplantaatfunctie nauwgezet.
Cannabidiol (P-gp-remmer)	Er zijn meldingen geweest van verhoogde bloedspiegels van tacrolimus bij gelijktijdig gebruik van tacrolimus en cannabidiol. Dit kan het gevolg zijn van de remming van intestinale P-glycoproteïne, die leidt tot een verhoogde biologische beschikbaarheid van tacrolimus.	Tacrolimus en cannabidiol dienen met voorzichtigheid gelijktijdig te worden toegediend, waarbij nauwlettend op bijwerkingen moet worden gecontroleerd. Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en pas indien nodig de dosis tacrolimus aan [zie rubriek 4.2 en 4.4].

Klasse of naam geneesmiddel/stof	Effect van geneesmiddelinteractie	Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening
Producten waarvan bekend is dat ze een hoge affiniteit hebben voor plasma-eiwitten, bijv.: NSAID's, orale anticoagulantia, orale antidiabetica	Tacrolimus wordt in hoge mate gebonden aan plasma-eiwitten. Mogelijke interacties met andere werkzame stoffen waarvan bekend is dat ze een hoge affiniteit voor plasma-eiwitten hebben, moeten worden overwogen.	Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en pas indien nodig de tacrolimusdosis aan [zie rubriek 4.2].
Prokinetica: metoclopramide, cimetidine en magnesium-aluminium-hydroxide	Kunnen de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verhogen en het risico op ernstige bijwerkingen (bijv. neurotoxiciteit en QT-verlenging) verhogen.	Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en verlaag indien nodig de tacrolimusdosis [zie rubriek 4.2]. Controleer nauwgezet de nierfunctie, ECG op QT-verlenging en op andere bijwerkingen.
Onderhoudsdoses van corticosteroïden	Kunnen de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verlagen en het risico op afstoting verhogen [zie rubriek 4.4].	Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en verhoog indien nodig de tacrolimusdosis [zie rubriek 4.2]. Controleer de transplantaatfunctie nauwgezet.
Hoge dosis prednisolon of methylprednisolon	Kan de bloedconcentraties van tacrolimus beïnvloeden (verhogen of verlagen) bij toediening voor de behandeling van acute transplantatafstoting.	Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en pas indien nodig de tacrolimusdosis aan.
Direct werkende antivirale (DAA) middelen	Kunnen de farmacokinetiek van tacrolimus beïnvloeden door veranderingen in de leverfunctie tijdens DAA-behandeling, gerelateerd aan klaring van hepatitisvirus. Een daling in tacrolimusbloedconcentraties kan optreden. Het CYP3A4-remmende potentieel van bepaalde DAA's kan dat effect echter neutraliseren of leiden tot verhoogde tacrolimusbloedconcentraties.	Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en pas indien nodig de tacrolimusdosis aan om de werkzaamheid en veiligheid te blijven garanderen.

Gelijktijdige toediening van tacrolimus met een mammalian target of rapamycin (mTOR)-remmer (zoals sirolimus, everolimus) kan het risico op trombotische microangiopathie (waaronder hemolytisch uremisch syndroom en trombotische trombocytopenische purpura) verhogen (zie rubriek 4.4).

Aangezien behandeling met tacrolimus mogelijk geassocieerd is met hyperkaliëmie, of met mogelijk verergeren van reeds bestaande hyperkaliëmie, dienen een hoge kaliuminname of kaliumsparende diuretica (bijv. amiloride, triamteren of spironolacton) te worden vermeden (zie rubriek 4.4). Voorzichtigheid is geboden wanneer tacrolimus gelijktijdig wordt toegediend met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en cotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol),

omdat van trimethoprim bekend is dat het als een kaliumsparend diureticum werkt zoals amiloride. Nauwgezette controle van serumkalium wordt aanbevolen.

Invloed van tacrolimus op het metabolisme van andere geneesmiddelen

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

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

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

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Resultaten van een niet-interventionele post-autorisatie veiligheidsstudie [EUPAS37025]

Een post-autorisatie veiligheidsstudie analyseerde 2.905 zwangerschappen uit het vrijwillige register voor orgaantransplantatie (Transplant Pregnancy Registry International, TPRI), waarbij de uitkomsten werden beoordeeld van vrouwen die werden behandeld met tacrolimus (383 prospectief gemeld, waaronder 247 niertransplantatiepatiënten en 136 levertransplantatiepatiënten), en degenen die andere immunosuppressiva gebruikten. Op basis van beperkte gegevens (289 prospectief gemelde zwangerschappen waarbij sprake was van blootstelling aan tacrolimus in het eerste trimester) wezen de resultaten van het onderzoek niet op een verhoogd risico op ernstige misvormingen. Er werd een hogere prevalentie van spontane abortus waargenomen bij vrouwen die behandeld waren met tacrolimus in vergelijking met alternatieve immunosuppressiva. Er was ook een hogere prevalentie van pre-eclampsie onder niertransplantatiepatiënten die behandeld waren met tacrolimus. Over het geheel was er echter onvoldoende bewijs om conclusies te trekken over het risico van deze uitkomsten. Onder nier- en levertransplantatiepatiënten die aan tacrolimus werden blootgesteld, was 45%-55% van hun levendgeborenen prematuur, met 75%-85% die een normaal geboortegewicht hadden voor de

zwangerschapsduur. Er werden vergelijkbare resultaten waargenomen bij andere immunosuppressiva, hoewel er door het beperkte bewijs maar moeilijk conclusies kunnen worden getrokken. Bij ratten en konijnen veroorzaakte tacrolimus embryofoetale toxiciteit bij doses waarbij maternale toxiciteit optrad (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

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

De frequentie van bijwerkingen is als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); 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, protozoair). Het verloop van reeds bestaande infecties kan verergeren. Zowel gegeneraliseerde als lokale infecties kunnen voorkomen.

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

Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Patiënten die immunosuppressieve therapie ondergaan lopen een verhoogd risico op maligniteiten. Zowel benigne als maligne neoplasma's, inclusief EBV-geassocieerde lymfoproliferatieve afwijkingen, huidmaligniteiten en Kaposi-saroom, zijn in verband met tacrolimustherapie gemeld.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

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

Immuunsysteemaandoeningen

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

Endocriene aandoeningen

Zelden: hirsutisme

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: diabetes mellitus, hyperglykemie, hyperkaliëmie

Vaak: metabole acidosis, andere stoornissen in de elektrolythuishouding, hyponatriëmie, hypervolemie, hyperurikemie, hypomagnesiëmie, hypokaliëmie, hypocalciëmie, verminderde eetlust, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, hypertriglyceridemie, hypofosfatemie

Soms: dehydratie, hypoglykemie, hypoproteïnemie, hyperfosfatemie

Psychische stoornissen

Zeer vaak: slapeloosheid

Vaak: verwardheid en desoriëntatie, depressie, symptomen van angst, hallucinaties, psychische stoornissen, depressieve gevoelens, stemmingsafwijkingen en stemmingswisselingen, nachtmerries

Soms: psychotische stoornis

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn, tremor

Vaak: zenuwstelselaandoeningen, convulsies, verminderd bewustzijn, perifere neuropathie, duizeligheid, sensibiliteit- en gevoelsstoornissen, verminderd vermogen tot schrijven

Soms: encefalopathie, hersenbloedingen en beroertes, coma, spraak- en taalstoornissen, verlamming en parese, amnesie

Zelden: hypertonie

Zeer zelden: myasthenie

Niet bekend: posterieure-reversibele-encefalopathiesyndroom (PRES)

Oogaandoeningen

Vaak: oogaandoeningen, wazig zien, fotofobie

Soms: cataract

Zelden: blindheid

Niet bekend: opticusneuropathie

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vaak: oorsuizen

Soms: gehoorverlies

Zelden: neurosensorisch gehoorverlies

Zeer zelden: doofheid

Hartaandoeningen

Vaak: ischemische coronaire arterie aandoeningen, tachycardie

Soms: hartfalen, ventriculaire aritmie en hartstilstand, supraventriculaire aritmie, cardiomyopathie, ventriculaire hypertrofie, hartkloppingen

Zelden: pericardiale effusie

Zeer zelden: *torsades de pointes*

Bloedvataandoeningen

Zeer vaak: hypertensie

Vaak: trombo-embolische en ischemische voorvallen, vasculair hypotensieve aandoeningen, bloedingen, perifere vasculaire aandoeningen

Soms: diep veneuze trombose in het been, shock, infarct

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

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

Maagdarmselselaandoeningen

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

Lever- en galaandoeningen

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

Huid- en onderhuidaandoeningen

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

Skeletspierstelsel- en 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 uteriene bloedingen
-------	--

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

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

Onderzoeken

Zeer vaak:	abnormale resultaten leverfunctie test
Vaak:	verhoogd alkalische fosfatase in het bloed, gewichtstoename
Soms:	verhoogd amylase, abnormaal ECG, abnormale pols- en hartslagonderzoeken, gewichtsafname, verhoogd lactaatdehydrogenase in het bloed

Zeer zelden: abnormaal echocardiogram, elektrocardiogram QT verlengd

Letsel, intoxicaties en verrichtingencomplicaties

Vaak: primaire transplantaatdysfunctie

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

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 werkzaamheid en veiligheid van tweemaal daags toegediende Prograft capsules bij primaire-orgaantransplantatie

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

Longtransplantatie

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

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

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

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

Pancreastransplantatie

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

Darmtransplantatie

Gepubliceerde klinische ervaring met primair gebruik van orale Prograft bij darmtransplantatie van een enkel onderzoekscentrum toont de overlevingskansen bij 155 patiënten (65 enkel darmtransplantatie, 75 lever en darm en 25 multi-orgaan) van 75% na 1 jaar, 54% na 5 jaar en 42% na 10 jaar bij behandeling met tacrolimus en prednison. In de beginjaren bedroeg de orale dosis tacrolimus 0,3 mg/kg/dag. Er was, met het toenemen van de ervaring gedurende 11 jaar een continue verbetering van het resultaat zichtbaar. Een aantal innovaties, zoals technieken voor vroegtijdige opsporing van Epstein-Barr virus (EBV) en CMV-infecties, beenmergstimulatie, het gebruik van de interleukine-2 antagonist daclizumab, lagere aanvangsdosis tacrolimus met als doel dalspiegels van 10 tot 15 ng/ml en recentelijk transplantaatbestraling, werden geacht te hebben bijgedragen aan verbeterde resultaten in deze indicatie in de loop van de tijd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Bij de mens is aangetoond dat tacrolimus door het gehele maagdarmkanaal kan worden geabsorbeerd. De beschikbare tacrolimus wordt meestal snel geabsorbeerd. Advagraf is een formulering van tacrolimus met verlengde afgifte, hetgeen resulteert in een verlengd absorptieprofiel, met een gemiddelde tijd tot maximale bloedconcentratie (C_{max}) van circa 2 uur (t_{max}).

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

bij toediening na een maaltijd. Zowel de snelheid als de mate van absorptie van Advagraf was verlaagd bij toediening met voedsel.

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

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

Distributie

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

In de systemische circulatie is tacrolimus in hoge mate aan 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 volbloed-concentraties circa 47,6 l.

Metabolisme

Tacrolimus wordt extensief gemetaboliseerd in de lever, primair door cytochroom P450-3A4 (CYP3A4) en het cytochroom P450-3A5 (CYP3A5). Tacrolimus wordt tevens aanzienlijk gemetaboliseerd in de darmwand. Er zijn meerdere metabolieten aangetoond. Van slechts één van deze is *in vitro* immunosuppressieve activiteit gelijk aan die van tacrolimus aangetoond. De overige metabolieten hebben slechts zwakke immunosuppressieve activiteit. Slechts één van de inactieve metabolieten is in de systemische circulatie in lage concentraties aanwezig. Hierdoor dragen de metabolieten niet bij aan de farmacologische activiteit van tacrolimus.

Excretie

Tacrolimus is een stof met langzame klaring. In gezonde vrijwilligers bedraagt de totale lichaamsklaring, gebaseerd op volbloedconcentraties, circa 2,25 l/uur. Bij volwassen lever-, nier- en harttransplantatiepatiënten worden waarden van resp. 4,1 l/uur, 6,7 l/uur en 3,9 l/uur gevonden. Bij 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 corticosteroïden geïnduceerd verhoogd metabolisme kunnen verantwoordelijk zijn voor de hogere klaring in de fase na de transplantatie.

De halfwaardetijd van tacrolimus is lang en variabel. Bij gezonde vrijwilligers was de gemiddelde halfwaardetijd ongeveer 43 uur.

Na intraveneuze en orale toediening van 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. 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 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

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, spuit en andere apparatuur die worden gebruikt bij het prepareren van een suspensie met de inhoud van de Advagraf capsule mogen geen PVC bevatten.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na opening van de aluminium verpakking: 1 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Advagraf 0,5 mg capsules met verlengde afgifte, hard

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

Advagraf 1 mg capsules met verlengde afgifte, hard

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

Advagraf 3 mg capsules met verlengde afgifte, hard

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

Advagraf 5 mg capsules met verlengde afgifte, hard

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

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Op basis van immunosuppressieve effecten van tacrolimus dient inhalatie of direct contact met de huid of slijmvlies van de formuleringen voor injectie, poeder of granulaat in tacrolimusproducten tijdens de voorbereiding te worden vermeden. Als dergelijk contact optreedt, was dan de huid en spoel het betreffende oog of beide ogen.

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

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

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

Advagraf 0,5 mg capsules met verlengde afgifte, hard

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

Advagraf 1 mg capsules met verlengde afgifte, hard

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

Advagraf 3 mg capsules met verlengde afgifte, hard

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

EU/1/07/387/023

Advagraf 5 mg capsules met verlengde afgifte, hard

EU/1/07/387/007

EU/1/07/387/008

EU/1/07/387/010

EU/1/07/387/024

EU/1/07/387/025

EU/1/07/387/026

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 april 2007

Datum van laatste verlenging: 13 april 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Astellas Ireland Co. Ltd
Killorglin
Co. Kerry, V93FC86
Ierland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS Advagraf 0,5 mg capsules met verlengde afgifte, hard****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Advagraf 0,5 mg capsules met verlengde afgifte, hard
Tacrolimus

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 0,5 mg tacrolimus (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat eveneens lactose en sporen van sojalecithine. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 capsules met verlengde afgifte, hard
30x1 capsules met verlengde afgifte, hard
50 capsules met verlengde afgifte, hard
50x1 capsules met verlengde afgifte, hard
100 capsules met verlengde afgifte, hard
100x1 capsules met verlengde afgifte, hard

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Eenmaal daags.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Slik het droogmiddel niet in.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
Gebruik alle capsules binnen 1 jaar na opening van de aluminium verpakking en vóór de uiterste gebruiksdatum.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/07/387/001 30 capsules
EU/1/07/387/002 50 capsules
EU/1/07/387/009 100 capsules
EU/1/07/387/014 30×1 capsules
EU/1/07/387/015 50×1 capsules
EU/1/07/387/016 100×1 capsules

13. PARTIJNUMMER

Partij:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Advagraf 0,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING Advagraf 0,5 mg capsules met verlengde afgifte, hard

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Advagraf 0,5 mg capsules met verlengde afgifte, hard
Tacrolimus

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Astellas Pharma Europe B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Partij:

5. OVERIGE

Eenmaal daags.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ALUMINIUM VERPAKKING Advagraf 0,5 mg capsules met verlengde afgifte, hard (aluminium verpakking met 30, 50, 100 capsules)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Advagraf 0,5 mg capsules met verlengde afgifte, hard
Tacrolimus
Oraal gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
Gebruik alle capsules binnen 1 jaar na opening van de aluminium verpakking en vóór de uiterste gebruiksdatum.

4. PARTIJNUMMER

Partij:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

30 capsules met verlengde afgifte, hard
30x1 capsules met verlengde afgifte, hard
50 capsules met verlengde afgifte, hard
50x1 capsules met verlengde afgifte, hard
100 capsules met verlengde afgifte, hard
100x1 capsules met verlengde afgifte, hard

6. OVERIGE

Astellas Pharma Europe B.V.

Eenmaal daags.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS Advagraf 1 mg capsules met verlengde afgifte, hard****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Advagraf 1 mg capsules met verlengde afgifte, hard
Tacrolimus

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 1 mg tacrolimus (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat eveneens lactose en sporen van sojalecithine. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 capsules met verlengde afgifte, hard
30x1 capsules met verlengde afgifte, hard
50 capsules met verlengde afgifte, hard
50x1 capsules met verlengde afgifte, hard
60 capsules met verlengde afgifte, hard
60x1 capsules met verlengde afgifte, hard
100 capsules met verlengde afgifte, hard
100x1 capsules met verlengde afgifte, hard

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Eenmaal daags.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Slik het droogmiddel niet in.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
Gebruik alle capsules binnen 1 jaar na opening van de aluminium verpakking en vóór de uiterste gebruiksdatum.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/07/387/003 30 capsules
EU/1/07/387/004 50 capsules
EU/1/07/387/005 60 capsules
EU/1/07/387/006 100 capsules
EU/1/07/387/017 30×1 capsules
EU/1/07/387/018 50×1 capsules
EU/1/07/387/019 60×1 capsules
EU/1/07/387/020 100×1 capsules

13. PARTIJNUMMER

Partij:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Advagraf 1 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:

NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING Advagraf 1 mg capsules met verlengde afgifte, hard

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Advagraf 1 mg capsules met verlengde afgifte, hard
Tacrolimus

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Astellas Pharma Europe B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Partij:

5. OVERIGE

Eenmaal daags.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ALUMINIUM VERPAKKING Advagraf 1 mg capsules met verlengde afgifte, hard (aluminium verpakking met 30, 50, 60, 100 capsules)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Advagraf 1 mg capsules met verlengde afgifte, hard
Tacrolimus
Oraal gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
Gebruik alle capsules binnen 1 jaar na opening van de aluminium verpakking en vóór de uiterste gebruiksdatum.

4. PARTIJNUMMER

Partij:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

30 capsules met verlengde afgifte, hard
30x1 capsules met verlengde afgifte, hard
50 capsules met verlengde afgifte, hard
50x1 capsules met verlengde afgifte, hard
60 capsules met verlengde afgifte, hard
60x1 capsules met verlengde afgifte, hard
100 capsules met verlengde afgifte, hard
100x1 capsules met verlengde afgifte, hard

6. OVERIGE

Astellas Pharma Europe B.V.

Eenmaal daags.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS Advagraf 3 mg capsules met verlengde afgifte, hard****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Advagraf 3 mg capsules met verlengde afgifte, hard
Tacrolimus

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN

Elke capsule bevat 3 mg tacrolimus (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat eveneens lactose en sporen van sojalecithine. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 capsules met verlengde afgifte, hard
30x1 capsules met verlengde afgifte, hard
50 capsules met verlengde afgifte, hard
50x1 capsules met verlengde afgifte, hard
100 capsules met verlengde afgifte, hard
100x1 capsules met verlengde afgifte, hard

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Eenmaal daags.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Slik het droogmiddel niet in.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
Gebruik alle capsules binnen 1 jaar na opening van de aluminium verpakking en vóór de uiterste gebruiksdatum.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/07/387/011 30 capsules
EU/1/07/387/012 50 capsules
EU/1/07/387/013 100 capsules
EU/1/07/387/021 30×1 capsules
EU/1/07/387/022 50×1 capsules
EU/1/07/387/023 100×1 capsules

13. PARTIJNUMMER

Partij:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Advagraf 3 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING Advagraf 3 mg capsules met verlengde afgifte, hard

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Advagraf 3 mg capsules met verlengde afgifte, hard
Tacrolimus

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Astellas Pharma Europe B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Partij:

5. OVERIGE

Eenmaal daags.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ALUMINIUM VERPAKKING Advagraf 3 mg capsules met verlengde afgifte, hard (aluminium verpakking met 30, 50, 100 capsules)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Advagraf 3 mg capsules met verlengde afgifte, hard
Tacrolimus
Oraal gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
Gebruik alle capsules binnen 1 jaar na opening van de aluminium verpakking en vóór de uiterste gebruiksdatum.

4. PARTIJNUMMER

Partij:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

30 capsules met verlengde afgifte, hard
30x1 capsules met verlengde afgifte, hard
50 capsules met verlengde afgifte, hard
50x1 capsules met verlengde afgifte, hard
100 capsules met verlengde afgifte, hard
100x1 capsules met verlengde afgifte, hard

6. OVERIGE

Astellas Pharma Europe B.V.

Eenmaal daags.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS Advagraf 5 mg capsules met verlengde afgifte, hard****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Advagraf 5 mg capsules met verlengde afgifte, hard
Tacrolimus

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 5 mg tacrolimus (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat eveneens lactose en sporen van sojalecithine. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 capsules met verlengde afgifte, hard
30x1 capsules met verlengde afgifte, hard
50 capsules met verlengde afgifte, hard
50x1 capsules met verlengde afgifte, hard
100 capsules met verlengde afgifte, hard
100x1 capsules met verlengde afgifte, hard

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Eenmaal daags.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Slik het droogmiddel niet in.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
Gebruik alle capsules binnen 1 jaar na opening van de aluminium verpakking en vóór de uiterste gebruiksdatum.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

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

EU/1/07/387/007 30 capsules
EU/1/07/387/008 50 capsules
EU/1/07/387/010 100 capsules
EU/1/07/387/024 30×1 capsules
EU/1/07/387/025 50×1 capsules
EU/1/07/387/026 100×1 capsules

13. PARTIJNUMMER

Partij:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Advagraf 5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING Advagraf 5 mg capsules met verlengde afgifte, hard

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Advagraf 5 mg capsules met verlengde afgifte, hard
Tacrolimus

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Astellas Pharma Europe B.V.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Partij:

5. OVERIGE

Eenmaal daags.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ALUMINIUM VERPAKKING Advagraf 5 mg capsules met verlengde afgifte, hard (aluminium verpakking met 30, 50, 100 capsules)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Advagraf 5 mg capsules met verlengde afgifte, hard
Tacrolimus
Oraal gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:
Gebruik alle capsules binnen 1 jaar na opening van de aluminium verpakking en vóór de uiterste gebruiksdatum.

4. PARTIJNUMMER

Partij:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

30 capsules met verlengde afgifte, hard
30x1 capsules met verlengde afgifte, hard
50 capsules met verlengde afgifte, hard
50x1 capsules met verlengde afgifte, hard
100 capsules met verlengde afgifte, hard
100x1 capsules met verlengde afgifte, hard

6. OVERIGE

Astellas Pharma Europe B.V.

Eenmaal daags.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

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

Tacrolimus

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Advagraf en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Advagraf en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Advagraf bevat als werkzame stof tacrolimus. Het is een immunosuppressivum. Na een transplantatie (lever, nier) zal het afweersysteem van uw lichaam proberen het nieuwe orgaan af te stoten. Advagraf wordt gebruikt om deze afweerreactie van uw lichaam te beïnvloeden zodat het nieuwe, getransplanteerde orgaan door uw lichaam kan worden geaccepteerd.

Advagraf kan ook voorgeschreven worden voor alle opgang zijnde afstotingen van uw getransplanteerde lever, nier, hart of ander orgaan wanneer een eerdere behandeling de afweerreactie van uw lichaam niet voldoende kon onderdrukken.

Advagraf wordt gebruikt bij volwassenen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor sirolimus of een macrolide-antibioticum (bijv. erytromycine, claritromycine, josamycine).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Prograft en Advagraf bevatten beide de werkzame stof tacrolimus. Alleen wordt Advagraf eenmaal daags ingenomen, terwijl Prograft tweemaal daags wordt ingenomen. Dit is vanwege het feit dat Advagraf capsules voor een verlengde afgifte (meer langzame afgifte gedurende een langere periode) van tacrolimus zorgen. Advagraf en Prograft zijn onderling niet uitwisselbaar.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- als u een van de medicijnen genoemd onder “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?” gebruikt
- als u problemen met uw lever heeft of heeft gehad
- als u langer dan één dag diarree heeft gehad

- als u ernstige buikpijn heeft die wel of niet gepaard gaat met andere symptomen, zoals koude rillingen, koorts, misselijkheid of braken
- als u een verandering van de elektrische activiteit van uw hart heeft die “QT-verlenging” wordt genoemd
- als u schade heeft of heeft gehad aan de kleinste bloedvaten, bekend als trombotische microangiopathie/thrombotische trombocytopenische purpura/hemolytisch uremisch syndroom. Vertel het uw arts als u koorts, blauwe plekken onder de huid (die kunnen verschijnen als rode puntjes), onverklaarbare vermoeidheid, verwardheid, vergeling van de huid of ogen, verminderde urineproductie, gezichtsverlies en toevallen krijgt (zie rubriek 4). Wanneer tacrolimus samen met sirolimus of everolimus wordt ingenomen, kan het risico op het ontwikkelen van deze symptomen vergroten.

Vermijd het gebruik van kruidenpreparaten, bijv. sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) of andere kruidenproducten, omdat dit invloed kan hebben op de werkzaamheid en de dosering van Advagraf die u moet krijgen. Neem bij twijfel contact op met uw arts voordat u kruidenproducten of -preparaten gebruikt.

Uw arts moet mogelijk uw dosering van Advagraf aanpassen.

Houd regelmatig contact met uw arts. Op gezette tijden zal uw arts bloed-, urine-, hart- en oogonderzoeken uitvoeren om de geschikte dosis Advagraf te bepalen.

U moet de blootstelling aan zon en UV (ultraviolette) straling beperken wanneer u Advagraf gebruikt. Immunosuppressieve therapie kan namelijk het risico op huidkanker vergroten. Draag voldoende beschermende kleding en gebruik een zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor.

Voorzorgsmaatregelen voor gebruik:

Direct contact met een lichaamsdeel, zoals uw huid of ogen, of het inademen van de oplossing voor injectie, poeder of granulaat in tacrolimusproducten tijdens de voorbereiding moet worden vermeden. Als dergelijk contact optreedt, was dan de huid en spoel de ogen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Advagraf wordt niet aangeraden voor kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Advagraf nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen en kruidenpreparaten.

Het wordt afgeraden Advagraf in combinatie met ciclosporine (een ander geneesmiddel dat gebruikt wordt voor de preventie van transplantatafstoting van organen) in te nemen.

Als u naar een andere arts moet gaan dan uw transplantatiespecialist, vertel de arts dan dat u tacrolimus inneemt. Uw arts moet mogelijk met uw transplantatiespecialist overleggen als u een ander geneesmiddel moet gebruiken dat uw bloedspiegel van tacrolimus kan verhogen of verlagen.

Bloedspiegels van Advagraf kunnen beïnvloed worden door andere medicijnen en bloedspiegels van andere medicijnen kunnen beïnvloed worden door inname van Advagraf. Hierdoor is mogelijk een onderbreking van de behandeling, een dosisverhoging of een dosisverlaging van Advagraf noodzakelijk.

Bij een aantal patiënten zijn de bloedspiegels van tacrolimus verhoogd bij het innemen van andere geneesmiddelen. Dit kan ernstige bijwerkingen tot gevolg hebben, zoals nierproblemen, problemen met het zenuwstelsel en hartritmestoornissen (zie rubriek 4).

Zeer snel na de start van het gebruik van een ander geneesmiddel kan een effect optreden op de Advagraf-bloedspiegels. Daarom is regelmatige controle van uw Advagraf-bloedconcentratie nodig

binnen de eerste dagen na de start van een ander geneesmiddel en regelmatig zolang de behandeling met het andere geneesmiddel voortduurt. Een aantal andere geneesmiddelen kan de bloedspiegels van tacrolimus verlagen en mogelijk het risico op transplantaatafstoting verhogen. In het bijzonder moet u uw arts op de hoogte stellen als u een van de volgende medicijnen gebruikt of kort geleden gebruikt heeft:

- antischimmelmiddelen en antibiotica, met name de zogenaamde macrolide antibiotica gebruikt voor de behandeling van infecties zoals ketoconazol, fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, clotrimazol, isavuconazol, miconazol, caspofungine, telitromycine, erytromycine, claritromycine, josamycine, azitromycine, rifampicine, rifabutine, isoniazide en flucloxacilline
- letermovir, gebruikt om ziekte veroorzaakt door CMV (humaan cytomegalovirus) te voorkomen
- hiv-proteaseremmers (zoals ritonavir, nelfinavir, saquinavir), het booster-geneesmiddel cobicistat en combinatietabletten of andere niet-nucleoside reversetranscriptase-hiv-remmers (efavirenz, etravirine, nevirapine), gebruikt voor de behandeling van een hiv-infectie
- HCV-proteaseremmers (zoals telaprevir, boceprevir, de combinatie ombitasvir/paritaprevir/ritonavir met of zonder dasabuvir, elbasvir/grazoprevir en glecaprevir/pibrentasvir) gebruikt voor de behandeling van een hepatitis C-infectie
- nilotinib en imatinib, idelalisib, ceritinib, crizotinib, apalutamide, enzalutamide of mitotaan (gebruikt voor de behandeling van bepaalde vormen van kanker)
- mycofenolzuur, gebruikt voor het onderdrukken van het immuunsysteem om zo transplantaatafstoting te voorkomen
- geneesmiddelen gebruikt voor de behandeling van maagzweren en zuur-reflux (bijv. omeprazol, lansoprazol of cimetidine)
- anti-emetica, gebruikt voor de behandeling van misselijkheid en braken (bijv. metoclopramide)
- cisapride of het zuurbindende magnesium-aluminium-hydroxide, gebruikt om brandend maagzuur te behandelen
- de anticonceptiepil of andere hormoonbehandelingen met ethinylestradiol, hormoonbehandelingen met danazol
- geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk of hartproblemen (bijv. nifedipine, nicardipine, diltiazem en verapamil)
- antiaritmica (amiodaron) die worden gebruikt om hartritmestoornissen onder controle te houden
- geneesmiddelen bekend als 'statines' voor de behandeling van verhoogd cholesterol en triglyceriden
- carbamazepine, fenytoïne en fenobarbital, middelen tegen epilepsie
- metamizol, gebruikt om pijn en koorts te behandelen
- de corticosteroïden prednisolon en methylprednisolon, welke behoren tot de klasse van de corticosteroïden ter behandeling van ontsteking of ter onderdrukking van het immuunsysteem (bijv. in orgaanafstoting)
- nefazodon, een middel tegen depressies
- kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) of extracten van *Schisandra sphenanthera* bevatten.
- cannabidiol (onder andere voor de behandeling van epileptische aanvallen)

Vertel het uw arts als u wordt behandeld voor hepatitis C. De behandeling met geneesmiddelen voor hepatitis C kan uw leverfunctie veranderen en de bloedspiegels van tacrolimus beïnvloeden. De bloedspiegels van tacrolimus kunnen af- of toenemen, afhankelijk van de voorgeschreven geneesmiddelen voor hepatitis C. Het kan nodig zijn dat uw arts de bloedspiegels van tacrolimus goed controleert en de nodige aanpassingen aanbrengt in de Advagraf-dosering nadat u bent begonnen met de behandeling voor hepatitis C.

Uw arts moet ook weten of u ibuprofen (ter behandeling van koorts, ontsteking en pijn), antibiotica (cotrimoxazol, vancomycine of aminoglycoside-antibiotica, zoals gentamicine), amfotericine B (ter behandeling van schimmelinfecties) of antivirale middelen (ter behandeling van virale infecties, bijvoorbeeld aciclovir, ganciclovir, cidofovir, foscarnet) gebruikt. Gebruik van deze middelen kan aandoeningen van nieren en zenuwstelsel verergeren indien ze samen met Advagraf worden ingenomen.

Vertel het uw arts als u sirolimus of everolimus gebruikt. Wanneer tacrolimus samen met sirolimus of everolimus wordt gebruikt, kan het risico op het ontwikkelen van trombotische microangiopathie, trombotische trombocytopenische purpura en hemolytisch uremisch syndroom vergroten (zie rubriek 4).

Uw arts moet ook weten indien u kaliumsupplementen of bepaalde diuretica (plaspillen) ter behandeling van hartfalen, hoge bloeddruk en nierfalen (zoals amiloride, triamteren, of spironolacton) of de antibiotica trimethoprim of cotrimoxazol die het kaliumgehalte in uw bloed kunnen verhogen, niet-steroïde ontstekingsremmende pijnstillers ter behandeling van koorts, ontsteking en pijn (NSAID's, bijv. ibuprofen), antistollingsmiddelen (bloedverdunners), of orale geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes gebruikt wanneer u Advagraf gebruikt.

Indien u vaccinaties nodig heeft, informeer dan vooraf uw arts hierover.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Grapefruit en grapefruitsap mogen niet tegelijk met Advagraf worden gebruikt, aangezien dit de bloedspiegels kan beïnvloeden.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Eén onderzoek heeft de uitkomst onderzocht van zwangerschap bij vrouwen die met tacrolimus waren behandeld en vrouwen die met andere immunosuppressiva werden behandeld. Hoewel er in dit onderzoek onvoldoende bewijs was om conclusies te kunnen trekken, werd er een hoger aantal miskramen gemeld onder lever- en niertransplantatiepatiënten die behandeld waren met tacrolimus. En onder niertransplantatiepatiënten werd een hoger aantal gevallen gemeld van aanhoudende hoge bloeddruk in verband gebracht met eiwitverlies in de urine dat zich tijdens de zwangerschap of de kraamtijd ontwikkelt (een aandoening die pre-eclampsie heet). Er is geen verhoogd risico gevonden op ernstige aangeboren afwijkingen in verband met het gebruik van Advagraf. Advagraf komt in de moedermelk. Daarom dient u geen borstvoeding te geven als u Advagraf gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Rijd niet en gebruik geen gereedschap of machines indien u zich duizelig of slaperig voelt, of problemen heeft met helder zien nadat u Advagraf heeft gebruikt. Deze effecten worden vaker waargenomen als u ook alcohol drinkt.

Advagraf bevat lactose, natrium en lecithine (soja)

Advagraf bevat lactose (melksuiker). Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

De inkt die wordt gebruikt op de Advagraf capsules bevat sojalecithine. Wanneer u allergisch bent voor pinda's of soja, bespreek dan met uw arts of u dit medicijn kunt gebruiken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Dit middel mag alleen worden voorgeschreven door artsen met ervaring in de behandeling van transplantatiepatiënten.

Zorg ervoor dat u altijd hetzelfde tacrolimus geneesmiddel krijgt elke keer wanneer u uw recept afhaalt, tenzij met goedkeuring van uw transplantatiespecialist uw geneesmiddel veranderd is. Dit geneesmiddel dient één keer per dag te worden ingenomen. Als dit geneesmiddel er anders uit ziet dan u gewend bent of als de doseringsaanwijzingen veranderd zijn, neem dan zo spoedig mogelijk contact op met uw arts of apotheker om er zeker van te zijn dat u het juiste geneesmiddel heeft.

De beginndosis ter voorkoming van afstoting van uw getransplanteerde orgaan zal worden vastgesteld door uw arts en gerelateerd zijn aan uw lichaamsgewicht. De eerste dosis direct na de transplantatie zal gewoonlijk in de orde van grootte van

0,10 – 0,30 mg per kg lichaamsgewicht per dag

zijn, afhankelijk van het getransplanteerde orgaan. Dezelfde dosering mag gebruikt worden bij de behandeling van transplantaatafstoting.

Uw dosis hangt af van uw algemene gesteldheid en van welke andere immunosuppressieve geneesmiddelen u gebruikt. Na het begin van uw behandeling met Advagraf zullen er door uw arts regelmatig bloedmonsters afgenomen worden om de juiste dosis vast te stellen. Nadien zullen regelmatig bloedtesten bij u gedaan worden om de juiste dosis te vinden en deze van tijd tot tijd aan te passen. Gewoonlijk zal uw arts de dosis van Advagraf verlagen als uw toestand is gestabiliseerd. Uw dokter zal u exact vertellen hoeveel Advagraf capsules u moet innemen.

Advagraf moet u elke dag innemen net zo lang als u immunosuppressieve therapie nodig heeft om te voorkomen dat uw getransplanteerde orgaan wordt afgestoten. U moet regelmatig contact hebben met uw arts.

Advagraf wordt eenmaal daags in de ochtend oraal ingenomen. Neem Advagraf op een lege maag of 2 tot 3 uur na een maaltijd in. Wacht ten minste 1 uur met de volgende maaltijd. Neem de capsule direct na uitname uit de blister in. De capsules moeten in **hun geheel** doorgeslikt worden met een glas water. Slik niet het zakje met vochtabsorberend materiaal uit de verpakking in.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel capsules inneemt, neem dan direct contact op met uw arts of met de spoedeisende hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u 's ochtends bent vergeten uw Advagraf capsules in te nemen, dient u deze zo snel mogelijk alsnog op dezelfde dag in te nemen. Neem de volgende ochtend geen dubbele dosis in.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Het stoppen van de behandeling met Advagraf kan het risico op afstoting van uw getransplanteerde orgaan vergroten. Stop niet met de behandeling tenzij uw arts u dat mededeelt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Advagraf vermindert het afweermechanisme van het lichaam (het immuunsysteem) zodat het niet zo goed als gewoonlijk infecties kan bestrijden. Indien u Advagraf gebruikt kunt u daarom meer vatbaar zijn dan gewoonlijk voor infecties.

Sommige infecties kunnen ernstig of dodelijk zijn en kunnen infecties omvatten die worden veroorzaakt door bacteriën, virussen, schimmels, parasieten of andere infecties.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u tekenen van een infectie krijgt, zoals:

- Koorts, hoesten, keelpijn, zich zwak of algemeen onwel voelen
- Geheugenverlies, problemen met denken, problemen met lopen of verlies van gezichtsvermogen; deze kunnen het gevolg zijn van een zeer zeldzame, ernstige herseninfectie, die dodelijk kan zijn (progressieve multifocale leuko-encefalopathie of PML)

Ernstige effecten kunnen optreden, met inbegrip van allergische en anafylactische reacties. Goedaardige en kwaadaardige gezwellen zijn waargenomen na behandeling met Advagraf.

Vertel het uw arts direct als u (vermoedt dat u) een van de volgende ernstige bijwerkingen heeft:

Ernstige bijwerkingen die vaak voorkomen (kunnen voorkomen bij 1 op de 10 gebruikers):

- Maagdarmp perforatie: sterke buikpijn al dan niet gepaard gaande met andere symptomen, zoals koude rillingen, koorts, misselijkheid of braken.
- Onvoldoende werking van uw getransplanteerde orgaan.
- Wazig zien.

Ernstige bijwerkingen die soms voorkomen (kunnen voorkomen bij 1 op de 100 gebruikers):

- Trombotische microangiopathie (schade aan de kleinste bloedvaten), waaronder hemolytisch uremisch syndroom, een aandoening met de volgende symptomen: lage of geen urineproductie (acuut nierfalen), extreme vermoeidheid, gele verkleuring van de huid of de ogen (geelzucht) en abnormale blauwe plekken of bloedingen en tekenen van infectie.

Ernstige bijwerkingen die zelden voorkomen (kunnen voorkomen bij 1 op de 1.000 gebruikers):

- Trombotische trombocytopenische purpura: een aandoening met schade aan de kleinste bloedvaten en gekenmerkt door koorts en blauwe plekken onder de huid, die eruit kunnen zien als kleine rode puntjes met of zonder onverklaarbare extreme vermoeidheid, verwardheid, gele verkleuring van de huid of de ogen (geelzucht), met symptomen van acuut nierfalen (lage of geen urineproductie), zichtverlies en toevallen.
- Toxische epidermale necrolyse: erosie en blaarvorming van de huid of slijmvliezen, rode gezwollen huid die kan loslaten op grote delen van het lichaam.
- Blindheid.

Ernstige bijwerkingen die zeer zelden voorkomen (kunnen voorkomen bij 1 op de 10.000 gebruikers):

- Stevens-Johnson-syndroom: onverklaarbare wijdverspreide pijn op de huid, zwellingen in het gezicht, ernstige aandoening met blaarvorming van de huid, mond, ogen en geslachtsdelen, netelroos, zwelling van de tong, rode of paarse huiduitslag die zich verspreidt, vervelling van de huid.
- *Torsades de pointes*: verandering in de hartfrequentie die wel of niet gepaard kan gaan met symptomen, zoals pijn op de borst (angina pectoris), flauwvallen, draaiduizeligheid of misselijkheid, hartkloppingen (het voelen van de hartslag) en moeite met ademen.

Ernstige bijwerkingen – frequentie niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Opportunistische infecties (bacteriële, schimmel, virale en protozoaire): langdurige diarree, koorts en keelpijn.
- Goedaardige en kwaadaardige tumoren zijn gemeld na behandeling als gevolg van immunosuppressie, waaronder kwaadaardige vormen van huidkanker en een zeldzaam type kanker genaamd Kaposi-sarcoom, waarbij zich huidafwijkingen kunnen voordoen. Verschijnselen zijn onder andere huidveranderingen, zoals nieuwe of veranderende verkleuring, afwijkingen of knobbels.
- Gevallen van een zeer ernstige vermindering van het aantal rode bloedcellen (erytoblastopenie of *pure red-cell aplasia [PRCA]*), verminderd aantal rode bloedcellen als gevolg van abnormale afbraak gepaard gaande met vermoeidheid (hemolytische anemie) en een afname in het type witte bloedcellen dat infecties bestrijdt gepaard gaande met koorts (febriele neutropenie) zijn gemeld. Het is niet bekend hoe vaak deze bijwerkingen precies optreden. U heeft misschien geen symptomen of u kunt, afhankelijk van de ernst van de aandoening, vermoeidheid, nergens zin in hebben en minder emoties hebben (apathie), abnormale bleekheid van de huid, kortademigheid, duizeligheid, hoofdpijn, pijn op de borst en koude handen en voeten hebben.
- Gevallen van een ernstige vermindering van het aantal witte bloedcellen gepaard gaande met zweren in de mond, koorts en infecties (agranulocytose). U heeft misschien geen symptomen of u kunt plotseling koorts, rillingen en keelpijn hebben.

- Allergische en anafylactische reacties met de volgende symptomen: een plotselinge jeukende huiduitslag (netelroos), zwelling van de handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel (die het slikken of ademen kunnen bemoeilijken) en het gevoel dat u gaat flauwvallen.
- Posterieure-reversibele-encefalopathiesyndroom (PRES): hoofdpijn, verwardheid, stemmingswisselingen, toevallen en vermindering van uw gezichtsvermogen. Dit kunnen tekenen zijn van een aandoening die bekend is als posterieure-reversibele-encefalopathiesyndroom, die is waargenomen bij een aantal patiënten die werden behandeld met tacrolimus.
- Opticusneuropathie (afwijking van de oogzenuw): problemen met uw zicht, zoals wazig zien, veranderingen in kleurwaarneming, moeite met het zien van details of beperking van uw gezichtsveld.

De volgende bijwerkingen kunnen ook optreden na het gebruik van Advagraf en kunnen ernstig zijn:

Bijwerkingen die zeer vaak voorkomen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Verhoogde bloedsuikerspiegel, diabetes mellitus, verhoogde kaliumconcentraties in het bloed.
- Slaapproblemen.
- Trillen, hoofdpijn.
- Verhoogde bloeddruk.
- Abnormale resultaten leverfunctietesten.
- Diarree, misselijkheid.
- Nierproblemen.

Bijwerkingen die vaak voorkomen (kunnen voorkomen bij 1 op de 10 gebruikers):

- Vermindering van het aantal bloedcellen (bloedplaatjes, rode of witte bloedcellen), verhoging van het aantal witte bloedcellen, veranderingen in het aantal rode bloedcellen (welke gezien worden in bloedonderzoek).
- Verlaagde concentraties magnesium, fosfaat, kalium, calcium of natrium in het bloed, vochtretentie, verhoogde concentraties urinezuur of lipiden in het bloed, verminderde eetlust, verhoogde zuurgraad van het bloed, andere veranderingen in de elektrolyten (welke gezien worden in bloedonderzoek).
- Angstsymptomen, verwardheid en desoriëntatie, depressie, stemmingswisselingen, nachtmerries, hallucinaties, psychische stoornissen.
- Toevallen, verminderd bewustzijn, tintelen en een dof (soms pijnlijk) gevoel in handen en voeten, duizeligheid, verminderd vermogen tot schrijven, aandoeningen van het zenuwstelsel.
- Toegenomen gevoeligheid voor licht, oogaandoeningen.
- Oorsuizen.
- Verminderde bloedstroom in de hartvaten, snellere hartslag.
- Bloedingen, gedeeltelijke of volledige afsluiting van bloedvaten, verlaagde bloeddruk.
- Kortademigheid, veranderingen in het longweefsel, vochtophoping rond de long, keelontsteking, hoesten, griepachtige verschijnselen.
- Ontstekingen of zweren, die buikpijn of diarree veroorzaken, maagbloeding, ontsteking of zweren in de mond, vochtophoping in de buik, braken, buikpijn, slechte spijsvertering, verstopping, winderigheid, opgeblazen gevoel, zachte ontlasting, maagproblemen.
- Galkanaalafwijkingen, het geel worden van de huid door leverproblemen, leverweefselschade en ontsteking van de lever.
- Jeuk, uitslag, haarverlies, acne, toegenomen zweten.
- Pijn in gewrichten, ledematen, rug en voeten, spierspasmen.
- Onvoldoende functioneren van de nier, verminderde urineproductie, verminderd of pijnlijk plassen.
- Algehele zwakte, koorts, vochtophoping in het lichaam, pijn en ongemak, toename van het enzym alkalische fosfatase in het bloed, gewichtstoename, het gevoel dat de lichaamstemperatuur ontregeld is.

Bijwerkingen die soms voorkomen (kunnen voorkomen bij 1 op de 100 gebruikers):

- Veranderingen in de bloedstolling, afname van het aantal van alle typen bloedcellen (welke gezien worden in bloedonderzoek).

- Uitdroging.
- Verlaagd eiwit of suikergehalte in het bloed, verhoogd fosfaatgehalte in het bloed.
- Coma, hersenbloedingen, beroerte, verlamming, hersenstoornissen, verstoorde spraak- en taalfunctie, geheugenproblemen.
- Vertroebeling van de ooglens.
- Verminderd gehoor.
- Onregelmatige hartslag, stoppen van hartslag, verminderde hartprestaties, stoornissen van de hartspier, vergrote hartspier, krachtigere hartslag, afwijkingen in ECG, hartslag en polsslag.
- Bloedstolsel in een bloedvat van een ledemaat, shock.
- Problemen met ademhaling, luchtwegstoornissen, astma.
- Darmobstructie, verhoogde concentratie van het enzym amylase in het bloed, terugstromen van maaginhoud naar de slokdarm, vertraagde maaglediging.
- Ontsteking van de huid, branderig gevoel in de zon.
- Stoornissen van de gewrichten.
- Niet kunnen plassen, menstruatiepijn en abnormale menstruatiebloedingen.
- Multi-orgaanfalen, griepachtige verschijnselen, verhoogde gevoeligheid voor warmte en koude, drukgevoel op de borst, onrustig of abnormaal gevoel, verhoging van het enzym lactaatdehydrogenase in het bloed, gewichtsverlies.

Bijwerkingen die zelden voorkomen (kunnen voorkomen bij 1 op de 1.000 gebruikers):

- Bloedinkjes in de huid als gevolg van bloedstolsels.
- Toegenomen spierstijfheid.
- Doofheid.
- Vochtophoping rond het hart.
- Acute ademnood.
- Cystevorming in de alveesklier.
- Problemen met de bloedstroom in de lever.
- Toegenomen lichaamsbeharig.
- Dorst, vallen, 'band' om de borst, verminderde mobiliteit, zweervorming.

Bijwerkingen die zeer zelden voorkomen (kunnen voorkomen bij 1 op de 10.000 gebruikers):

- Spierzwakte.
- Afwijkingen op hartscan.
- Leverfalen.
- Pijn bij het plassen, met bloed in de urine.
- Toename van vetweefsel.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Gebruik alle harde capsules met verlengde afgifte binnen 1 jaar na opening van de aluminium verpakking.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de

juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tacrolimus.
Elke Advagraf 0,5 mg capsule bevat 0,5 mg tacrolimus (als monohydraat).
Elke Advagraf 1 mg capsule bevat 1 mg tacrolimus (als monohydraat).
Elke Advagraf 3 mg capsule bevat 3 mg tacrolimus (als monohydraat).
Elke Advagraf 5 mg capsule bevat 5 mg tacrolimus (als monohydraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Inhoud capsule: Hypromellose, ethylcellulose, lactose, magnesiumstearaat.
Omhulsel capsule: Titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E 172), rood ijzeroxide (E 172), natriumlaurylsulfaat, gelatine.
Drukinkt: Schellak, lecithine (soja), simethicon, rood ijzeroxide (E 172), hydroxypropylcellulose.

Hoe ziet Advagraf eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Advagraf 0,5 mg harde capsules met verlengde afgifte zijn harde gelatinecapsules bedrukt in rood met “0.5 mg” op het lichtgele capsulekapje en met “★ 647” op de oranje capsuleromp en bevatten een wit poeder.

Advagraf 0,5 mg wordt geleverd in blisters of geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen met 10 capsules binnen een beschermende aluminium verpakking, die tevens een droogmiddel (zakje met vochtabsorberend materiaal) bevat. Verpakkingen met 30, 50 en 100 harde capsules met verlengde afgifte zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen en verpakkingen van 30×1, 50×1 en 100×1 harde capsules met verlengde afgifte zijn verkrijgbaar in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen.

Advagraf 1 mg harde capsules met verlengde afgifte zijn harde gelatinecapsules bedrukt in rood met “1 mg” op het witte capsulekapje en met “★ 677” op de oranje capsuleromp en bevatten een wit poeder.

Advagraf 1 mg wordt geleverd in blisters of geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen met 10 capsules binnen een beschermende aluminium verpakking, die tevens een droogmiddel (zakje met vochtabsorberend materiaal) bevat. Verpakkingen met 30, 50, 60 en 100 harde capsules met verlengde afgifte zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen en verpakkingen van 30×1, 50×1, 60×1 en 100×1 harde capsules met verlengde afgifte zijn verkrijgbaar in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen.

Advagraf 3 mg harde capsules met verlengde afgifte zijn harde gelatinecapsules bedrukt in rood met “3 mg” op het oranje capsulekapje en met “★ 637” op de oranje capsuleromp en bevatten een wit poeder.

Advagraf 3 mg wordt geleverd in blisters of geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen met 10 capsules binnen een beschermende aluminium verpakking, die tevens een droogmiddel (zakje met vochtabsorberend materiaal) bevat. Verpakkingen met 30, 50 en 100 harde capsules met verlengde afgifte zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen en verpakkingen van 30×1, 50×1 en 100×1 harde capsules met verlengde afgifte zijn verkrijgbaar in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen.

Advagraf 5 mg harde capsules met verlengde afgifte zijn harde gelatinecapsules bedrukt in rood met “5 mg” op het roodgrijze capsulekapje en met “★ 687” op de oranje capsuleromp en bevatten een wit poeder.

Advagraf 5 mg wordt geleverd in blisters of geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen met 10 capsules binnen een beschermende aluminium verpakking, die tevens een droogmiddel (zakje met vochtabsorberend materiaal) bevat. Verpakkingen met 30, 50 en 100 harde capsules met verlengde afgifte zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen en verpakkingen van 30×1, 50×1 en 100×1 harde capsules met verlengde afgifte zijn verkrijgbaar in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Fabrikant:

Astellas Ireland Co., Ltd.
Killorglin, County Kerry, V93FC86
Ierland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Lietuva

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 370 37 408 681

България

Астелас Фарма ЕООД
Тел: + 359 2 862 53 72

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: + 420 221 401 500

Magyarország

Astellas Pharma Kft.
Tel: + 36 1 577 8200

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: + 45 43 430355

Malta

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Tel: + 30 210 8189900

Deutschland

Astellas Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)89 454401

Nederland

Astellas Pharma B.V.
Tel: + 31 (0)71 5455745

Eesti

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: + 372 6 056 014

Norge

Astellas Pharma
Tlf: + 47 66 76 46 00

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: + 30 210 8189900

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Tel: + 43 (0)1 8772668

España

Astellas Pharma S.A.
Tel: + 34 91 4952700

Polska

Astellas Pharma Sp.z.o.o.
Tel: + 48 225451 111

France

Astellas Pharma S.A.S.
Tél: + 33 (0)1 55917500

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: + 351 21 4401320

Hrvatska

Astellas d.o.o.

Tel: + 385 1 670 01 02

Ireland

Astellas Pharma Co. Ltd.

Tel: + 353 (0)1 4671555

Ísland

Vistor hf

Sími: + 354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.

Tel: + 39 (0)2 921381

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE

Ελλάδα

Τηλ: + 30 210 8189900

Latvija

Astellas Pharma d.o.o.

Tel: + 371 67 619365

România

S.C. Astellas Pharma SRL

Tel: + 40 (0)21 361 04 95

Slovenija

Astellas Pharma d.o.o.

Tel: + 386 (0) 14011 400

Slovenská republika

Astellas Pharma s.r.o.

Tel: + 421 2 4444 2157

Suomi/Finland

Astellas Pharma

Puh/Tel: + 358 9 85606000

Sverige

Astellas Pharma AB

Tel: + 46 (0)40-650 15 00

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

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

BIJLAGE IV

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor tacrolimus (systemische formuleringen), heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over gevallen van Kaposi-sarcoom uit klinische onderzoeksgegevens, de literatuur en spontane meldingen, waaronder gevallen met een nauw temporeel verband en een aantal gevallen met een fatale afloop, en gezien een plausibel werkingsmechanisme, acht het PRAC een causaal verband tussen systemische tacrolimus en Kaposi-sarcoom ten minste een redelijke mogelijkheid. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die systemische tacrolimus bevatten dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor tacrolimus (systemische formuleringen) is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) tacrolimus (systemische formuleringen) bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.