

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tacforius 0,5 mg harde capsules met verlengde afgifte  
Tacforius 1 mg harde capsules met verlengde afgifte  
Tacforius 3 mg harde capsules met verlengde afgifte  
Tacforius 5 mg harde capsules met verlengde afgifte

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Tacforius 0,5 mg harde capsules met verlengde afgifte

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

*Hulpstof met bekend effect*

Elke capsule bevat 53,725 mg lactose.

### Tacforius 1 mg harde capsules met verlengde afgifte

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

*Hulpstof met bekend effect*

Elke capsule bevat 107,45 mg lactose.

### Tacforius 3 mg harde capsules met verlengde afgifte

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

*Hulpstof met bekend effect*

Elke capsule bevat 322,35 mg lactose.

### Tacforius 5 mg harde capsules met verlengde afgifte

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

*Hulpstoffen met bekend effect*

Elke capsule bevat 537,25 mg lactose en 0,0154 mg Ponceau 4R.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule met verlengde afgifte (capsule met verlengde afgifte)

### Tacforius 0,5 mg harde capsules met verlengde afgifte

Gelatinecapsules bedrukt met “TR” op de lichtgele capsuledop en met “0,5 mg” op de lichtoranje capsuleromp.

### Tacforius 1 mg harde capsules met verlengde afgifte

Gelatinecapsules bedrukt met “TR” op de witte capsuledop en met “1 mg” op de lichtoranje capsuleromp.

### Tacforius 3 mg harde capsules met verlengde afgifte

Gelatinecapsules bedrukt met “TR” op de oranje capsuledop en met “3 mg” op de lichtoranje capsuleromp.

#### Tacforius 5 mg harde capsules met verlengde afgifte

Gelatinecapsules bedrukt met “TR” op de grijsrode capsuledop en met “5 mg” op de lichtoranje capsuleromp.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Profylaxe van transplantaatafstoting bij volwassen ontvangers van een allogene niertransplantaat of levertransplantaat.

Behandeling van afstoting van allogene transplantaten die resistent is tegen behandeling met andere immunosuppressieve geneesmiddelen bij volwassen patiënten.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

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

Verschillende orale formuleringen van tacrolimus mogen niet worden gesubstitueerd zonder klinisch toezicht. Onbedoelde, ongewilde of zonder toezicht uitgevoerde wisseling tussen alternatieve orale formuleringen van tacrolimus met ongelijke afgifte-eigenschappen is onveilig. Dit kan leiden tot transplantaatafstoting of verhoogde incidentie van bijwerkingen, waaronder onvoldoende of overmatige immunosuppressie, als gevolg van klinisch relevante verschillen in de systemische blootstelling aan tacrolimus. Patiënten dienen op dezelfde formulering van tacrolimus te blijven met het daarmee overeenkomende dagelijkse doseringsregime; wijzigingen in de formulering of het regime dienen uitsluitend plaats te vinden onder scherp toezicht van een transplantatiespecialist (zie rubrieken 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 Tacforius standaard in combinatie met andere immunosuppressiva toegediend. De dosis kan afhankelijk van het gekozen immunosuppressieve regime variëren. Dosering van Tacforius dient primair te worden gebaseerd op klinische tekenen van afstoting en verdraagbaarheid door de individuele patiënt, ondersteund door bloedspiegelbepalingen (zie hieronder, bij “Therapeutische geneesmiddelenmonitoring”). Mochten zich klinische tekenen van afstoting voordoen, dan dient een aanpassing van het immunosuppressieve regime te worden overwogen.

Bij *de novo* nier- en levertransplantatiepatiënten was de AUC<sub>0-24</sub> van tacrolimus voor de capsules met verlengde afgifte op dag 1 respectievelijk 30% en 50% lager dan die voor de capsules met directe afgifte 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 Tacforius. Aangezien tacrolimus een stof is met een langzame

klaring, dient er rekening mee te worden gehouden dat het enkele dagen kan duren voordat Tacforius dosisaanpassingen 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 Tacforius 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 Tacforius dosis gewoonlijk worden verlaagd. In een aantal gevallen zal het mogelijk zijn de immunosuppressieve comedicaatie te staken, leidend tot Tacforius 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

Tacforius 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 Tacforius dosis gewoonlijk worden verlaagd. In een aantal gevallen zal het mogelijk zijn de immunosuppressieve comedicaatie te staken en door te gaan met Tacforius 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 tacrolimus capsules met directe afgifte naar behandeling met Tacforius

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

Bij stabiele patiënten die werden geconverteerd van tacrolimus capsules met directe afgifte (tweemaal daags) naar tacrolimus capsules met verlengde afgifte (eenmaal daags) in een 1:1 (mg:mg) verhouding van de totale dagelijkse dosis was de systemische blootstelling aan tacrolimus ( $AUC_{0-24}$ ) voor tacrolimus capsules met verlengde afgifte ongeveer 10% lager dan die voor tacrolimus capsules met directe afgifte. De verhouding tussen de tacrolimusdalspiegels ( $C_{24}$ ) en systemische blootstelling ( $AUC_{0-24}$ ) voor tacrolimus capsules met verlengde afgifte is gelijk aan die voor tacrolimus capsules met directe afgifte. Bij conversie van tacrolimus capsules met directe afgifte naar Tacforius capsules met verlengde afgifte 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 rubrieken 4.4 en 4.5). Een gecombineerde toediening van ciclosporine en tacrolimus wordt niet aanbevolen. Behandeling met Tacforius kan worden gestart na beoordeling van de ciclosporine bloedspiegels en de klinische conditie van de patiënt. Bij verhoogde ciclosporinespiegels dient toediening van Tacforius 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 Tacforius mogelijk te worden verlaagd.

#### *Behandeling van transplantaatafstoting na nier- of levertransplantatie*

Voor conversie van patiënten van andere immunosuppressiva naar eenmaal daags Tacforius 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 Tacforius 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 tacrolimus capsules met verlengde afgifte bij long-, pancreas- en darmgetransplanteerde patiënten, zijn tacrolimus capsules met directe afgifte gebruikt bij longgetransplanteerde patiënten met een orale aanvangsdosis van 0,10 - 0,15 mg/kg/dag, bij pancreasgetransplanteerde patiënten met een orale aanvangsdosis 0,2 mg/kg/dag en bij darmgetransplanteerde patiënten met een orale aanvangsdosis van 0,3 mg/kg/dag.

#### Therapeutische geneesmiddelenmonitoring

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

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

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

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

interpreteren van de volbloedspiegels. In de klinische praktijk zijn de volbloeddalspiegels in de vroege post-transplantatieperiode doorgaans tussen 5 - 20 ng/ml bij levertransplantatiepatiënten en tussen 10 - 20 ng/ml bij nier- en harttransplantatiepatiënten. Gedurende de onderhoudstherapie zijn bij zowel lever-, hart- als niertransplantatiepatiënten de bloedconcentraties doorgaans tussen de 5 - 15 ng/ml.

#### Speciale patiëntenpopulaties

##### Leverfunctiestoornis

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

##### Nierfunctiestoornis

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

##### Ras

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

##### Geslacht

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

##### Ouderen

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

##### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Tacforius 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

Tacforius is een eenmaal daags orale formulering van tacrolimus. Het wordt aanbevolen de dagelijkse Tacforius dosis eenmaal daags in de ochtend toe te dienen. Tacforius harde capsules met verlengde afgifte dienen direct na uitname uit de blisterverpakking te worden ingenomen. De patiënt moet worden verteld dat hij/zij het droogmiddel niet mag inslikken. De capsules dienen in hun geheel met vloeistof (bij voorkeur water) te worden ingenomen. Tacforius 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 tacrolimus 5 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie) met een dosis van circa 1/5<sup>e</sup> van de aanbevolen orale dosis voor de desbetreffende indicatie.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

Overgevoeligheid voor andere macroliden.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

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

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

Voor de behandeling van afstoting van allogene transplantaten die resistent is tegen behandeling met andere immunosuppressieve geneesmiddelen bij volwassen patiënten zijn nog geen klinische gegevens beschikbaar voor de formulering van tacrolimus met verlengde afgifte.

Klinische gegevens met betrekking tot de profylaxe van transplantaatafstoting bij volwassen ontvangers van een allogene harttransplantaat zijn nog niet beschikbaar voor de formulering van tacrolimus met verlengde afgifte.

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 tacrolimusbloedconcentraties van tacrolimus regelmatig gemonitord worden, vanaf de eerste paar dagen van gelijktijdige toediening, onder toezicht van een transplantatiespecialist, om indien nodig de tacrolimusdosis zo aan te passen dat de blootstelling aan tacrolimus onveranderd blijft. Nierfunctie, ECG inclusief het QT-interval en de klinische toestand van de patiënt moeten ook nauwgezet gemonitord worden.

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

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

#### *CYP3A4-inductoren*

Gelijktijdig gebruik met CYP3A4-inductoren kan de bloedconcentraties van tacrolimus verlagen, waardoor het risico op transplantaatafstoting mogelijk toeneemt. Het wordt aanbevolen om gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A4-inductoren (zoals rifampicine, fenytoïne, carbamazepine) met tacrolimus te vermijden. Indien gelijktijdig gebruik onvermijdelijk is, moeten de tacrolimus-bloedconcentraties

regelmatig gemonitord worden, vanaf de eerste paar dagen van gelijktijdige toediening, onder toezicht van een transplantatiespecialist, om indien nodig de tacrolimusdosis zo aan te passen, dat de blootstelling aan tacrolimus onveranderd blijft. De transplantaatfunctie moet ook goed worden gemonitord (zie rubriek 4.5).

Stopzetting van CYP3A4-inductoren kan evenzo de snelheid van metabolisme van tacrolimus beïnvloeden, wat kan leiden tot 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 tacrolimus 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 stoffen 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.

#### Maagdarmsstelselaandoeningen

Maagdarmp perforatie is gemeld bij patiënten behandeld met tacrolimus. Aangezien maagdarmp perforatie 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 hypertrofie en septumhypertrofie, gemeld als cardiomyopathieën, zijn in zeldzame gevallen waargenomen bij patiënten die werden behandeld met tacrolimus met directe afgifte en zouden zich ook met tacrolimus met verlengde afgifte 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, corticosteroidgebruik, hypertensie, nier- en/of leverdisfunctie, infecties, vochttopstapeling 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 Tacforius 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 van 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 met 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 antilymfocytair antilichamen (bijv. basiliximab of daclizumab), verhoogt het risico op met 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 Tacforiusbehandeling 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.

### Opportunistische infecties

Patiënten die behandeld worden met immunosuppressiva, waaronder tacrolimus, hebben een verhoogd risico op infecties, waaronder opportunistische infecties (viraal, bacterieel, fungaal en protozoair) zoals CMV-infectie, BK-virus geassocieerde nefropathie en JC-virus geassocieerde progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). Patiënten lopen ook een groter risico op infecties met virale hepatitis (bijvoorbeeld reactivering van, en 'de novo'-infectie met hepatitis B en C, alsook hepatitis E, die 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 verslechterde lever- of nierfunctie of neurologische symptomen hebben. Preventie en behandeling moeten overeenstemmen met de klinische richtlijnen.

#### Posterieuze-reversibele-encefalopathiesyndroom (PRES)

Bij patiënten die behandeld zijn met tacrolimus, is melding gemaakt van de ontwikkeling van posterieuze-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 rodebloedcelaplasie (pure red cell aplasia, PRCA)

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

- *Lactose*  
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.
- *Ponceau 4R*  
Dit kan allergische reacties veroorzaken.

### **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 maagdarmwand. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen of fytotherapeutica waarvan bekend is dat zij CYP3A4 remmen of induceren, kunnen het metabolisme van tacrolimus beïnvloeden en daardoor bloedconcentraties van tacrolimus verhogen of verlagen. De stopzetting van dergelijke middelen of fytotherapeutica kan evenzo de snelheid van metabolisme van tacrolimus en dus de bloedconcentraties van tacrolimus beïnvloeden.

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

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

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

#### Geneesmiddelen die tacrolimus beïnvloeden

| Klasse of naam geneesmiddel/stof | Effect van geneesmiddelinteractie                                                                                                                                | Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Grapefruit of grapefruitsap      | Kan de volbloedconcentraties van tacrolimus verhogen en het risico op ernstige bijwerkingen (bijv. neurotoxiciteit en QT-verlenging) verhogen (zie rubriek 4.4). | Vermijd grapefruit en grapefruitsap.               |

| Klasse of naam geneesmiddel/stof                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Effect van geneesmiddelinteractie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 tacrolimusedosis aanpassen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Sterke CYP3A4-remmers: antimycotica (bijv. ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), de macrolide antibiotica (bijv. telitromycine, troleandomycine, claritromycine, josamycine), hiv-proteaseremmers (bijv. ritonavir, nelfinavir, saquinavir), HCV-proteaseremmers (bijv. telaprevir, boceprevir en de combinatie van ombitasvir en paritaprevir met ritonavir, bij gebruik met of zonder dasabuvir), nefazodon, de farmacokinetische versterker cobicistat en de kinaserepressoren 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 tacrolimusedosis. 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 tacrolimusedosis 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 tacrolimusedosis 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 tacrolimusedosis en/of doseringsfrequentie moeten per persoon worden vastgesteld en indien nodig aangepast op basis van tacrolimusbloedconcentraties, 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:<br>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 tyrosinekinasereammers nilotinib, crizotinib, imatinib en (Chinese) kruidenpreparaten met extracten van <i>Schisandra sphenanthera</i> | Kunnen de volbloedconcentraties 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 volbloedconcentraties 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 volbloedconcentraties van tacrolimus verhogen en het risico op ernstige bijwerkingen (bijv. neurotoxiciteit en QT-verlenging) verhogen (zie rubriek 4.4).                                                                                                                           | Controleer de volbloedconcentraties van tacrolimus en verlaag indien nodig de tacrolimusdosis (zie rubriek 4.2). Controleer nauwgezet de nierfunctie, ECG op QT-verlenging en andere bijwerkingen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Sterke CYP3A4-inductoren: rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, apalutamide, enzalutamide, mitotaan of sint-janskruid ( <i>Hypericum perforatum</i> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Kunnen de volbloedconcentraties 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. |

| Klasse of naam geneesmiddel/stof                                                                                                                        | Effect van geneesmiddelinteractie                                                                                                                                                                                                                                            | Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Matige CYP3A4-inductoren: metamizol, fenobarbital, isoniazide, rifabutine, efavirenz, etravirine, nevirapine; zwakke CYP3A4-inductoren: flucloxacilline | Kunnen de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verlagen en het risico op afstoting verhogen (zie rubriek 4.4).                                                                                                                                                            | Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en verhoog indien nodig de tacrolimusdosis (zie rubriek 4.2). Controleer de transplantaatfunctie nauwgezet.                                                                                                                  |
| Caspofungine                                                                                                                                            | Kan de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verlagen en het risico op afstoting verhogen. Het mechanisme van de interactie is niet bevestigd.                                                                                                                             | Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en verhoog indien nodig de tacrolimusdosis (zie rubriek 4.2). Controleer de transplantaatfunctie nauwgezet.                                                                                                                  |
| Cannabidiol (P-gp-remmer)                                                                                                                               | Er zijn meldingen geweest van verhoogde bloedspiegels van tacrolimus bij gelijktijdig gebruik van tacrolimus en cannabidiol. Dit kan het gevolg zijn van de remming van intestinale P-glycoproteïne, die leidt tot een verhoogde biologische beschikbaarheid van tacrolimus. | Tacrolimus en cannabidiol dienen met voorzichtigheid gelijktijdig te worden toegediend, waarbij nauwlettend op bijwerkingen moet worden gecontroleerd. Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en pas indien nodig de dosis tacrolimus aan (zie rubriek 4.2 en 4.4). |
| Producten waarvan bekend is dat ze een hoge affiniteit hebben voor plasma-eiwitten, bijv.: NSAID's, orale anticoagulantia, orale antidiabetica          | Tacrolimus wordt in hoge mate gebonden aan plasma-eiwitten. Mogelijke interacties met andere werkzame stoffen waarvan bekend is dat ze een hoge affiniteit voor plasma-eiwitten hebben, moeten worden overwogen.                                                             | Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en pas indien nodig de tacrolimusdosis aan (zie rubriek 4.2).                                                                                                                                                                |
| Prokinetica: metoclopramide, cimetidine en magnesium-aluminium-hydroxide                                                                                | Kunnen de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verhogen en het risico op ernstige bijwerkingen (bijv. neurotoxiciteit en QT-verlenging) verhogen.                                                                                                                         | Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en verlaag indien nodig de tacrolimusdosis (zie rubriek 4.2). Controleer nauwgezet de nierfunctie, ECG op QT-verlenging en op andere bijwerkingen.                                                                           |
| Onderhoudsdoses van corticosteroïden                                                                                                                    | Kunnen de volbloeddalconcentraties van tacrolimus verlagen en het risico op afstoting verhogen (zie rubriek 4.4).                                                                                                                                                            | Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en verhoog indien nodig de tacrolimusdosis (zie rubriek 4.2). Controleer de transplantaatfunctie nauwgezet.                                                                                                                  |
| Hoge dosis prednisolon of methylprednisolon                                                                                                             | Kan de bloedconcentraties van tacrolimus beïnvloeden (verhogen of verlagen) bij toediening voor de behandeling van acute transplantatafstoting.                                                                                                                              | Controleer de volbloeddalconcentraties van tacrolimus en pas indien nodig de tacrolimusdosis aan.                                                                                                                                                                                  |

| Klasse of naam geneesmiddel/stof          | Effect van geneesmiddelinteractie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Aanbevelingen betreffende gelijktijdige toediening                                                                                                       |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 rubrieken 4.2 en 4.4). Tacrolimus verhoogt de plasmaconcentratie van fenytoïne.

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

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

Uit dieronderzoeken 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. Werkzame stoffen 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 Tacforius 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 aantallen en beweeglijkheid van zaadcellen waargenomen (zie rubriek 5.3).

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en 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.

Onderzoeken naar de effecten van tacrolimus op de beïnvloeding van het autorijden of het gebruiken van machines zijn niet uitgevoerd.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

De meest gerapporteerde bijwerkingen (voorkomend in > 10% van de patiënten) zijn tremor, nierfunctie verminderd, hyperglykemische aandoeningen, diabetes mellitus, hyperkaliëmie, infecties, hypertensie en insomnia.

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequentie van bijwerkingen is als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $\leq 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $\leq 1/1.000$ ); 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 met JC-virus geassocieerde progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met immunosuppressiva, waaronder tacrolimus capsules met verlengde afgifte.

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

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

#### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

|              |                                                                                                                       |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vaak:        | anemie, trombocytopenie, leukopenie, afwijkende rode bloedcelanalyse, leukocytose                                     |
| Soms:        | coagulopathieën, pancytopenie, neutropenie, afwijkende coagulatie- en bloedingsanalyse, trombotische microangiopathie |
| Zelden:      | trombotische trombocytopenische purpura, hypoprotrombinemie                                                           |
| Niet bekend: | zuivere rodebloedcelaplasie (Pure Red Cell Aplasia, PRCA), agranulocytose, hemolytische anemie, febriele neutropenie  |

#### Immuunsysteemaandoeningen

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

#### Endocriene aandoeningen

|         |            |
|---------|------------|
| Zelden: | hirsutisme |
|---------|------------|

#### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

|            |                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zeer vaak: | diabetes mellitus, hyperglykemie, hyperkaliëmie                                                                                                                                                                                                             |
| Vaak:      | metabole acidose, 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: | insomnia                                                                                                                                                                  |
| Vaak:      | verwardheid en desoriëntatie, depressie, angstsymptomen, hallucinaties, psychische stoornissen, depressieve gevoelens, stemmingsstoornissen en -afwijkingen, nachtmerries |
| Soms:      | psychotische stoornis                                                                                                                                                     |

### Zenuwstelselaandoeningen

|              |                                                                                                                                                    |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zeer vaak:   | hoofdpijn, tremor                                                                                                                                  |
| Vaak:        | zenuwstelselaandoeningen, insulten, bewustzijnsstoornissen, perifere neuropathieën, duizeligheid, paresthesieën en dyesthesieën, schrijven beperkt |
| Soms:        | encefalopathie, centraalzenuwstelselbloedingen en cerebrovasculaire accidenten, coma, spraak- en taalafwijkingen, paralyse en parese, amnesie      |
| Zelden:      | hypertonie                                                                                                                                         |
| Zeer zelden: | myasthenie                                                                                                                                         |
| Niet bekend: | posterieure-reversibele-encefalopathiesyndroom (PRES)                                                                                              |

### Oogaandoeningen

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

### Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

|              |                          |
|--------------|--------------------------|
| Vaak:        | tinnitus                 |
| Soms:        | hypoacusis               |
| Zelden:      | doofheid neurosensorisch |
| Zeer zelden: | gehoor beschadigd        |

### Hartaandoeningen

|              |                                                                                                                                                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vaak:        | ischemische coronairaandoeningen, tachycardie                                                                                                   |
| Soms:        | hartfalen, ventriculaire aritmieën en hartstilstand, supraventriculaire aritmieën, cardiomyopathieën, ventriculaire hypertrofie, hartkloppingen |
| Zelden:      | pericardeffusie                                                                                                                                 |
| Zeer zelden: | <i>torsades de pointes</i>                                                                                                                      |

### Bloedvataandoeningen

|            |                                                                                                                              |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zeer vaak: | hypertensie                                                                                                                  |
| Vaak:      | trombo-embolische en ischemische voorvallen, vasculaire hypotensieaandoeningen, hemorragie, perifere vasculaire aandoeningen |
| Soms:      | diepe veneuze trombose ledemaat, shock, infarct                                                                              |

### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

|         |                                                                                                           |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vaak:   | longparenchymaandoeningen, dyspneu, pleurale effusie, hoesten, faryngitis, neuscongestie en -ontstekingen |
| Soms:   | respiratoir falen, luchtwegaandoeningen, astma                                                            |
| Zelden: | acuut ademhalingsnoodsyndroom                                                                             |

### Maagdarmsstelselaandoeningen

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zeer vaak: | diarree, nausea                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Vaak:      | maagdarmsstelseltekens en -symptomen, braken, maagdarmsstelsel- en buikpijnen, maagdarmsstelselontstekingsaandoeningen, maagdarmsstelselbloedingen, maagdarmsstelselulceratie en -perforatie, ascites, stomatitis en ulceratie, constipatie, dyspepsie, tekens en symptomen, winderigheid, opgeblazenheid en opgezwollenheid, zachte ontlasting |
| Soms:      | acute en chronische pancreatitis, ileus paralytisch, gastro-oesofageale refluxziekte, verminderde maaglediging                                                                                                                                                                                                                                  |

Zelden: pancreaspseudocyste, subileus

#### Lever- en galaandoeningen

Vaak: galwegaandoeningen, levercelschade en hepatitis, cholestase en geelzucht  
Zelden: vena-occlusieve leverziekte, trombose van de leverslagader  
Zeer zelden: leverfalen

#### Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: rash, pruritus, kaalhoofdigheid, acne, zweten toegenomen  
Soms: dermatitis, fotosensitiviteit  
Zelden: toxische epidermale necrolyse (Lyell-syndroom)  
Zeer zelden: Stevens-Johnson-syndroom

#### Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Vaak: artralgie, rugpijn, spierspasmen, pijn in extremiteit  
Soms: gewrichtsaandoeningen  
Zelden: mobiliteit verminderd

#### Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer vaak: nierfunctie verminderd  
Vaak: nierfalen, acuut nierfalen, toxische nefropathie, tubulaire niernecrose, urineafwijkingen, oligurie, blaas- en urethrasymptomen  
Soms: hemolytisch uremisch syndroom, anurie  
Zeer zelden: nefropathie, bloederige cystitis

#### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: dysmenorroe en uterusbloeding

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: koorts-aandoeningen, pijn en onbehagen, asthenie-aandoeningen, oedeem, verstoorde lichaamstemperatuurgewaarwording  
Soms: influenza-achtige ziekte, zich zenuwachtig voelen, gevoel abnormaal, multi-organfalen, gevoel van druk op de borst, temperatuurintolerantie  
Zelden: val, ulcus, beklemmend gevoel op de borst, dorst  
Zeer zelden: vetweefsel toegenomen

#### Onderzoeken

Zeer vaak: leverfunctietests abnormaal  
Vaak: bloed alkaline fosfatase verhoogd, gewicht verhoogd  
Soms: amylase verhoogd, ECG-onderzoek abnormaal, abnormale pols- en hartslagonderzoeken, gewicht verlaagd, bloed lactaatdehydrogenase verhoogd  
Zeer zelden: echocardiogram abnormaal, elektrocardiogram QT verlengd

#### Letsel, intoxicaties en verrichtingencomplicaties

Vaak: primaire transplantatiedysfunctie

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 verlaagd 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  $\gamma$ -interferon) en de expressie van de interleukine-2-receptor.

#### Resultaten van klinische onderzoeken met eenmaal daags toegediende tacrolimus capsules met verlengde afgifte

#### Levertransplantatie

De werkzaamheid en veiligheid van tacrolimus capsules met verlengde afgifte en tacrolimus capsules met directe afgifte, beide in combinatie met corticosteroiden, zijn vergeleken bij 471 *de novo* levertransplantaatontvangers. Het percentage door biopsie bevestigde acute afstotingen binnen de

eerste 24 weken na transplantatie bedroeg 32,6% in de groep die tacrolimus capsules met verlengde afgifte kreeg (n=237) en 29,3% in de groep die tacrolimus capsules met directe afgifte kreeg (n=234). Het behandelingsverschil (tacrolimus capsules met verlengde afgifte - tacrolimus capsules met directe afgifte) was 3,3% (95%-betrouwbaarheidsinterval [-5,7%; 12,3%]). De patiëntoverleving na 12 maanden was 89,2% voor tacrolimus capsules met verlengde afgifte en 90,8% voor tacrolimus capsules met directe afgifte; in de arm met tacrolimus capsules met verlengde afgifte overleden 25 patiënten (14 vrouwen, 11 mannen) en in de arm met tacrolimus capsules met directe afgifte overleden 24 patiënten (5 vrouwen, 19 mannen). De transplantatoeverleving na 12 maanden was 85,3% voor tacrolimus capsules met verlengde afgifte en 85,6% voor tacrolimus capsules met directe afgifte.

### Niertransplantatie

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

De werkzaamheid en veiligheid van tacrolimus capsules met directe afgifte, ciclosporine en tacrolimus capsules met verlengde afgifte, 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 groep die tacrolimus capsules met verlengde afgifte kreeg (n=214), 15,1% in de groep die tacrolimus capsules met directe afgifte kreeg (n=212) en 17,0% in de ciclosporinegroep (n=212). Het behandelingsverschil was -3,0% (tacrolimus capsules met verlengde afgifte - ciclosporine) (95,2%-betrouwbaarheidsinterval [-9,9%, 4,0%]) voor tacrolimus capsules met verlengde afgifte versus ciclosporine en -1,9% (tacrolimus capsules met directe afgifte-ciclosporine) (95,2%-betrouwbaarheidsinterval [-8,9%, 5,2%]) voor tacrolimus capsules met directe afgifte versus ciclosporine. De patiëntoverleving na 12 maanden was 98,6% voor tacrolimus capsules met verlengde afgifte, 95,7% voor tacrolimus capsules met directe afgifte en 97,6% voor ciclosporine; in de arm met tacrolimus capsules met verlengde afgifte overleden 3 patiënten (allen mannen), in de arm met tacrolimus capsules met directe afgifte overleden 10 patiënten (3 vrouwen, 7 mannen) en in de ciclosporine-arm overleden 6 patiënten (3 vrouwen, 3 mannen). De transplantatoeverleving na 12 maanden was 96,7% voor tacrolimus capsules met verlengde afgifte, 92,9% voor tacrolimus capsules met directe afgifte en 95,7% voor ciclosporine.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid van tweemaal daags toegediende tacrolimus capsules met directe afgifte bij primaire-orgaantransplantatie

In prospectieve onderzoeken zijn orale tacrolimus capsules met directe afgifte als primair immunosuppressivum bij ongeveer 175 longtransplantatiepatiënten, 475 pancreastransplantatiepatiënten en 630 darmtransplantatiepatiënten onderzocht. In zijn algemeenheid is het veiligheidsprofiel van tacrolimus capsules met directe afgifte, zoals beschreven in deze gepubliceerde onderzoeken, vergelijkbaar met dat wat is gerapporteerd in de grote onderzoeken waarin tacrolimus capsules met directe afgifte werden gebruikt als primaire behandeling bij lever-, nier- en harttransplantatie. De resultaten met betrekking tot de werkzaamheid zoals gevonden in de meest omvangrijke onderzoeken wordt hierna per indicatie samengevat.

### Longtransplantatie

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

In een gerandomiseerd onderzoek 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 additioneel onderzoek in twee centra werden 26 patiënten gerandomiseerd naar tacrolimus versus 24 patiënten naar ciclosporinegroep. Tacrolimus werd gestart als continue intraveneuze infusie 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 onderzoeken tonen een overeenkomstige overleving, terwijl de incidentie van acute afstoting numeriek lager was met tacrolimus. Tevens werd in een van de onderzoeken met tacrolimus een significant lagere incidentie van bronchiolitis obliterans gevonden.

### Pancreastransplantatie

In een multicenter onderzoek met orale tacrolimus capsules met directe afgifte 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 tacrolimus capsules met directe afgifte bij darmtransplantatie van een enkel onderzoekscentrum toont de overlevingskans bij 155 patiënten (65 enkel darmtransplantatie, 75 lever en darm en 25 multi-orgaan) van 75% na 1 jaar, 54% na 5 jaar en 42% na 10 jaar bij behandeling met tacrolimus en prednison. In de beginjaren bedroeg de orale dosis tacrolimus 0,3 mg/kg/dag. Er was, met het toenemen van de ervaring gedurende 11 jaar een continue verbetering van het resultaat zichtbaar. Een aantal innovaties, zoals technieken voor vroegtijdige opsporing van Epstein-Barr-virus (EBV) en CMV-infecties, beenmergstimulatie, het gebruik van de interleukine-2-antagonist daclizumab, lagere aanvangsdoses 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. Tacforius 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 (formulering: tacrolimus capsules met directe afgifte) ligt in het bereik 20% - 25% (het individuele bereik bij volwassen patiënten is 6% - 43%). De orale biologische beschikbaarheid van tacrolimus capsules met verlengde afgifte was verlaagd bij toediening na een maaltijd. Zowel de snelheid als de mate van absorptie van tacrolimus capsules met verlengde afgifte was verlaagd bij toediening met voedsel.

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

Er bestaat bij tacrolimus capsules met verlengde afgifte 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 1.300 l, en gebaseerd op volbloedconcentraties circa 47,6 l.

### Biotransformatie

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.

### Eliminatie

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  $^{14}\text{C}$ -gelabelled tacrolimus blijkt de meeste radioactiviteit met de feces te worden uitgescheiden. Ongeveer 2% van de radioactiviteit werd geëlimineerd in de urine. Minder dan 1% van het onveranderde tacrolimus kan in urine en feces worden teruggevonden, hetgeen erop wijst dat tacrolimus vrijwel geheel wordt gemetaboliseerd voor uitscheiding. De gal is de voornaamste eliminatieroute.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitsonderzoeken 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 tacrolimus capsules met verlengde afgifte in klinische transplantatie.

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

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

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Inhoud capsule

Ethylcellulose  
Hypromellose 2910  
Lactose-monohydraat  
Magnesiumstearaat

#### Omhuysel capsule

*Tacforius 0,5 mg / 1 mg / 3 mg harde capsules met verlengde afgifte*

Rood ijzeroxide (E172)  
Geel ijzeroxide (E172)  
Titaniumdioxide (E171)  
Gelatine

*Tacforius 5 mg harde capsules met verlengde afgifte*

Rood ijzeroxide (E172)  
Geel ijzeroxide (E172)  
Titaniumdioxide (E171)  
Zwart ijzeroxide (E172)  
Ponceau 4R (E124)  
Gelatine

#### Drukinkt

Schellak  
Propyleenglycol  
Zwart ijzeroxide (E172)  
Kaliumhydroxide

## **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 Tacforius capsule mogen geen PVC bevatten.

## **6.3 Houdbaarheid**

Tacforius 0,5 mg / 1 mg harde capsules met verlengde afgifte

2 jaar

Tacforius 3 mg / 5 mg harde capsules met verlengde afgifte

30 maanden

Na opening van de aluminium verpakking: 1 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.  
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Transparante PVC/PVDC aluminiumblisterverpakking of geperforeerde eenheidsblisterverpakking in een aluminiumzak met een droogmiddel, met 10 capsules per blisterverpakking.

Tacforius 0,5 mg / 3 mg / 5 mg harde capsules met verlengde afgifte

Verpakkingsgrootten: 30, 50 en 100 harde capsules met verlengde afgifte in blisterverpakkingen of 30x1, 50x1 en 100x1 harde capsules met verlengde afgifte in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen.

Tacforius 1 mg harde capsules met verlengde afgifte

Verpakkingsgrootten: 30, 50, 60 en 100 harde capsules met verlengde afgifte in blisterverpakkingen of 30x1, 50x1, 60x1 en 100x1 harde capsules met verlengde afgifte in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Op basis van immunosuppressieve effecten van tacrolimus dient inhalatie of direct contact met de huid of slijmvliezen van de poeder in de capsules 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**

Teva B.V.

Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nederland

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

##### Tacforius 0,5 mg harde capsules met verlengde afgifte

EU/1/17/1244/001  
EU/1/17/1244/002  
EU/1/17/1244/003  
EU/1/17/1244/004  
EU/1/17/1244/005  
EU/1/17/1244/006

##### Tacforius 1 mg harde capsules met verlengde afgifte

EU/1/17/1244/007  
EU/1/17/1244/008  
EU/1/17/1244/009  
EU/1/17/1244/010  
EU/1/17/1244/011  
EU/1/17/1244/012  
EU/1/17/1244/013  
EU/1/17/1244/014

##### Tacforius 3 mg harde capsules met verlengde afgifte

EU/1/17/1244/015  
EU/1/17/1244/016  
EU/1/17/1244/017  
EU/1/17/1244/018  
EU/1/17/1244/019  
EU/1/17/1244/020

##### Tacforius 5 mg harde capsules met verlengde afgifte

EU/1/17/1244/021  
EU/1/17/1244/022  
EU/1/17/1244/023  
EU/1/17/1244/024  
EU/1/17/1244/025  
EU/1/17/1244/026

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 december 2017  
Datum van laatste verlenging: 5 augustus 2022

## **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 HANDELSVERGUNNING 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(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Straße 3, 89143  
Baden-Wuerttemberg  
Blaubeuren  
Duitsland

PLIVA Hrvatska d.o.o. (PLIVA Croatia Ltd.)  
Prilaz baruna Filipovića 25, 10000  
Zagreb  
Kroatië

TEVA Gyógyszergyár Zrt  
Pallagi út 13  
Debrecen 4042  
Hongarije

TEVA PHARMA S.L.U.  
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica, 50016  
Zaragoza  
Spanje

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravská 29, c.p. 305, 74770  
Opava-Komárov  
Tsjechië

Teva Operations Poland Sp. z o.o., ul.  
ul. Mogilska 80. 31-546  
Krakow  
Polen

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **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 HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

### **• Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen 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.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tacforius 0,5 mg harde capsules met verlengde afgifte  
tacrolimus

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

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

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 harde capsules met verlengde afgifte  
30x1 harde capsule met verlengde afgifte  
50 harde capsules met verlengde afgifte  
50x1 harde capsule met verlengde afgifte  
100 harde capsules met verlengde afgifte  
100x1 harde capsule met verlengde afgifte

**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 licht en 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**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nederland

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

EU/1/17/1244/001 30 capsules  
EU/1/17/1244/002 30x1 capsule  
EU/1/17/1244/003 50 capsules  
EU/1/17/1244/004 50x1 capsule  
EU/1/17/1244/005 100 capsules  
EU/1/17/1244/006 100x1 capsule

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Tacforius 0,5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

|                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>18.    UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b> |
|--------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

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

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tacforius 0,5 mg capsules met verlengde afgifte  
tacrolimus

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

Teva B.V.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Eenmaal daags.

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

**ALUMINIUMZAK**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tacforius 0,5 mg capsules met verlengde afgifte  
tacrolimus

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

Teva B.V.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

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

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Eenmaal daags.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tacforius 1 mg harde capsules met verlengde afgifte  
tacrolimus

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke capsule bevat 1 mg tacrolimus (als monohydraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 harde capsules met verlengde afgifte  
30x1 harde capsule met verlengde afgifte  
50 harde capsules met verlengde afgifte  
50x1 harde capsule met verlengde afgifte  
60 harde capsules met verlengde afgifte  
60x1 harde capsule met verlengde afgifte  
100 harde capsules met verlengde afgifte  
100x1 harde capsule met verlengde afgifte

**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 VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nederland

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

EU/1/17/1244/007 30 capsules  
EU/1/17/1244/008 30x1 capsule  
EU/1/17/1244/009 50 capsules  
EU/1/17/1244/010 50x1 capsule  
EU/1/17/1244/011 60 capsules  
EU/1/17/1244/012 60x1 capsule  
EU/1/17/1244/013 100 capsules  
EU/1/17/1244/014 100x1 capsule

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Tacforius 1 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

|                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>18.    UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b> |
|--------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

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

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tacforius 1 mg capsules met verlengde afgifte  
tacrolimus

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

Teva B.V.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Eenmaal daags.

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

**ALUMINIUMZAK**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tacforius 1 mg capsules met verlengde afgifte  
tacrolimus

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

Teva B.V.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

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

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Eenmaal daags.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tacforius 3 mg harde capsules met verlengde afgifte  
tacrolimus

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke capsule bevat 3 mg tacrolimus (als monohydraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 harde capsules met verlengde afgifte  
30x1 harde capsule met verlengde afgifte  
50 harde capsules met verlengde afgifte  
50x1 harde capsule met verlengde afgifte  
100 harde capsules met verlengde afgifte  
100x1 harde capsule met verlengde afgifte

**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 licht en 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**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nederland

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

EU/1/17/1244/015 30 capsules  
EU/1/17/1244/016 30x1 capsule  
EU/1/17/1244/017 50 capsules  
EU/1/17/1244/018 50x1 capsule  
EU/1/17/1244/019 100 capsules  
EU/1/17/1244/020 100x1 capsule

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Tacforius 3 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

|                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>18.    UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b> |
|--------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

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

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tacforius 3 mg capsules met verlengde afgifte  
tacrolimus

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

Teva B.V.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Eenmaal daags.

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

**ALUMINIUMZAK**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tacforius 3 mg capsules met verlengde afgifte  
tacrolimus

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

Teva B.V.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

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

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Eenmaal daags.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tacforius 5 mg harde capsules met verlengde afgifte  
tacrolimus

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke capsule bevat 5 mg tacrolimus (als monohydraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose en Ponceau 4R. Zie bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 harde capsules met verlengde afgifte  
30x1 harde capsule met verlengde afgifte  
50 harde capsules met verlengde afgifte  
50x1 harde capsule met verlengde afgifte  
100 harde capsules met verlengde afgifte  
100x1 harde capsule met verlengde afgifte

**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 licht en 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**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nederland

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

EU/1/17/1244/021 30 capsules  
EU/1/17/1244/022 30x1 capsule  
EU/1/17/1244/023 50 capsules  
EU/1/17/1244/024 50x1 capsule  
EU/1/17/1244/025 100 capsules  
EU/1/17/1244/026 100x1 capsule

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Tacforius 5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

|                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>18.    UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b> |
|--------------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

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

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tacforius 5 mg capsules met verlengde afgifte  
tacrolimus

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

Teva B.V.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Eenmaal daags.

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

**ALUMINIUMZAK**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Tacforius 5 mg capsules met verlengde afgifte  
tacrolimus

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

Teva B.V.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

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

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

Eenmaal daags.

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

**Tacforius 0,5 mg harde capsules met verlengde afgifte**

**Tacforius 1 mg harde capsules met verlengde afgifte**

**Tacforius 3 mg harde capsules met verlengde afgifte**

**Tacforius 5 mg harde capsules met verlengde afgifte**

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 Tacforius 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 Tacforius en waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

Tacforius 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. Tacforius wordt gebruikt om deze afweerreactie van uw lichaam te beïnvloeden zodat het nieuwe, getransplanteerde orgaan door uw lichaam kan worden geaccepteerd.

Tacforius 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.

Tacforius 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?**

Tacrolimus capsules met directe afgifte (bv. Tacni) en Tacforius capsules met verlengde afgifte bevatten beide de werkzame stof tacrolimus. Alleen worden Tacforius capsules met verlengde afgifte eenmaal daags ingenomen, terwijl de capsules met directe afgifte tweemaal daags worden ingenomen. Dit is vanwege het feit dat Tacforius capsules voor een verlengde afgifte (langzamer afgifte gedurende een langere periode) van tacrolimus zorgen. Tacforius capsules met verlengde afgifte en tacrolimus capsules met directe afgifte 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 “Neemt u nog andere geneesmiddelen in?” inneemt
- 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/trombotische 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 Tacforius 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 Tacforius aanpassen.

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

U moet de blootstelling aan zon en UV (ultraviolette) straling beperken wanneer u Tacforius 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 poeder in de capsules moet worden vermeden. Als dergelijk contact optreedt, was dan de huid en spoel de ogen.

#### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

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

#### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Neemt u naast Tacforius nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Het wordt afgeraden Tacforius in combinatie met ciclosporine (een ander geneesmiddel dat gebruikt wordt voor de preventie van transplantaatafstoting 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 Tacforius kunnen beïnvloed worden door andere medicijnen en bloedspiegels van andere medicijnen kunnen beïnvloed worden door inname van Tacforius. Hierdoor is mogelijk een onderbreking van de behandeling, een dosisverhoging of een dosisverlaging van Tacforius 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 Tacforius-bloedspiegels. Daarom is regelmatige controle van uw Tacforius-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 boostergeneesmiddel 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)
- mycophenolzuur, 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
- cannabidiol (onder andere voor de behandeling van epileptische aanvallen)
- metamizol, gebruikt om pijn en koorts te behandelen
- de corticosteroiden prednisolon en methylprednisolon, die behoren tot de klasse van de corticosteroiden 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.

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 Tacforius-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 Tacforius 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 het 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 Tacforius 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 Tacforius 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 tacrolimus.

Tacrolimus komt in de moedermelk. Daarom dient u geen borstvoeding te geven als u Tacforius 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 Tacforius heeft gebruikt. Deze effecten worden vaker waargenomen als u ook alcohol drinkt.

#### **Tacforius bevat lactose**

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

#### **Tacforius 5 mg capsules bevatten Ponceau 4R**

Dit kan allergische reacties veroorzaken.

### **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 uitziet 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 begin dosis 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 doses mogen 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 Tacforius 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 Tacforius verlagen als uw toestand is gestabiliseerd. Uw dokter zal u exact vertellen hoeveel capsules u moet innemen.

Tacforius 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.

Tacforius wordt eenmaal daags in de ochtend oraal ingenomen. Neem Tacforius 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 blisterverpakking in. De capsules moeten in **hun geheel** doorgeslikt worden met een glas water.

Slik niet het zakje met vochtabsorberend materiaal uit de foliezak 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 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 Tacforius kan het risico op afstoting van uw getransplanteerde orgaan vergroten. Stop niet met de behandeling tenzij uw arts u zegt dat u dat moet doen.

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.

Tacforius vermindert het afweermechanisme van het lichaam (het immuunsysteem) zodat het niet zo goed als gewoonlijk infecties kan bestrijden. Indien u Tacforius gebruikt, kunt u daarom vatbaarder 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 Tacforius.

**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.

Verschijselen 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 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 Tacforius en kunnen ernstig zijn:

**Zeer vaak** (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.

**Vaak** (kunnen voorkomen bij maximaal 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 (die 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 (die 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.

**Soms** (kunnen voorkomen bij maximaal 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.

**Zelden** (kunnen voorkomen bij maximaal 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 alvleesklier.
- Problemen met de bloedstroom in de lever.
- Ernstige aandoening met blaarvorming op de huid, in de mond, rond ogen en geslachtsdelen, toegenomen lichaamsbeharig.
- Dorst, vallen, 'band' om de borst, verminderde mobiliteit, zweervorming.

**Zeer zelden** (kunnen voorkomen bij maximaal 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 bijsluiter 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 en de blisterverpakking na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.  
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

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

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 capsule Tacforius 0,5 mg bevat 0,5 mg tacrolimus (als monohydraat).  
Elke capsule Tacforius 1 mg bevat 1 mg tacrolimus (als monohydraat).  
Elke capsule Tacforius 3 mg bevat 3 mg tacrolimus (als monohydraat).  
Elke capsule Tacforius 5 mg bevat 5 mg tacrolimus (als monohydraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn:  
*Inhoud capsule*  
Hypromellose 2910, ethylcellulose, lactose, magnesiumstearaat.  
*Omhulsel capsule*  
Tacforius 0,5 mg / 1 mg / 3 mg harde capsules met verlengde afgifte: rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172), titaniumdioxide (E171), gelatine.  
Tacforius 5 mg harde capsules met verlengde afgifte: rood ijzeroxide (E172), geel ijzeroxide (E172), titaniumdioxide (E171), zwart ijzeroxide (E172), Ponceau 4R (E124), gelatine.  
*Drukinkt*  
Schellak, propyleenglycol, zwart ijzeroxide (E172), kaliumchloride

### Hoe ziet Tacforius eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

*Tacforius 0,5 mg harde capsules met verlengde afgifte*

Harde gelatinecapsules bedrukt met "TR" op de lichtgele capsuledop en met "0,5 mg" op de lichtoranje capsuleromp.

*Tacforius 1 mg harde capsules met verlengde afgifte*

Harde gelatinecapsules bedrukt met "TR" op de witte capsuledop en met "1 mg" op de lichtoranje capsuleromp.

*Tacforius 3 mg harde capsules met verlengde afgifte*

Harde gelatinecapsules bedrukt met "TR" op de lichtoranje capsuledop en met "3 mg" op de lichtoranje capsuleromp.

*Tacforius 5 mg harde capsules met verlengde afgifte*

Harde gelatinecapsules bedrukt met "TR" op de grijsrode capsuledop en met "5 mg" op de lichtoranje capsuleromp.

*Tacforius 0,5 mg / 3 mg / 5 mg harde capsules met verlengde afgifte*

Wordt geleverd in blisterverpakkingen of geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen met 10 capsules in een beschermende foliezak, die tevens een droogmiddel (zakje met vochtabsorberend materiaal) bevat. Verpakkingen met 30, 50 en 100 capsules met verlengde afgifte zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen, en verpakkingen van 30x1, 50x1 en 100x1 capsule met verlengde afgifte zijn verkrijgbaar in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen.

*Tacforius 1 mg harde capsules met verlengde afgifte*

Wordt geleverd in blisterverpakkingen of geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen met 10 capsules in een beschermende foliezak, die tevens een droogmiddel (zakje met vochtabsorberend materiaal) bevat. Verpakkingen met 30, 50, 60 en 100 capsules met verlengde afgifte zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen, en verpakkingen van 30x1, 50x1, 60x1 en 100x1 capsule met verlengde afgifte zijn verkrijgbaar in geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Nederland

**Fabrikant**

Merckle GmbH  
Ludwig-Merckle-Straße 3  
89143 Blaubeuren  
Duitsland

PLIVA Hrvatska d.o.o.  
Prilaz baruna Filipovića 25  
10 000 Zagreb  
Kroatië

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravská 29, c.p. 305  
Opava-Komárov  
74770  
Tsjechië

Teva Operations Poland Sp. z.o.o.  
ul. Mogilska 80  
31-546 Krakow  
Polen

Teva Pharma S.L.U.  
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica  
ES-50016 Zaragoza  
Spanje

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
4042 Debrecen  
Hongarije

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**

**Lietuva**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

**България**  
Тева Фарма ЕАД  
Тел.: +359 24899585

**Česká republika**  
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Danmark**  
Teva Denmark A/S  
Tlf.: +45 44985511

**Deutschland**  
TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Eesti**  
UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**  
TEVA HELLAS A.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**  
Nordic Pharma, S.A.U.  
Tel.: +34 916404041

**France**  
Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**  
Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: + 385 13720000

**Ireland**  
Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**  
Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**  
Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**  
TEVA HELLAS A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**Luxembourg/Luxemburg**  
ratiopharm GmbH  
Allemagne/Deutschland  
Tél/Tel: +49 73140202

**Magyarország**  
Teva Gyógyszergyár Zrt  
Tel.: +36 12886400

**Malta**  
Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Nederland**  
Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**  
Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**  
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**  
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 223459300

**Portugal**  
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**  
Teva Pharmaceuticals S.R.L  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**  
Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**  
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**  
Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**  
Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā

Tel: +371 67323666

**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>.