

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Envarsus 0,75 mg tabletten met verlengde afgifte
Envarsus 1 mg tabletten met verlengde afgifte
Envarsus 4 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Envarsus 0,75 mg tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 0,75 mg tacrolimus (als monohydraat).

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 41,7 mg lactosemonohydraat.

Envarsus 1 mg tabletten met verlengde afgifte

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

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 41,7 mg lactosemonohydraat.

Envarsus 4 mg tabletten met verlengde afgifte

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 4 mg tacrolimus (als monohydraat).

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 104 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Envarsus 0,75 mg tabletten met verlengde afgifte

Ovale, witte tot gebroken witte, niet-omhulde tablet, met aan de ene zijde "0.75" gegraveerd en aan de andere zijde "TCS".

Envarsus 1 mg tabletten met verlengde afgifte

Ovale, witte tot gebroken witte, niet-omhulde tablet, met aan de ene zijde "1" gegraveerd en aan de andere zijde "TCS".

Envarsus 4 mg tabletten met verlengde afgifte

Ovale, witte tot gebroken witte, niet-omhulde tablet, met aan de ene zijde "4" gegraveerd en aan de andere zijde "TCS".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Profylaxe van transplantataafstoting bij volwassen allogene nier- of levertransplantaatontvangers.

Behandeling van afstoting van een allogene transplantaat bij volwassen patiënten, met resistentie voor behandeling met andere immunosuppressiva.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Envarsus is een eenmaal daagse, orale formulering van tacrolimus. Behandeling met tacrolimus vereist nauwkeurige controles door ervaren en adequaat toegeruste medewerkers. Dit geneesmiddel mag alleen worden voorgeschreven, en wijzigingen in de immunosuppressieve therapie mogen alleen worden ingesteld door artsen met ervaring in immunosuppressieve therapie en behandeling van transplantatiepatiënten.

Onbedoelde, ongewilde of zonder toezicht uitgevoerde overschakeling tussen formuleringen van tacrolimus met directe of verlengde afgifte is onveilig. Dit kan leiden tot transplantataafstoting of verhoogde incidentie van bijwerkingen, waaronder onvoldoende of overmatige immunosuppressie, als gevolg van klinisch relevante verschillen in systemische blootstelling aan tacrolimus. Patiënten dienen gehandhaafd te blijven op een enkele formulering van tacrolimus met het daarmee overeenkomende dagelijkse doseringsschema; wijzigingen in de formulering of het doseringsschema mogen uitsluitend plaatsvinden onder nauwlettend toezicht van een transplantatiespecialist (zie rubriek 4.4 en 4.8). Na overschakeling op een andere formulering moet een therapeutische geneesmiddelmonitoring worden uitgevoerd en moeten dosisaanpassingen worden gedaan om te garanderen dat systemische blootstelling aan tacrolimus gehandhaafd blijft.

Dosering

De onderstaande aanbevolen aanvangsdoses zijn uitsluitend bedoeld als richtlijn. Gedurende de initiële postoperatieve periode wordt tacrolimus standaard in combinatie met andere immunosuppressiva toegediend. De dosis kan afhankelijk van het gekozen immunosuppressieve schema variëren.

De dosering van Envarsus dient in eerste instantie te worden gebaseerd op klinische tekenen van afstoting en verdraagbaarheid bij elke individuele patiënt, ondersteund door bloedspiegelbepalingen (zie hieronder bij “Therapeutische geneesmiddelmonitoring”). Als zich klinische tekenen van afstoting voordoen, dient aanpassing van het immunosuppressieve schema te worden overwogen.

Aangezien tacrolimus een stof is met een langzame klaring, kan het enkele dagen duren voordat aanpassingen in het doseringsschema tot een *steady-state* leiden.

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

Gedurende de periode na transplantatie worden de doses van Envarsus gewoonlijk verlaagd. Door veranderingen in de toestand van de patiënt na de transplantatie kan de farmacokinetiek van tacrolimus wijzigen en kunnen verdere aanpassingen van de dosis noodzakelijk zijn.

Overgeslagen dosis

Een vergeten dosis dient zo snel mogelijk op dezelfde dag te worden ingenomen. De dag erna mag geen dubbele dosis worden ingenomen.

Profylaxe van afstoting bij een niertransplantatie

Behandeling met Envarsus dient gestart te worden met een dosis van 0,17 mg/kg/dag die eenmaal daags in de ochtend wordt toegediend. Toediening dient binnen 24 uur na het beëindigen van de chirurgische ingreep worden gestart.

Profylaxe van afstoting bij een levertransplantatie

Behandeling met Envarsus dient gestart te worden met een dosis van 0,11-0,13 mg/kg/dag die eenmaal daags in de ochtend wordt toegediend. Toediening dient binnen 24 uur na het beëindigen van de chirurgische ingreep worden gestart.

Overschakeling van met Prograf of Advagraf behandelde patiënten naar Envarsus – patiënten met allogeen transplantaat

Envarsus is **niet** onderling uitwisselbaar met andere bestaande geneesmiddelen die tacrolimus bevatten (directe afgifte of verlengde afgifte) op basis van gelijke doses.

Bij allogeen transplantatiepatiënten die tweemaal daags Prograf (met directe afgifte) of Advagraf (eenmaal daags) krijgen en die overgeschakeld dienen te worden op Envarsus eenmaal daags, dient te worden overgeschakeld in een verhouding van 1:0,7 (mg:mg) van de totale dagelijkse dosis en bijgevolg moet de onderhoudsdosis van Envarsus 30% lager zijn dan de dosis van Prograf of Advagraf.

Bij stabiele patiënten die overgeschakeld werden van tacrolimus producten met directe afgifte (tweemaal daags) naar Envarsus (eenmaal daags) in een verhouding van 1:0,7 (mg:mg) van de totale dagelijkse dosis was de gemiddelde systemische blootstelling aan tacrolimus (AUC_{0-24}) vergelijkbaar met die van tacrolimus met directe afgifte. Het verband tussen de dalspiegels (C_{24}) van tacrolimus en systemische blootstelling (AUC_{0-24}) voor Envarsus is vergelijkbaar met dat van tacrolimus met directe afgifte. Er is geen onderzoek verricht met overschakeling van patiënten van Advagraf naar Envarsus, maar gegevens van gezonde vrijwilligers zouden erop duiden dat hetzelfde overschakelingspercentage van toepassing is als bij de overschakeling van Prograf naar Envarsus.

Bij overschakeling van tacrolimusproducten met directe afgifte (bijvoorbeeld Prograf-capsules) of van Advagraf-capsules met verlengde afgifte naar Envarsus moeten de dalspiegels worden gemeten vóór de overschakeling en binnen twee weken na de overschakeling. Om zeker te zijn dat een soortgelijke systemische blootstelling wordt gehandhaafd, dienen dosisaanpassingen te worden gemaakt na de overschakeling. Het dient te worden opgemerkt dat negroïde patiënten mogelijk een hogere dosis nodig hebben om de beoogde dalspiegels te bereiken.

Overschakeling van ciclosporine op tacrolimus

Voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten worden overgeschakeld van een behandeling gebaseerd op ciclosporine naar een behandeling gebaseerd op tacrolimus (zie rubriek 4.4 en 4.5). De gecombineerde toediening van ciclosporine en tacrolimus wordt niet aanbevolen. Behandeling met tacrolimus kan worden gestart na rekening te hebben gehouden met de bloedspiegels van ciclosporine en de klinische toestand van de patiënt. Bij verhoogde bloedspiegels van ciclosporine moet toediening worden uitgesteld. In de praktijk wordt 12-24 uur na het staken van ciclosporine met een behandeling op basis van tacrolimus gestart. Na de overschakeling dienen de bloedspiegels van ciclosporine te worden gecontroleerd, aangezien de klaring van ciclosporine kan zijn veranderd.

Behandeling van afstoting van een allogeen transplantaat

Verhoging van doses van tacrolimus, aanvullende therapie met corticosteroiden en introductie van korte kuren met mono-/polyklonale antilichamen zijn allemaal toegepast om episodes van afstoting te behandelen. Indien tekenen van toxiciteit worden waargenomen, zoals ernstige bijwerkingen (zie rubriek 4.8), moet de dosis van Envarsus misschien worden verlaagd.

Behandeling van afstoting van een allogeen transplantaat na een nier- of levertransplantatie

Voor overschakeling van andere immunosuppressiva op eenmaal daagse behandeling met tacrolimus dient de behandeling te worden gestart met de initiële orale dosis die wordt aanbevolen bij respectievelijk een nier- en levertransplantatie voor profylaxe van transplantaatafstoting.

Therapeutische geneesmiddelmonitoring

Dosering dient bij elke individuele patiënt in eerste instantie te worden gebaseerd op klinische tekenen van afstoting en verdraagbaarheid, ondersteund met monitoring van de dalspiegel van tacrolimus in volbloed.

Als hulpmiddel voor de optimale dosering zijn diverse immunoassays beschikbaar om de concentraties van tacrolimus in volbloed 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 gecontroleerd. Er is een verband tussen de dalspiegels van tacrolimus en systemische blootstelling (AUC_{0-24}); deze is voor de formulering met directe afgifte en Envarsus vergelijkbaar.

Gedurende de periode na transplantatie dienen controles van de bloeddalspiegels van tacrolimus te worden uitgevoerd. Bloeddalspiegels van tacrolimus dienen ongeveer 24 uur na toediening van de dosis Envarsus, net voor de volgende dosis, te worden bepaald. De bloeddalspiegels van tacrolimus dienen eveneens nauwkeurig te worden gecontroleerd na overschakeling van tacrolimusproducten, na dosisaanpassingen, na veranderingen in het immunosuppressieve schema of na gelijktijdige toediening van stoffen die de volbloedconcentratie van tacrolimus kunnen veranderen (zie rubriek 4.5). De frequentie van bloedspiegelbepalingen moet worden gebaseerd op de klinische behoeften. Aangezien tacrolimus een stof is met een langzame klaring, kan het enkele dagen duren voordat aanpassingen in het dosisschema van Envarsus de beoogde *steady-state* bereiken.

Gegevens van klinische studies duiden erop dat de meeste patiënten met succes kunnen worden behandeld als de bloeddalspiegels van tacrolimus beneden de 20 ng/ml worden gehandhaafd. Bij het interpreteren van de volbloedspiegels moet rekening worden gehouden met de klinische toestand van de patiënt. In de klinische praktijk vallen de volbloeddalspiegels in de vroege periode na transplantatie doorgaans binnen het bereik van 5-20 ng/ml bij niertransplantatiepatiënten en 5-15 ng/ml tijdens de daaropvolgende onderhoudstherapie.

Speciale populaties

Oudere patiënten (> 65 jaar)

Op dit ogenblik zijn er geen aanwijzingen die aantonen dat bij oudere patiënten de dosis moet worden aangepast.

Leverfunctiestoornis

Verlaging van de dosis kan noodzakelijk zijn bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis om de bloeddalspiegels van tacrolimus binnen het aanbevolen beoogde bereik te handhaven.

Nierfunctiestoornis

Aangezien de nierfunctie geen invloed heeft op de farmacokinetiek van tacrolimus (zie rubriek 5.2), is een dosisaanpassing niet noodzakelijk. Echter, gezien de potentiële nefrotoxiciteit van tacrolimus wordt aanbevolen de nierfunctie zorgvuldig te controleren (met inbegrip van seriële serumcreatinineconcentraties, berekening van de creatinineklaring en controle van het urinevolume).

Ras

In vergelijking met blanke personen hebben negroïde patiënten mogelijk hogere doses van tacrolimus nodig om vergelijkbare dalspiegels te bereiken. In klinische studies werden patiënten van tweemaal daags Prograf overgeschakeld naar Envarsus bij 1:0,85 (mg: mg).

Geslacht

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

Pediatriische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Envarsus bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Envarsus is een eenmaal daags, orale formulering van tacrolimus. Het wordt aanbevolen de orale dagelijkse dosis van Envarsus eenmaal daags 's ochtends toe te dienen.

De tabletten dienen in zijn geheel te worden doorgeslikt met vloeistof (bij voorkeur water) onmiddellijk nadat ze uit de blisterverpakking werden genomen. Envarsus dient in het algemeen op een lege maag te worden ingenomen om maximale absorptie te verkrijgen (zie rubriek 5.2). Patiënten moet worden aangeraden om het droogmiddel niet in te slikken.

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 waargenomen met tacrolimus, 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 gehandhaafd te blijven op een enkele formulering van tacrolimus met het daarmee overeenkomende dagelijkse doseringsschema; wijzigingen in de formulering of het schema dienen uitsluitend plaats te vinden onder nauwlettend toezicht van een transplantatiespecialist (zie rubriek 4.2 en 4.8).

Voor de behandeling van afstoting van allogene transplantaten bij volwassen patiënten met resistentie voor behandeling met andere immunosuppressiva zijn nog geen klinische studies beschikbaar voor Envarsus met verlengde afgifte.

Klinische gegevens met betrekking tot de profylaxe van transplantaatafstoting bij volwassen allogene ontvangers van een hart-, long-, pancreas- of darmtransplantaat zijn nog niet beschikbaar voor Envarsus.

Tijdens de initiële periode na transplantatie dienen de volgende parameters routinematig te worden gecontroleerd: bloeddruk, ECG, neurologische en visuele status, nuchtere bloedglucosespiegels, elektrolyten (met name kalium), lever- en nierfunctietesten, hematologische parameters, bloedstollingswaarden en plasma-eiwitbepalingen. Indien klinisch relevante afwijkingen worden waargenomen, dient aanpassing van het immunosuppressieve schema te worden overwogen.

Wanneer stoffen met een potentiële interactie (zie rubriek 4.5), in het bijzonder krachtige remmers van CYP3A4 (zoals telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, telitromycine of claritromycine) of inductoren van CYP3A4 (zoals rifampicine of rifabutine) worden gecombineerd met tacrolimus, dienen de bloedconcentraties van tacrolimus te worden gecontroleerd, om indien nodig de dosis tacrolimus zo aan te passen dat de blootstelling aan tacrolimus gehandhaafd blijft.

Kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, dienen tijdens het gebruik van tacrolimus te worden vermeden vanwege het risico van interacties die tot een verlaging van zowel de bloedconcentraties van tacrolimus als het therapeutische effect van tacrolimus leiden (zie rubriek 4.5).

De gecombineerde toediening van ciclosporine en tacrolimus dient te worden vermeden en voorzichtigheid is geboden bij toediening van tacrolimus aan patiënten die eerder ciclosporine kregen (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 nefrotoxische of neurotoxische effecten bekend zijn, kunnen het risico van deze effecten vergroten (zie rubriek 4.5).

Immunosuppressiva kunnen de respons op een vaccinatie beïnvloeden en een vaccinatie tijdens behandeling met tacrolimus kan minder doeltreffend zijn. Het gebruik van levende, verzwakte vaccins dient te worden vermeden.

Maagdarmstelselaandoeningen

Maagdarmstelselperforatie is gemeld bij patiënten die met tacrolimus werden behandeld. Aangezien maagdarmstelselperforatie een medisch belangrijk voorval is dat tot een levensbedreigende of ernstige aandoening kan leiden, moeten onmiddellijk nadat vermoedelijke symptomen of tekenen optreden de aangewezen behandelingen worden overwogen. Omdat de bloedspiegels van tacrolimus aanzienlijk kunnen veranderen tijdens episodes van diarree, wordt extra monitoring van de tacrolimus-concentratie aanbevolen tijdens episodes van diarree.

Oogaandoeningen

Oogaandoeningen, die soms voortschrijden tot verlies van het gezichtsvermogen, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met tacrolimus. Van sommige gevallen is herstel gemeld bij overschakeling op alternatieve immunosuppressie. Patiënten moeten geadviseerd worden dat ze veranderingen in gezichtsscherpte, veranderingen in kleurwaarneming, wazig zien of gezichtsvelduitval moeten melden, en in dergelijke gevallen wordt onmiddellijke evaluatie aanbevolen met, zo nodig, verwijzing naar een oogarts.

Hartaandoeningen

Ventriculaire en septumhypertrofie, gemeld als cardiomyopathieën, zijn in zeldzame gevallen waargenomen bij met tacrolimus behandelde patiënten. De meeste gevallen waren reversibel en traden op bij bloeddalspiegels van tacrolimus die veel hoger waren dan de maximale aanbevolen waarden. Andere factoren waarvan is vastgesteld dat zij het risico op deze klinische situaties verhogen, zijn onder andere een pre-existente hartaandoening, het gebruik van corticosteroïden, hypertensie, nier- of leverdysfunctie, infecties, vochtoverbelasting en oedeem. Dienovereenkomstig dienen risicopatiënten die een substantiële immunosuppressie krijgen, gemonitord te worden door gebruik te maken van procedures, zoals echocardiografie of ECG vóór en na transplantatie (bijvoorbeeld aanvankelijk na 3 maanden en vervolgens na 9-12 maanden). Indien zich afwijkingen voordoen, dient dosisverlaging van tacrolimus of overschakeling op behandeling met een ander immunosuppressivum te worden overwogen. Tacrolimus kan het QT-interval verlengen, maar op dit moment ontbreekt substantieel bewijs voor het veroorzaken van Torsades de Pointes. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met de diagnose of het vermoeden van aangeboren verlengd QT-syndroom.

Lymfoproliferatieve aandoeningen en maligniteiten

Bij patiënten die werden behandeld met tacrolimus is melding gemaakt van de ontwikkeling van Epstein Barr Virus (EBV-)geassocieerde lymfoproliferatieve afwijkingen (zie rubriek 4.8). Een combinatie van immunosuppressiva, zoals het gelijktijdig geven van antilymfocytische antilichamen (bijvoorbeeld basiliximab, daclizumab), verhoogt het risico op EBV-geassocieerde lymfoproliferatieve afwijkingen. Bij EBV-virus capside antigeen (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 behandeling met Envarsus wordt gestart. Tijdens de behandeling wordt het nauwlettend controleren van EBV-PCR (polymerase-kettingreactie) aanbevolen. Positieve EBV-PCR kan gedurende maanden aantoonbaar blijven en duidt niet noodzakelijk op een lymfoproliferatieve ziekte of een lymfoom.

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

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

Infecties, waaronder opportunistische infecties

Patiënten die worden behandeld met immunosuppressiva, waaronder Envarsus, hebben een verhoogd risico op infecties, waaronder opportunistische infecties (bacterieel, fungaal, viraal en protozoaal), zoals nefropathie ten gevolge van het BK-virus en progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) ten gevolge van het JC-virus. 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, dat chronisch kan worden). Vaak zijn deze infecties gerelateerd aan een hoge totale immunosuppressieve belasting en kunnen ze leiden tot ernstige of fatale aandoeningen waarmee artsen rekening moeten houden bij de differentiële diagnose bij patiënten met een onderdrukt immuunsysteem en met een verslechterende lever- of nierfunctie of neurologische symptomen. Preventie en behandeling moeten overeenstemmen met de klinische richtlijnen.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)

Bij patiënten die behandeld zijn met tacrolimus is melding gemaakt van de ontwikkeling van posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES). Indien patiënten die tacrolimus gebruiken symptomen vertonen die duiden op PRES, zoals hoofdpijn, veranderde geestelijke gesteldheid, epilepsieaanvallen en problemen met het gezichtsvermogen, dient een radiologisch onderzoek (bijvoorbeeld een MRI-scan) te worden uitgevoerd. Indien PRES wordt gediagnosticeerd, wordt een adequate behandeling van de bloeddruk en de epilepsieaanvallen alsook het onmiddellijk stoppen van systemische tacrolimus geadviseerd. De meeste patiënten herstellen volledig nadat gepaste maatregelen zijn genomen.

Zuivere erythrocytaire aplasie

Gevallen van zuivere erythrocytaire aplasie (PRCA, *pure red cell aplasia*) zijn gemeld bij patiënten die zijn behandeld met tacrolimus. Bij alle patiënten werden risicofactoren gemeld voor PRCA, zoals parvovirus B19-infectie, een onderliggende ziekte of comediatie geassocieerd met PRCA.

Speciale populaties

Er is beperkte ervaring bij niet-blanke patiënten en patiënten met een verhoogd immunologisch risico (bijvoorbeeld nieuwe transplantatie, bewijs van panel-reactieve antilichamen, PRA). Een verlaging van de dosis kan noodzakelijk zijn bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

Hulpstoffen

Envarsus bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Het wordt sterk aanbevolen om de bloedspiegels van tacrolimus alsook de nierfunctie en andere bijwerkingen nauwlettend te monitoren wanneer stoffen die de potentie hebben om het metabolisme van CYP3A4 te veranderen of op andere wijze de bloedspiegels van tacrolimus te beïnvloeden gelijktijdig worden gebruikt, en zo nodig de behandeling met tacrolimus te onderbreken of de dosis zo aan te passen dat blootstelling aan tacrolimus vergelijkbaar blijft (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Effect van andere geneesmiddelen op het metabolisme van tacrolimus

CYP3A4-remmers die mogelijk leiden tot stijging van de bloedspiegels van tacrolimus

Klinisch is van de volgende stoffen aangetoond dat zij de bloedspiegels van tacrolimus verhogen: Sterke interacties zijn waargenomen met antimycotica, zoals ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol en isavuconazol, het macrolide-antibioticum erytromycine, HIV-proteaseremmers (bijvoorbeeld ritonavir, nelfinavir, saquinavir) of proteaseremmers van het hepatitis C-virus (HCV) (bijvoorbeeld telaprevir, boceprevir, en de combinatie van ombitasvir en paritaprevir met ritonavir, wanneer gebruikt met en zonder dasabuvir), het farmacokinetisch versterkende middel cobicistat, en de tyrosinekinaseremmers nilotinib en imatinib. Gelijktijdig gebruik van deze stoffen kan bij bijna alle patiënten een verlaging van de dosis van tacrolimus noodzakelijk maken.

Farmacokinetische studies hebben aangetoond dat de toename in bloedspiegels hoofdzakelijk het gevolg is van 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 uitgesproken.

Zwakkere interacties zijn waargenomen met clotrimazol, claritromycine, josamycine, nifedipine, nocardipine, diltiazem, verapamil, amiodaron, danazol, ethinylestradiol, omeprazol en nefazodon.

In vitro is gebleken dat de volgende stoffen mogelijk het metabolisme van tacrolimus remmen: bromocriptine, cortison, dapson, ergotamine, gestodeen, lidocaïne, mefenytoïne, miconazol, midazolam, nilvadipine, norethindron, kinidine, tamoxifen en (triacetyl)oleandomycine.

Van grapefruitsap is gemeld dat het de bloedspiegel van tacrolimus verhoogt en daarom dient het te worden vermeden.

Lansoprazol en ciclosporine kunnen mogelijk het CYP3A4-gemedieerde metabolisme van tacrolimus remmen en daardoor de volbloedconcentraties van tacrolimus verhogen.

Andere interacties die mogelijk leiden tot een stijging van de bloedspiegels van tacrolimus

Tacrolimus wordt in grote mate aan plasma-eiwitten gebonden. Er dient rekening te worden gehouden met mogelijke interacties met andere actieve stoffen waarvan bekend is dat ze een hoge affiniteit bezitten voor plasma-eiwitten (bijvoorbeeld NSAID's, orale anticoagulantia of orale antidiabetica). Andere mogelijke interacties die systemische blootstelling van tacrolimus kunnen verhogen, zijn onder meer prokinetische middelen (zoals metoclopramide en cisapride), cimetidine en magnesium-aluminium-hydroxide.

CYP3A4-inductoren die mogelijk leiden tot een daling van de bloedspiegels van tacrolimus

Klinisch is van de volgende stoffen aangetoond dat zij de bloedspiegels van tacrolimus verlagen: Interacties zijn waargenomen met rifampicine, fenytoïne en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), waardoor bij bijna alle patiënten de dosis van tacrolimus mogelijk moet worden verhoogd. Klinisch significante interacties zijn ook waargenomen met fenobarbital. Van onderhoudsdoses van corticosteroiden is aangetoond dat ze de bloedspiegels van tacrolimus verlagen.

Hoge doses prednisolon of methylprednisolon, toegediend voor de behandeling van acute afstoting, kunnen de bloedspiegels van tacrolimus verhogen of verlagen.

Carbamazepine, metamizol en isoniazide kunnen de concentraties van tacrolimus verlagen.

Effect van tacrolimus op het metabolisme van andere geneesmiddelen

Tacrolimus is een gekende CYP3A4-remmer en daarom kan het gelijktijdige gebruik van tacrolimus met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze worden gemetaboliseerd door CYP3A4 het metabolisme van zulke geneesmiddelen beïnvloeden.

De halfwaardetijd van ciclosporine wordt verlengd bij gelijktijdige toediening van tacrolimus. Bovendien kunnen synergistische/additieve nefrotoxische effecten optreden. Daarom wordt gelijktijdige toediening van ciclosporine en tacrolimus niet aanbevolen en is voorzichtigheid geboden bij toediening van tacrolimus aan patiënten die eerder ciclosporine kregen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Van tacrolimus is gebleken dat het de bloedspiegel van fenytoïne verhoogt.

Aangezien tacrolimus de klaring van anticonceptiva op basis van steroïden kan verminderen en daardoor tot een verhoogde blootstelling aan hormonen kan leiden, is extra voorzichtigheid geboden wanneer een beslissing wordt genomen over anticonceptieve maatregelen.

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

Uit dieronderzoek is gebleken dat tacrolimus de klaring van pentobarbital en antipyrine kan verminderen en de halfwaardetijd kan verlengen.

Mycofenolzuur

Voorzichtigheid is geboden wanneer wordt overgeschakeld van een combinatietherapie van ciclosporine, dat invloed heeft op de enterohepatische hercirculatie van mycofenolzuur, op tacrolimus, dat dit effect niet heeft, omdat dit zou kunnen leiden tot veranderingen in blootstelling aan mycofenolzuur. Geneesmiddelen die de enterohepatische cyclus van mycofenolzuur verstoren, kunnen de plasmaspiegel van mycofenolzuur verlagen en de werkzaamheid van mycofenolzuur verminderen. Therapeutische geneesmiddelcontrole van mycofenolzuur is mogelijk aangewezen wanneer wordt overgeschakeld van ciclosporine op tacrolimus of *vice versa*.

Andere interacties die leiden tot klinisch schadelijke effecten

Gelijktijdig gebruik van tacrolimus met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze nefrotoxische of neurotoxische effecten hebben, kan deze effecten versterken (bijvoorbeeld aminoglycosiden, gyraseremmers, vancomycine, cotrimoxazol, NSAID's, ganciclovir of aciclovir).

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

Aangezien behandeling met tacrolimus verband kan houden met hyperkaliëmie of pre-existente hyperkaliëmie kan verhogen, moet gebruik van grote hoeveelheden kalium of van kaliumsparende diuretica (bijvoorbeeld amiloride, triamteren of spironolacton) worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Immunosuppressiva kunnen de respons op een vaccinatie beïnvloeden en een vaccinatie tijdens behandeling met tacrolimus kan minder doeltreffend zijn. Het gebruik van levende, verzwakte vaccins moet worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Pediatrische populatie

Onderzoek naar interacties is alleen uitgevoerd bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit gegevens bij de mens blijkt dat tacrolimus de placenta passeert. Beperkte gegevens van ontvangers van een orgaantransplantaat laten bij de behandeling met tacrolimus, in vergelijking met andere immunosuppressiva, geen verhoogd risico op nadelige effecten van het verloop en de uitkomst van de zwangerschap zien. Gevallen van spontane abortus zijn echter gemeld.

Vooralsnog zijn er geen andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. Behandeling met tacrolimus kan worden overwogen bij zwangere vrouwen wanneer er geen veiliger alternatief is en wanneer de verkregen voordelen opwegen tegen het potentiële risico voor de foetus. In het geval van

in utero blootstelling wordt aanbevolen de pasgeborene te monitoren op mogelijke nadelige effecten van tacrolimus (in het bijzonder effecten op de nieren). Er is risico op vroeggeboorte (< 37 weken) (incidentie van 66 op de 123 geboortes, d.w.z. 53,7%; gegevens hebben echter aangetoond dat de meeste pasgeborenen een normaal geboortegewicht hadden voor hun zwangerschapsleeftijd) en op hyperkaliëmie bij de pasgeborene (incidentie 8 op de 111 zuigelingen, d.w.z. 7,2%), die echter spontaan normaliseert. Bij ratten en konijnen veroorzaakte tacrolimus embryofetale toxiciteit bij doses waarbij maternale toxiciteit optrad (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Uit gegevens bij de mens blijkt dat tacrolimus wordt uitgescheiden in de moedermelk. Aangezien nadelige effecten op de pasgeborene niet kunnen worden uitgesloten, mogen vrouwen die Envarsus krijgen geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

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

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

Envarsus kan een geringe invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Tacrolimus kan visuele en neurologische stoornissen veroorzaken. Dit effect kan worden versterkt wanneer Envarsus in combinatie met alcohol wordt toegediend.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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 ($\geq 1/1.000$, < 1/100); zelden ($\geq 1/10.000$, < 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

Patiënten die tacrolimus krijgen, lopen regelmatig een groter risico op infecties (viraal, bacterieel, fungaal, protozoaal). Het verloop van pre-existente infecties kan verergeren. Zowel gegeneraliseerde als lokale infecties kunnen voorkomen.

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

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

Patiënten die immunosuppressieve therapie ondergaan, lopen een verhoogd risico op het ontwikkelen van maligniteiten. Zowel benigne als maligne neoplasma, waaronder EBV-geassocieerde lymfoproliferatieve afwijkingen en huidmaligniteiten zijn gemeld in verband met behandeling met tacrolimus.

Immuunsysteemaandoeningen

Allergische en anafylactoïde reacties zijn waargenomen bij patiënten die tacrolimus krijgen (zie rubriek 4.4).

Systeem/ orgaanklasse	Frequentie van bijwerkingen					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<u>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</u>		anemie, trombocytopenie, leukopenie, abnormale rode bloedcelanalyses, leukocytose	coagulopathieën, pancytopenie, neutropenie, abnormale stollings- en bloedingsanalyses	trombotische trombocytopenische purpura, hypoprotrombinemie, trombotische microangiopathie		zuivere erythrocytaire aplasie, agranulocytose, hemolytische anemie
<u>Endocriene aandoeningen</u>				hirsutisme		
<u>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</u>	diabetes mellitus, hyperglykemische condities, hyperkaliëmie	anorexie, metabole acidoses, andere elektrolytafwijkingen, hyponatriëmie, vochttopstapeling, hyperurikemie, hypomagnesiëmie, hypokaliëmie, hypocalciëmie, verminderde eetlust, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, hypertriglyceridemie, hypofosfatemie	dehydratie, hypoglykemie, hypoproteïnemie, hyperfosfatemie			
<u>Psychische stoornissen</u>	slapeloosheid	verwardheid en desoriëntatie, depressie, angstsymptomen, hallucinatie, psychische stoornissen, zwaarmoedige stemming, stemmingsstoornissen en -wisselingen, nachtmerrie	psychotische stoornis			

Systeem/ orgaanklasse	Frequentie van bijwerkingen					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<u>Zenuwstelsel- aandoeningen</u>	hoofdpijn, tremor	zenuwstelselaan- doeningen, insulten, bewustzijnsstoor- nissen, perifere neuropathieën, duizeligheid, paresthesieën en dysesthesieën, verminderd vermogen tot schrijven	encefalopa- thie, centraal zenuwstelsel hemorragieën en cerebro- vasculaire accidenten, coma, spraak- en taalafwij- kingen, verlamming en parese, amnesie	hypertonie	myasthenie	
<u>Oogaandoeningen</u>		oogaandoeningen, wazig zien, fotofobie	cataract	blindheid		opticus- neuropathie
<u>Evenwichts- orgaan- en ooraandoeningen</u>		oorsuizen	gehoorverlies	neurosenso- risch gehoorverlies	doofheid	
<u>Hartaandoe- ningen</u>		ischemische coronaire arterie- aandoeningen, tachycardie	hartfalen, ventriculaire ritmestoornis- sen en hartstilstand, supraventri- culaire aritmieën, cardiomyopa- thieën, ventriculaire hypertrofie, hartklop- pingen	pericardiale effusie		
<u>Bloedvat- aandoeningen</u>	hypertensie	trombo-embo- lische en ischemische voorvallen, vasculaire hypotensieve aandoeningen, hemorragie, perifere vasculaire aandoeningen	diepe veneuze trombose ledemaat, shock, infarct			
<u>Ademhalings- stelsel- borstkas- en mediastinum- aandoeningen</u>		parenchymale long afwijking, dyspnoe, pleurale effusie, hoesten, faryngitis, neusverstopping en ontstekingen	ademhalings- stoornissen, ademhalings- wegstoornis- sen, astma	acute respiratoire distress syndroom		

Systeem/ orgaanklasse	Frequentie van bijwerkingen					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<u>Maagdarmstelsel- aandoeningen</u>	diarree, nausea	maagdarmstelsel- tekenen en -symptomen, braken, maag- darmstelsel- en abdominale pijnen, ontstekingsreactie van het maag- darmstelsel, gastro-intestinale bloedingen, maagdarmstelsel- ulceratie en -perforatie, ascites, stomatitis en ulceratie, constipatie, tekenen en symp- tomen van verteringsstoornis, winderigheid, opgeblazenheid en opgezwollen- heid, losse stoelgang	acute en chronische pancreatitis, peritonitis, paralytische ileus, gastro-oeso- fageale reflux ziekte, verminderde maaglediging	pancreas- pseudocyste, subileus		
<u>Lever- en galaandoeningen</u>		galwegaandoe- ningen, levercelschade en hepatitis, cholestase en geelzucht		veno-occlu- sieve leverziekte, leverarterie- trombose	leverfalen	
<u>Huid- en onderhuid- aandoeningen</u>		rash, pruritus, kaalhoofdigheid, acne, toenemend zweeten	dermatitis, lichtoverge- voeligheid	toxische epidermale necrolyse (Lyell-syn- droom)	Stevens- Johnson- syndroom	
<u>Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen</u>		artralgie, rugpijn, spierkrampen, pijn in ledemaat	gewrichts- aandoeningen	verminderde mobiliteit		
<u>Nier- en urineuweg- aandoeningen</u>	Verminderde nierfunctie	nierfalen, acuut nierfalen, toxische nefropathie, tubulaire nier necrose, problemen met urineren, oligurie, blaas- en urethrasympto- men	hemolytisch uremisch syndroom, anurie		nefropathie, bloederige cystitis	
<u>Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen</u>			dysmenorroe en uterus- bloeding			

Systeem/ orgaanklasse	Frequentie van bijwerkingen					
	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
<u>Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornissen</u>		koorts, pijn en onbehagen, asthenie-aandoeningen, oedeem, lichaamstemperatuur waarnemingsstoornis	griepachtige verschijnselen, zich zenuwachtig voelen, abnormaal gevoel, falen van meerdere organen, gevoel van druk op de borst, temperatuur-intolerantie	vallen, ulcus, beklemd gevoel in de borst, dorst	toename vetweefsel	
<u>Onderzoeken</u>	abnormale leverfunctie-testen	verhoogd alkalisch fosfatase in het bloed, gewichtstoename	verhoogd amylase, ECG abnormaal, abnormale hartslag- en polsonderzoeken, gewichtsverlies, verhoogd lactaatdehydrogenase in het bloed		abnormaal echocardiogram	
<u>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</u>		primaire transplantaat-dysfunctie				

Er zijn medicatiefouten waargenomen, waaronder onbedoelde, ongewilde of zonder toezicht uitgevoerde substitutie van tacrolimusformuleringen met directe of verlengde afgifte. Er is een aantal geassocieerde gevallen van transplantatafstoting gemeld.

In klinisch onderzoek bij niertransplantatiepatiënten die Envarsus kregen, waren de meest voorkomende bijwerkingen (minstens 2% van de patiënten) tremor, diabetes mellitus, verhoogd bloed creatine, urineweginfectie, hypertensie, BK virus infectie, verminderde nierfunctie, diarree, toxiciteit voor diverse middelen en toxische nefropathie; die allemaal bekend zijn om hun voorkomen bij de respectievelijke patiëntenpopulatie die met immunosuppressiva wordt behandeld. Bij alle blijkt er geen significant verschil te zijn in het patroon van bijwerkingen die vermoedelijk een oorzakelijk verband hebben met het onderzoeksgeneesmiddel tussen eenmaal daags Envarsus en tacrolimus-capsules met directe afgifte (Prograf).

In klinisch onderzoek met levertransplantatiepatiënten die Envarsus kregen, waren de meest voorkomende bijwerkingen (bij minstens 2% van de patiënten) tremor, hoofdpijn, vermoeidheid, hyperkaliëmie, hypertensie, nierfalen, verhoogd bloed creatine, duizeligheid, hepatitis C, spierspasmen, tinea-infectie, leukopenie, sinusitis en bovenste luchtweginfecties; die allemaal bekend zijn om hun voorkomen bij de respectievelijke patiëntenpopulatie die met immunosuppressiva wordt behandeld. Net zoals bij ontvangers van een niertransplantaat blijkt er geen betekenisvol verschil te zijn in het patroon van vermoedelijke bijwerkingen tussen eenmaal daags Envarsus en tacrolimus-capsules met directe afgifte (Prograf).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Ervaring met overdosering is beperkt. Diverse gevallen van accidentele overdosering zijn gemeld met tacrolimus. Symptomen bestonden uit tremor, hoofdpijn, misselijkheid en braken, infecties, urticaria, lethargie en verhoging in BUN, serumcreatinineconcentraties en alanineaminotransferase-concentraties.

Een specifiek antidotum voor behandeling met tacrolimus is niet beschikbaar. Indien overdosering voorkomt, moeten algemene ondersteunende maatregelen en behandeling van de symptomen worden uitgevoerd.

Op basis van het hoge moleculairgewicht, de geringe wateroplosbaarheid en sterke binding aan erythrocyten en plasma-eiwit wordt verwacht dat tacrolimus niet dialyseerbaar is. Bij geïsoleerde patiënten met zeer hoge plasmaconcentraties waren hemofiltratie en hemodiafiltratie doeltreffend voor het verlagen van toxische concentraties. In geval van een orale intoxicatie kan maagspoelen en/of het gebruik van adsorbentia (zoals actieve kool) van nut zijn als deze kort na de inname worden gebruikt. Het moet echter worden vermeld dat er geen directe ervaring is met Envarsus bij overdosering.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Op moleculair niveau blijken de effecten van tacrolimus gemedieerd te worden door binding aan een cytosolisch eiwit (FKBP12), dat verantwoordelijk is voor de intracellulaire accumulatie van de stof. Het complex FKBP12-tacrolimus wordt specifiek en competitief aan calcineurine gebonden en remt calcineurine, wat leidt tot een calciumafhankelijke remming van T-celsignaaloverdrachtswegen, hetgeen transcriptie van een specifieke set cytokinegenen voorkomt.

Farmacodynamische effecten

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 een transplantaat. Tacrolimus onderdrukt activatie van T-cellen en proliferatie van T-helpercelafhankelijke B-cellen, alsook de vorming van lymfokines (zoals interleukine 2, 3 en γ -interferon) en de expressie van de interleukine 2-receptor.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Resultaten van klinisch onderzoek verricht met tacrolimus eenmaal daags

Niertransplantatie

De werkzaamheid en veiligheid van Envarsus en Prograf, beide in combinatie met mycofenolaatmofetil (MMF), corticosteroïden en IL-2-receptorantagonist volgens de zorgstandaard, werden vergeleken in een gerandomiseerd, dubbelblind, dubbeldummy onderzoek bij 543 *de novo* niertransplantaatontvangers.

Het percentage patiënten met één of meer dan een episode van klinisch vermoedelijke en behandelde afstotingen tijdens het 360 dagen durende onderzoek bedroeg 13,8% voor de Envarsus-groep (N=268) en 15,6% voor de Prograf-groep (N=275). Het percentage voor voorvallen van centraal gelezen, door biopsie bevestigde acute afstoting tijdens het 360 dagen durende onderzoek bedroeg 13,1% in de Envarsus-groep (N=268) en 13,5% in de Prograf-groep (N=275). Het percentage voor falende werkzaamheid, gemeten door het samengestelde eindpunt voor overlijden, verlies van transplantaat, centraal gelezen door biopsie bevestigde acute afstoting en uitval voor opvolging bedroeg 18,3% in de Envarsus-groep en 19,6% in de Prograf-groep. Het behandelingsverschil (Envarsus-Prograf) bedroeg -1,35% (95% betrouwbaarheidsinterval [-7,94%; 5,27%]). Fatale bijwerkingen die voortkomen uit de behandeling, kwamen voor bij 1,8% van de met Envarsus behandelde patiënten en bij 2,5% van de met Prograf behandelde patiënten.

De werkzaamheid en veiligheid van Envarsus en Prograf, beide in combinatie met mycofenolaatmofetil (MMF) of mycofenolaatnatrium (MPS) en corticosteroiden, werden vergeleken bij 324 stabiele ontvangers van een niertransplantaat. Het percentage door biopsie bevestigde acute afstoting tijdens het 360 dagen durend onderzoek bedroeg 1,2% in de Envarsus-groep (N=162) na overschakeling van Prograf bij een dosisverhouding van 1:0,7 (mg: mg) en 1,2% in de groep waarbij Prograf werd gehandhaafd (N=162). Het percentage voor falende werkzaamheid, gemeten door het samengestelde eindpunt voor overlijden, verlies van transplantaat, door biopsie bevestigde acute afstoting en uitval voor opvolging, bedroeg 2,5% bij zowel de Envarsus-groep als de Prograf-groep. Het behandelingsverschil (Envarsus-Prograf) bedroeg 0% (95% betrouwbaarheidsinterval [-4,21%; 4,21%]). Het percentage voor falen van behandeling met hetzelfde samengestelde eindpunt met centraal gelezen door biopsie bevestigde acute afstoting bedroeg 1,9% in de Envarsus-groep en 3,7% in de Prograf-groep (95% betrouwbaarheidsinterval [-6,51%; 2,31%]). Fatale bijwerkingen als gevolg van de behandeling kwamen voor bij 1,2% van de met Envarsus behandelde patiënten en bij 0,6% van de met Prograf behandelde patiënten.

Levertransplantatie

De farmacokinetiek, werkzaamheid en veiligheid van Envarsus en tacrolimus-capsules met directe afgifte (Prograf), beide in combinatie met corticosteroiden, zijn vergeleken bij 117 ontvangers van een levertransplantaat, van wie 88 een behandeling met Envarsus kregen. In het onderzoek met de novo levertransplantatie werden 29 personen behandeld met Envarsus. Het percentage voor voorvallen van door biopsie bevestigde acute afstoting binnen de 360 dagen durende onderzoeksperiode verschilde niet significant tussen de Envarsus-groep en de groep met tacrolimus met directe afgifte. De algemene incidentie van fatale bijwerkingen als gevolg van de behandeling voor de gecombineerde de novo en stabiele populatie met levertransplantaat verschilde niet significant tussen de Envarsus-groep en de groep met tacrolimus met directe afgifte.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De orale biologische beschikbaarheid van Envarsus was verminderd wanneer het geneesmiddel na een maaltijd werd toegediend; de mate van absorptie was afgenomen met 55% en de maximale plasmaconcentratie was gedaald met 22% wanneer het onmiddellijk na een vetrijke maaltijd werd ingenomen. Daarom dient Envarsus in het algemeen op een lege maag te worden ingenomen om maximale absorptie te verkrijgen.

Bij de mens is aangetoond dat tacrolimus door het gehele maag-darmstelsel kan worden geabsorbeerd. De beschikbare tacrolimus wordt gewoonlijk snel geabsorbeerd. Envarsus is een formulering van tacrolimus met verlengde afgifte, wat leidt tot een verlengd oraal absorptieprofiel, met een gemiddelde tijd tot de maximale bloedconcentratie (C_{max}) van ongeveer 6 uur (t_{max}) bij *steady-state*.

De absorptie is variabel en de gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van tacrolimus ligt in het bereik van 20-25% (het individuele bereik bij volwassen patiënten is 6-43%). De orale biologische beschikbaarheid is ongeveer 40% hoger voor Envarsus dan voor dezelfde dosis van de formulering van tacrolimus met directe afgifte (Prograf) bij niertransplantatiepatiënten.

Hogere C_{gem} (~50%), verminderde piekdalfluctuatie (C_{max}/C_{min}) en een langere T_{max} zijn waargenomen voor Envarsus ten opzichte van zowel de formulering van tacrolimus met directe afgifte (Prograf) als een eenmaal daagse formulering van tacrolimus (Advagraf). Gemiddelde waarden voor C_{max} , procentuele graad van fluctuatie en procentuele graad van schommelingen waren significant lager bij toediening van Envarsus-tabletten.

Er bestaat een sterk verband tussen AUC en volbloeddalspiegels bij *steady-state* voor Envarsus. Daarom geeft een controle van volbloeddalspiegels een goede schatting van systemische blootstelling.

In vitro testresultaten duiden erop dat er geen risico is van *in vivo* dosis dumping als gevolg van de consumptie van alcohol.

Distributie

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

In de systemische circulatie bindt tacrolimus in sterke mate aan erythrocyten, wat leidt tot een distributieverhouding van volbloed/plasmaconcentraties van ongeveer 20:1. In plasma wordt tacrolimus in sterke mate (> 98,8%) aan plasma-eiwitten gebonden, voornamelijk aan serumalbumine en α -1-zuur glycoproteïne.

Tacrolimus wordt in grote mate in het lichaam gedistribueerd. Het *steady-state* distributievolume bedraagt op basis van plasmaconcentraties (bij gezonde personen) ongeveer 1.300 l. Overeenstemmende gegevens op basis van volbloed bedroegen gemiddeld 47,6 l.

Biotransformatie

Tacrolimus wordt in grote mate gemetaboliseerd in de lever, voornamelijk door cytochroom P450-3A4. Tacrolimus wordt tevens aanzienlijk gemetaboliseerd in de darmwand. Er zijn diverse metabolieten vastgesteld. Van slechts een van deze is *in vitro* immunosuppressieve activiteit aangetoond die vergelijkbaar is met die van tacrolimus. De overige metabolieten hebben slechts zwakke of geen immunosuppressieve activiteit. Slechts een 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. Bij gezonde personen bedroeg de gemiddelde totale lichaamsklaring, geschat op basis van volbloedconcentraties, 2,25 l/uur. Bij volwassen lever-, nier- en harttransplantatiepatiënten zijn waarden van respectievelijk 4,1 l/uur, 6,7 l/uur en 3,9 l/uur waargenomen. Factoren, zoals lage hematocriet- en eiwitwaarden, die leiden tot een stijging van de ongebonden fractie van tacrolimus, of een door corticosteroïden geïnduceerd verhoogd metabolisme, worden beschouwd als factoren die verantwoordelijk zijn voor de hogere klaringspercentages die zijn waargenomen na transplantatie.

De halfwaardetijd van tacrolimus is lang en variabel. Bij gezonde personen bedraagt de gemiddelde halfwaardetijd in volbloed ongeveer 30 uur.

Na intraveneuze en orale toediening van ^{14}C -gelabeld tacrolimus werd de meeste radioactiviteit met de feces uitgescheiden. Ongeveer 2% van de radioactiviteit werd uitgescheiden in de urine. Minder dan 1% van onveranderde tacrolimus werd teruggevonden in de urine en feces, wat erop wijst dat tacrolimus vrijwel geheel wordt gemetaboliseerd vóór uitscheiding: de gal is de voornaamste eliminatieroute.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoek op het gebied van toxiciteit, uitgevoerd bij ratten en bavianen, waren de nieren en de pancreas de primaire organen die getroffen werden. Bij ratten veroorzaakte tacrolimus toxische

effecten op het zenuwstelsel en de ogen. Reversibele cardiotoxische effecten zijn waargenomen bij konijnen na intraveneuze toediening van tacrolimus.

Bij ratten en konijnen werd embryofetale toxiciteit waargenomen die zich beperkte tot doses die significante toxiciteit bij de moederdieren veroorzaakte. Bij ratten werd de vrouwelijke voortplantingsfunctie, met inbegrip van de geboorte, verstoord bij toxische doses en het nageslacht vertoonde een lager geboortegewicht, verminderde levensvatbaarheid en vertraagde groei.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hypromellose
Lactosemonohydraat
Macrogol 6000
Poloxameer 188
Magnesiumstearaat
Wijnsteenzuur (E334)
Gebutyleerd hydroxytolueen (E321)
Dimethicon 350

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

Na opening van de wikkel van aluminiumfolie: 45 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke wikkel van aluminiumfolie ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC blisterverpakkingen met 10 tabletten met verlengde afgifte. Drie (3) blisterverpakkingen worden samen verpakt in een wikkel van aluminiumfolie die een droogmiddel bevat.

Verpakkingsgrootten van 30, 60 en 90 tabletten met verlengde afgifte.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo, 26/A
43122 Parma

Italië

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

Envarsus 0,75 mg tabletten met verlengde afgifte

EU/1/14/935/001

EU/1/14/935/002

EU/1/14/935/003

Envarsus 1 mg tabletten met verlengde afgifte

EU/1/14/935/004

EU/1/14/935/005

EU/1/14/935/006

Envarsus 4 mg tabletten met verlengde afgifte

EU/1/14/935/007

EU/1/14/935/008

EU/1/14/935/009

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 juli 2014

Datum van laatste verlenging: 6 juni 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2019

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