

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Envarsus® 0,75 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Retardtablette enthält 0,75 mg Tacrolimus (als Monohydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält 41,7 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette.

0,75 mg:

Ovale, weiße bis gebrochen weiße unbeschichtete Tablette, mit der Prägung „0.75“ auf der einen Seite und „TCS“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei erwachsenen Nieren- oder Lebertransplantatempfängern.

Behandlung der Transplantatabstoßung, die sich gegenüber anderen Immunsuppressiva als therapieresistent erweist, bei erwachsenen Patienten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Envarsus® ist eine orale Formulierung von Tacrolimus zur einmal täglichen Einnahme. Die Behandlung mit Envarsus® erfordert eine sorgfältige Überwachung des Patienten durch entsprechend qualifiziertes und ausgerüstetes Personal. Nur Ärzte, die mit der immunsuppressiven Therapie und der Behandlung von Transplantationspatienten vertraut sind, sollten dieses Arzneimittel verordnen oder Änderungen in der immunsuppressiven Therapie vornehmen.

Eine unachtsame, versehentliche oder unbeaufsichtigte Umstellung zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit unmittelbarer oder retardierter Freisetzung ist gefährlich. Aufgrund klinisch relevanter Unterschiede der systemischen Exposition von Tacrolimus kann dies zu Transplantatabstoßungen oder zu einer erhöhten Inzidenz von unerwünschten Wirkungen, einschließlich Unter- oder Überimmunsuppression, führen. Patienten sollten stets dieselbe Tacrolimus-Formulierung und die entsprechende tägliche Dosierung beibehalten; Umstellungen der Formulierung oder des Regimes sollten nur unter der engmaschigen Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners vorgenommen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Infolge einer Umstellung auf eine alternative Formulierung muss eine therapeutische Arzneimittelüberwachung und entsprechende Dosisanpassungen durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass die systemische Exposition von Tacrolimus erhalten bleibt.

Dosierung

Die im Folgenden empfohlenen Initialdosen sind nur als Richtlinien gedacht. Envarsus®

wird normalerweise in der ersten postoperativen Phase in Kombination mit anderen Immunsuppressiva gegeben. Die Dosis richtet sich dabei nach dem gewählten immunsuppressiven Regime.

Die Dosierung von Envarsus® sollte in erster Linie auf der klinischen Beurteilung von Abstoßung und Verträglichkeit im Einzelfall und auf Blutspiegelbestimmungen beruhen (siehe unten unter „Therapeutische Arzneimittelüberwachung“). Wenn klinische Zeichen einer Transplantatabstoßung auftreten, ist eine Veränderung der immunsuppressiven Therapie in Betracht zu ziehen.

Da Tacrolimus eine Substanz mit niedriger Clearance ist, kann eine Anpassung des Envarsus®-Dosischemas mehrere Tage dauern, bis das Steady State erreicht ist.

Zur Unterdrückung der Transplantatabstoßung muss die Immunsuppression aufrechterhalten werden; konsequenterweise kann daher eine maximale Dauer der oralen Therapie nicht angegeben werden.

Die Dosis von Envarsus® wird nach der Transplantation normalerweise reduziert. Veränderungen des Zustands des Patienten nach Transplantation können die Pharmakokinetik von Tacrolimus beeinflussen und weitere Dosisanpassungen erforderlich machen.

Eine vergessene Einnahme einer Dosis sollte am gleichen Tag zum frühestmöglichen Zeitpunkt nachgeholt werden. Es sollte keine doppelte Dosis am nächsten Tag eingenommen werden.

Prophylaxe der Nierentransplantatabstoßung

Die Envarsus®-Therapie sollte mit 0,17 mg/kg/Tag als einmal tägliche Gabe am Morgen beginnen. Die Gabe sollte in den ersten 24 Stunden nach Abschluss der Operation beginnen.

Prophylaxe der Lebertransplantatabstoßung

Die Envarsus®-Therapie sollte mit 0,11–0,13 mg/kg/Tag als einmal tägliche Gabe am Morgen beginnen. Die Gabe sollte in den ersten 24 Stunden nach Abschluss der Operation beginnen.

Umstellung von mit Prograf oder Advagraf behandelten Patienten auf Envarsus® – Allograft-Transplantatpatienten

Allograft-Transplantatpatienten mit zweimal täglicher Dosierung von Prograf (sofortige Freisetzung) oder Advagraf (einmal täglich), die auf einmal täglich Envarsus® umgestellt werden, sollten im Verhältnis 1:0,7 (mg : mg) der täglichen Gesamtdosis umgestellt werden und die Envarsus®-Erhaltungsdosis sollte daher 30 % weniger als die Prograf- oder Advagraf-Dosis betragen. Envarsus® ist am Morgen anzuwenden.

Bei stabilen Patienten, die von Tacrolimus-Arzneimitteln mit sofortiger Freisetzung (zweimal täglich) auf Envarsus® (einmal täglich) im Verhältnis 1:0,7 (mg : mg) bezogen auf die Gesamtdosis umgestellt wurden, war die mittlere systemische Exposition gegenüber Tacrolimus (AUC_{0-24}) ähnlich wie die der Tacrolimus-Arzneimittel

mit sofortiger Freisetzung. Das Verhältnis zwischen Tacrolimus-Talspiegeln (C_{24}) und systemischer Exposition (AUC_{0-24}) von Envarsus® entspricht dem der Tacrolimus-Arzneimittel mit sofortiger Freisetzung.

Es wurden keine Studien zur Umstellung von mit Advagraf behandelten Patienten auf Envarsus® durchgeführt; die Daten von gesunden Probanden lassen darauf schließen, dass das gleiche Umstellungsverhältnis wie bei der Umstellung von Prograf auf Envarsus® verwendet werden kann.

Nach Umstellung von Tacrolimus-Arzneimitteln mit sofortiger Freisetzung (z. B. Prograf Kapseln) oder von Advagraf Retardkapseln auf Envarsus® sollten die Tacrolimus-Talspiegel vor der Umstellung und über zwei Wochen nach Umstellung kontrolliert werden. Es sollten Dosisanpassungen durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass nach der Umstellung eine gleiche systemische Exposition aufrechterhalten wird. Bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe muss berücksichtigt werden, dass möglicherweise höhere Dosierungen erforderlich sind, um die Ziel-Talspiegel zu erreichen.

Umstellung von Ciclosporin auf Tacrolimus

Besondere Achtsamkeit ist geboten, wenn Patienten von Ciclosporin-basierter auf Tacrolimus-basierte Therapie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) umgestellt werden. Die kombinierte Gabe von Ciclosporin und Tacrolimus wird nicht empfohlen. Mit der Envarsus®-Therapie sollte begonnen werden, nachdem man die Ciclosporin-Blutkonzentrationen und den klinischen Zustand des Patienten berücksichtigt hat. Die Gabe sollte in Gegenwart von erhöhten Ciclosporin-Blutkonzentrationen verzögert werden. In der Praxis wurde die Tacrolimus-basierte Therapie 12 bis 24 Stunden nach dem Absetzen von Ciclosporin initiiert. Die Überwachung von Ciclosporin Blutkonzentrationen sollte nach der Umstellung fortgesetzt werden, weil die Clearance von Ciclosporin verändert sein könnte.

Behandlung der Transplantatabstoßung

Zur Behandlung von Abstoßungsreaktionen wurden bereits höhere Tacrolimus-Dosen, eine zusätzliche Kortikosteroidtherapie und kurzfristige Gaben monoklonaler/polyklonaler Antikörper eingesetzt. Bei Anzeichen von Toxizität, wie schwere Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8), muss die Envarsus®-Dosis gegebenenfalls herabgesetzt werden.

Behandlung der Transplantatabstoßung nach Nieren- oder Lebertransplantation

Nach einer Umstellung von anderen Immunsuppressiva auf Envarsus® einmal täglich muss die Behandlung mit der jeweils in Nieren- und Lebertransplantation empfohlenen oralen Initialdosis für die Prophylaxe der Transplantatabstoßung beginnen.

Therapeutische Arzneimittelüberwachung

Die Dosis sollte in erster Linie auf der klinischen Beurteilung von Abstoßung und Verträglichkeit im Einzelfall unter Zuhilfenahme von Tacrolimus Talspiegel-Kontrollen im Vollblut beruhen.

Envarsus® 0,75 mg Retardtabletten



Als Hilfsmittel für die Optimierung der Dosierung können zur Bestimmung der Tacrolimus-Konzentrationen im Vollblut mehrere Immunassays herangezogen werden. Die in der Literatur angegebenen Konzentrationen sind unter Berücksichtigung der verwendeten Methoden sorgfältig mit individuellen Werten zu vergleichen. In der gegenwärtigen klinischen Praxis werden Vollblutkonzentrationen mit Immunassay-Methoden überwacht. Es besteht eine gute Korrelation zwischen Tacrolimus-Talspiegeln und systemischer Exposition (AUC_{0-24}), die zwischen den Formulierungen mit sofortiger Freisetzung und Envarsus® vergleichbar ist.

Nach der Transplantation ist eine Überwachung der Talspiegel von Tacrolimus geboten. Die Bestimmung der Tacrolimus-Talspiegel sollte ca. 24 Stunden nach der Gabe von Envarsus® unmittelbar vor der nächsten Dosis erfolgen. Blut-Talspiegel von Tacrolimus sollten auch nach Umstellung von Tacrolimus-Arzneimitteln, Dosisanpassungen, Änderungen der immunsuppressiven Therapie oder bei gleichzeitiger Anwendung von Substanzen, welche die Tacrolimus-Vollblutkonzentration verändern könnten, eng kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Häufigkeit der Blutspiegelbestimmungen richtet sich nach den klinischen Umständen. Da Tacrolimus eine Substanz mit einer niedrigen Clearance ist, können nach Anpassungen des Envarsus®-Dosisregime mehrere Tage erforderlich sein, bis das angestrebte Steady State erreicht ist.

Die Daten von klinischen Studien lassen darauf schließen, dass eine erfolgreiche Behandlung in den meisten Fällen möglich ist, wenn die Tacrolimus-Talspiegel im Blut 20 ng/ml nicht überschreiten. Bei der Beurteilung von Vollblutspiegeln ist die klinische Situation des Patienten zu berücksichtigen. In der klinischen Praxis liegen die Talspiegel im Vollblut in der ersten Zeit nach einer Nierentransplantation gewöhnlich im Bereich von 5–20 ng/ml und während der darauffolgenden Erhaltungstherapie bei 5–15 ng/ml.

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Zur Aufrechterhaltung der Tacrolimus-Talblutspiegel im angestrebten Zielbereich kann bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen eine Herabsetzung der Dosis erforderlich sein.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Da die Nierenfunktion keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tacrolimus ausübt, kann davon ausgegangen werden (siehe Abschnitt 5.2), dass eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist. Aufgrund des nephrotoxischen Potenzials von Tacrolimus wird jedoch eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion (einschließlich einer regelmäßigen Bestimmung der Serumkreatininspiegel, einer Berechnung der Kreatininclearance und einer Überwachung des Harnvolumens) empfohlen.

Ethnische Zugehörigkeit

Im Vergleich zu Kauasiern benötigen Patienten mit schwarzer Hautfarbe höhere Tacrolimus-Dosen, um ähnliche Talspiegel zu erreichen. In klinischen Studien wurden Patienten von zweimal täglich Prograf im

Verhältnis von 1 : 0,85 (mg : mg) auf Envarsus® umgestellt.

Geschlecht

Es gibt keine Hinweise darauf, dass männliche und weibliche Patienten andere Dosen benötigen, um ähnliche Talspiegel zu erreichen.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Es gibt bislang keine Anhaltspunkte dafür, dass bei älteren Patienten eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Envarsus® bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Envarsus® ist eine orale Tacrolimus-Formulierung zur einmal täglichen Einnahme. Es empfiehlt sich, die orale Tagesdosis von Envarsus® einmal täglich einzunehmen.

Die Patienten sind zu informieren, dass das Trockenmittel nicht eingenommen werden darf. Die Tabletten sind sofort nach der Entnahme aus der Blisterpackung vollständig mit Flüssigkeit (am besten mit Wasser) zu schlucken. Zur Gewährleistung einer maximalen Resorption ist Envarsus® im Nüchternzustand einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2).

Envarsus® darf **nicht** durch andere erhältliche Tacrolimus-haltige Arzneimittel (sofortige Freisetzung oder verlängerte Freisetzung) in der gleichen Dosierung ersetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen sonstige Makrolide.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anwendungsfehler, einschließlich unachtsamer, unbeabsichtigter oder unbeaufsichtigter Umstellung zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit unmittelbarer oder retardierter Freisetzung, sind mit Tacrolimus beobachtet worden. Das hat zu schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen geführt, einschließlich Transplantatabstoßungen oder anderen unerwünschten Wirkungen, welche infolge von Tacrolimus-Unter- oder Überexposition auftreten können. Patienten sollten stets dieselbe Tacrolimus-Formulierung und die entsprechende tägliche Dosierung beibehalten; Umstellungen der Formulierung oder des Regimes sollten nur unter der engmaschigen Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners vorgenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Envarsus® wird aufgrund der begrenzten Datenlage zur Sicherheit und/oder Wirksamkeit nicht für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren empfohlen.

Zur Behandlung erwachsener Patienten mit Transplantatabstoßung, die sich gegenüber anderen Immunsuppressiva als therapieresistent erwiesen, liegen noch

keine klinischen Studien für die retardierte Formulierung Envarsus® vor.

Zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei erwachsenen Empfängern eines Herz-, Lungen-, Pankreas- oder Darmtransplantats liegen noch keine klinischen Daten für Envarsus® vor.

In der ersten Phase nach der Transplantation sind folgende Parameter routinemäßig zu überwachen: Blutdruck, EKG, neurologischer Status, Sehvermögen, Nüchternwerte des Blutzuckerspiegels, Elektrolyte (insbesondere Kalium), Leber- und Nierenfunktionstests, hämatologische Parameter, Blutgerinnungswerte und Plasmaproteinbestimmung. Bei klinisch bedeutsamen Veränderungen ist eine Anpassung des immunsuppressiven Regimes zu erwägen.

Wenn Substanzen mit einem Wechselwirkungspotenzial (siehe Abschnitt 4.5), insbesondere starke CYP3A4-Inhibitoren (wie z. B. Telaprevir, Boceprevir, Ritonavir, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Telithromycin oder Clarithromycin) oder CYP3A4-Induktoren (wie z. B. Rifampin oder Rifabutin), mit Tacrolimus kombiniert werden, sollten die Tacrolimus-Blutspiegel überwacht werden, damit gegebenenfalls die Tacrolimus-Dosis angepasst werden kann, um die entsprechende Exposition von Tacrolimus zu erhalten.

Wegen möglicher Wechselwirkungen, die zu einer Herabsetzung der Tacrolimus-Spiegel im Blut und einer Abschwächung der klinischen Wirkung von Tacrolimus führen können, ist die Einnahme pflanzlicher Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, während einer Behandlung mit Envarsus® zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Gabe von Ciclosporin und Tacrolimus ist zu vermeiden. Bei Patienten, die Tacrolimus im Anschluss an eine Ciclosporin-Behandlung erhalten, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Eine hohe Kaliumaufnahme oder Kaliumsparende Diuretika sollten vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bestimmte Kombinationen von Tacrolimus mit Substanzen, die bekannte nephrotoxische oder neurotoxische Effekte haben, könnten das Risiko des Auftretens dieser Effekte erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Das Ansprechen auf Impfungen kann durch Immunsuppressiva beeinträchtigt werden und eine während der Behandlung mit Tacrolimus durchgeführte Impfung kann sich als weniger wirksam erweisen. Die Anwendung von Lebendimpfstoffen sollte vermieden werden.

Gastrointestinale Erkrankungen

Bei Patienten unter einer Tacrolimus-Therapie wurden gastrointestinale Perforationen berichtet. Da die gastrointestinale Perforation ein medizinisch bedeutsames Ereignis darstellt, das zu lebensbedrohlichen oder schwerwiegenden gesundheitlichen Konsequenzen führen kann, sollte unmittelbar nach Auftreten entsprechender Symptome oder Anzeichen eine adäquate Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Bei Patienten mit Diarrhö ist eine besonders sorgfältige Überwachung der Tacrolimus-Konzentrationen im Blut geboten, da die Tacrolimus-Blutspiegel unter solchen Umständen erheblichen Schwankungen unterworfen sein können.

Herzerkrankungen

In seltenen Fällen war unter Tacrolimus eine als Kardiomyopathie bezeichnete Kammer- oder Septumhypertrophie zu beobachten. Diese Störung war in den meisten Fällen reversibel und trat bei Tacrolimus-Talspiegeln im Blut auf, die weit über den empfohlenen Höchstgrenzen lagen. Weitere Faktoren, die das Risiko solcher klinischen Störungen erhöhen, sind ein bereits bestehendes Herzleiden, eine Behandlung mit Kortikosteroiden, Bluthochdruck, Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, Infektionen, Flüssigkeitsüberbelastung und Ödem. Dementsprechend sind stark gefährdete Patienten unter einer massiven Immunsuppression z. B. mittels Echokardiogramm oder EKG vor und nach der Transplantation zu überwachen (z. B. zuerst nach 3 Monaten und dann nach 9–12 Monaten). Bei auffälligen Befunden kommt eine Herabsetzung der Dosierung von Envarsus® oder eine Umstellung auf ein anderes Immunsuppressivum in Betracht. Tacrolimus kann die QT-Zeit verlängern. Derzeit liegt kein eindeutiger Nachweis dafür vor, dass Tacrolimus *Torsades de Pointes* verursacht. Bei Patienten mit bestehender Diagnose oder bei Verdacht auf ein kongenitales Long QT-Syndrom ist Vorsicht geboten.

Lymphoproliferative Erkrankungen und Malignome

Es liegen Berichte über Patienten unter Tacrolimus-Therapie vor, die EBV-assoziierte, lymphoproliferative Erkrankungen entwickelt haben (siehe Abschnitt 4.8). Eine Kombination mit gleichzeitig gegebenen Immunsuppressiva wie Antilymphozyten-Antikörpern (d. h. Basiliximab, Daclizumab) erhöht das Risiko von EBV-assoziierten, lymphoproliferativen Erkrankungen. Es gibt Berichte über EBV-Viral Capsid Antigen (VCA)-negative Patienten, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung lymphoproliferativer Erkrankungen haben. Aus diesem Grunde sollte bei dieser Patientengruppe vor Beginn der Therapie mit Envarsus® die EBV-VCA-Serologie untersucht werden. Während der Behandlung ist eine sorgfältige Kontrolle mittels EBV-PCR zu empfehlen. Ein positives Ergebnis mit EBV-PCR kann sich über Monate manifestieren und ist *per se* nicht gleichbedeutend mit einer lymphoproliferativen Erkrankung oder Lymphomen.

Wie bei anderen immunsuppressiven Verbindungen ist nicht bekannt, wie groß das Risiko des Auftretens eines sekundären Karzinoms ist (siehe Abschnitt 4.8).

Wie bei anderen Immunsuppressiva sollte die Einwirkung von Sonnenlicht oder UV-Licht wegen des möglichen Risikos maligner Hautveränderungen durch geeignete Kleidung und Verwendung eines Sonnenschutzmittels mit einem hohen Schutzfaktor eingeschränkt werden.

Patienten unter Immunsuppressionstherapie, einschließlich Therapie mit Envarsus®,

haben ein erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen (mit Bakterien, Pilzen, Viren und Protozoen). Dazu gehören BK-Virus-assoziierte Nephropathie und JC-Virus-assoziierte progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML). Diese Infektionen sind oftmals mit einer hohen Gesamt-Immunsuppression verbunden und können zu ernsthaften oder lebensbedrohlichen Situationen führen, die Ärzte bei der Differentialdiagnose bei immunsupprimierten Patienten mit sich verschlechternder Nierenfunktion oder mit neurologischen Symptomen bedenken müssen.

Bei Patienten unter Tacrolimus-Behandlung wurde über die Entwicklung eines Posterioren Reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) berichtet. Wenn Patienten, die Tacrolimus einnehmen, Symptome für PRES wie Kopfschmerzen, veränderten Bewusstseinszustand, Krämpfe und Sehstörungen zeigen, sollte eine radiologische Untersuchung (z. B. MRI) durchgeführt werden. Sollte PRES festgestellt werden, ist eine adäquate therapeutische Kontrolle von Blutdruck und Krämpfen und ein sofortiges Absetzen der systemischen Tacrolimus-Behandlung angeraten. Die meisten Patienten erholen sich vollständig, nachdem geeignete Maßnahmen ergriffen wurden.

Pure Red Cell Aplasia (PRCA, Erythroblastopenie)

Bei Patienten, die eine Tacrolimus-Therapie erhielten, wurden Fälle von Pure Red Cell Aplasia (PRCA) berichtet. Alle Patienten berichteten Risikofaktoren für eine PRCA wie Parvovirus-B19-Infektion sowie Grunderkrankungen oder begleitende Arzneimittel, die mit einer PRCA assoziiert sind.

Spezielle Patientenpopulationen

Es gibt nur begrenzte Erfahrung bei nicht-kaukasischen Patienten und Patienten mit erhöhtem immunologischem Risiko (z. B. nach Retransplantation, Nachweis panelreaktiver Antikörper, PRA).

Eine Dosisreduktion kann möglicherweise bei Patienten, die eine schwere Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2) aufweisen, erforderlich sein.

Sonstige Bestandteile

Envarsus® enthält Lactose. Patienten mit der seltenen angeborenen Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glucose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Systemisch verfügbares Tacrolimus wird durch CYP3A4 in der Leber metabolisiert. Es gibt auch Hinweise auf eine gastrointestinale Verstoffwechselung durch CYP3A4 in der Darmwand. Die gleichzeitige Anwendung von Substanzen, die als Hemmer oder Induktoren von CYP3A4 bekannt sind, kann den Stoffwechsel von Tacrolimus beeinflussen und folglich die Blutwerte von Tacrolimus erhöhen oder senken.

Es wird dringend empfohlen, die Tacrolimus-Blutspiegel sowie die Nierenfunktion und andere Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Substanzen, die den CYP3A4-

Stoffwechsel verändern oder auf andere Weise die Tacrolimus-Blutspiegel beeinflussen können, engmaschig zu überwachen und die Tacrolimus-Dosis zur Aufrechterhaltung einer vergleichbaren Tacrolimus-Exposition entsprechend anzupassen oder zu unterbrechen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

CYP3A4 Inhibitoren, die potenziell zu erhöhten Tacrolimus-Blutspiegeln führen

Eine Erhöhung der Blutspiegel von Tacrolimus konnte in der Klinik unter folgenden Substanzen nachgewiesen werden:

Eine stark ausgeprägte Wechselwirkung wurde mit Antimykotika wie Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol und Voriconazol sowie mit dem Makrolid-Antibiotikum Erythromycin, HIV-Proteasehemmern (z. B. Ritonavir, Nelfinavir, Saquinavir) oder HCV-Proteaseinhibitoren (z. B. Telaprevir, Boceprevir) beobachtet. Bei gleichzeitiger Verwendung solcher Substanzen muss die Tacrolimus-Dosis bei nahezu allen Patienten herabgesetzt werden.

Pharmakokinetikstudien ergaben, dass der Anstieg der Blutspiegel hauptsächlich aus der erhöhten oralen Bioverfügbarkeit von Tacrolimus, bedingt durch die Hemmung der gastrointestinalen Verstoffwechselung, resultiert. Die Auswirkung auf die Leber-Clearance ist weniger ausgeprägt.

Schwächer ausgeprägte Wechselwirkungen waren mit Clotrimazol, Clarithromycin, Josamycin, Nifedipin, Nifedipin, Diltiazem, Verapamil, Amiodaron, Danazol, Ethinylestradiol, Omeprazol und Nefazodon zu verzeichnen.

In vitro konnte gezeigt werden, dass folgende Substanzen potenzielle Hemmstoffe des Tacrolimus-Stoffwechsels sind: Bromocriptin, Kortison, Dapson, Ergotamin, Gestoden, Lidocain, Mephentoin, Miconazol, Midazolam, Nilvadipin, Norethindron, Chinidin, Tamoxifen und (Triacetyl)oleandomycin.

Es wurde berichtet, dass Grapefruitsaft den Tacrolimus-Blutspiegel erhöht und daher sollte Grapefruitsaft vermieden werden.

Lansoprazol und Ciclosporin können potenziell den CYP3A4-vermittelten Stoffwechsel von Tacrolimus hemmen und somit die Tacrolimus-Vollblutkonzentration erhöhen.

Andere Interaktionen, die potenziell zu erhöhten Tacrolimus-Blutspiegeln führen

Tacrolimus wird in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden. Mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die eine hohe Affinität zu Plasmaproteinen aufweisen (z. B. nichtsteroidale Antiphlogistika, orale Antikoagulantien, orale Antidiabetika), sind zu berücksichtigen.

Andere mögliche Wechselwirkungen, die zu erhöhter systemischer Exposition von Tacrolimus führen können, sind Prokinetika (wie Metoclopramid und Cisaprid), Cimetidin und Magnesium-Aluminium-hydroxid.

CYP3A4 Inhibitoren, die potenziell zu reduzierten Tacrolimus-Blutspiegeln führen

Eine Herabsetzung der Blutspiegel von Tacrolimus konnte in der Klinik unter folgenden Substanzen nachgewiesen werden:

Eine stark ausgeprägte Wechselwirkung wurde mit Rifampicin, Phenytoin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) festgestellt. Hier sind in fast allen Fällen höhere Tacrolimus-Dosen erforderlich. Auch mit Phenobarbital wurden klinisch bedeutsame Wechselwirkungen beobachtet. Unter Erhaltungsdosen von Kortikosteroiden war eine Herabsetzung der Tacrolimus-Blutspiegel zu verzeichnen.

Hochdosiertes Prednisolon oder Methylprednisolon, wie es bei akuten Abstoßungsreaktionen eingesetzt wird, kann die Konzentration von Tacrolimus im Blut erhöhen oder senken.

Carbamazepin, Metamizol und Isoniazid können die Tacrolimus-Konzentrationen im Blut herabsetzen.

Wirkung von Tacrolimus auf den Stoffwechsel anderer Arzneimittel

Tacrolimus ist als CYP3A4-Hemmer bekannt; daher kann die gleichzeitige Anwendung von Tacrolimus mit Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, deren Stoffwechsel beeinträchtigen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Tacrolimus wird die Halbwertszeit von Ciclosporin verlängert. Darüber hinaus kann es auch zu synergistischen/additiven nephrotoxischen Effekten kommen. Aus diesen Gründen wird die gleichzeitige Gabe von Ciclosporin und Tacrolimus nicht empfohlen. Bei Patienten, die Tacrolimus im Anschluss an eine Ciclosporin-Behandlung erhalten, ist ebenfalls Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Es konnte gezeigt werden, dass Tacrolimus den Phenytoinspiegel im Blut erhöht.

Da Tacrolimus die Clearance von Steroid-Kontrazeptiva herabsetzen und damit die Hormonexposition erhöhen kann, ist bei Entscheidungen über empfängnisverhütende Maßnahmen besonders vorsichtig vorzugehen.

Über die Wechselwirkungen zwischen Tacrolimus und Statinen liegt nur eine beschränkte Anzahl von klinischen Daten vor, die darauf schließen lassen, dass die Pharmakokinetik der Statine durch die gleichzeitige Gabe von Tacrolimus kaum beeinflusst wird.

Die Ergebnisse von Tierversuchen haben gezeigt, dass Tacrolimus potenziell die Clearance von Pentobarbital und Phenazon verringern und deren Halbwertszeit verlängern kann.

Andere Wechselwirkungen, die zu klinisch ungünstigen Effekten führen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tacrolimus und anderen Arzneimitteln mit nephrotoxischen oder neurotoxischen Wirkungen können diese Effekte verstärkt werden (z. B. Aminoglykoside, Gyrasehemmer, Vancomycin, Cotrimoxazol, nichtsteroidale Antiphlogistika, Ganciclovir oder Aciclovir). Eine Verstärkung der Nephrotoxizität konnte nach Gabe von Amphotericin B und Ibuprofen in Verbindung mit Tacrolimus beobachtet werden.

Da es unter Tacrolimus zu einer Hyperkaliämie oder zur Verstärkung einer bereits bestehenden Hyperkaliämie kommen kann, ist eine hohe Kaliumzufuhr oder die Verwendung kaliumsparender Diuretika (z. B.

Amilorid, Triamteren oder Spironolacton) zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Das Ansprechen auf Impfungen kann durch Immunsuppressiva beeinträchtigt werden und eine während der Behandlung mit Tacrolimus durchgeführte Impfung kann sich als weniger wirksam erweisen. Die Verwendung von Lebendimpfstoffen sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Ergebnisse von Untersuchungen am Menschen lassen erkennen, dass Tacrolimus die Plazentaschranke passiert. Die Resultate einer geringen Zahl von Untersuchungen an Transplantationspatienten liefern keinen Hinweis darauf, dass unter Tacrolimus im Vergleich zu anderen Immunsuppressiva ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen im Hinblick auf den Verlauf und das Ergebnis der Schwangerschaft besteht. Allerdings wurden Fälle von Fehlgeburten beschrieben. Bisher sind keine anderen einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar. Die Gabe von Tacrolimus an Schwangere kommt in Betracht, wenn keine sicherere Alternative zur Verfügung steht und wenn das potenzielle Risiko für den Fötus durch den wahrgenommenen Nutzen einer solchen Behandlung gerechtfertigt ist. Bei *in utero* Exposition empfiehlt sich eine Überwachung des Neugeborenen auf eventuelle schädliche Wirkungen von Tacrolimus (insbesondere hinsichtlich seiner Wirkung auf die Nieren). Es besteht das Risiko einer Frühgeburt (< 37 Woche) (Inzidenz von 66 von 123 Geburten, d. h. 53,7 %, jedoch zeigten die Daten, dass die Mehrheit der Neugeborenen ein normales Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter hatten) und einer Hyperkaliämie des Neugeborenen (Inzidenz von 8 von 111 Neugeborenen, d. h. 7,2 %), die sich allerdings spontan wieder normalisiert. Bei Ratten und Kaninchen verursachte Tacrolimus in Dosen, die auf das Muttertier toxisch wirken, eine embryofetale Toxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Die Ergebnisse von Untersuchungen am Menschen haben gezeigt, dass Tacrolimus in die Muttermilch ausgeschieden wird. Da eine Schädigung des Säuglings nicht ausgeschlossen werden kann, sollte während der Einnahme von Envarsus® nicht gestillt werden.

Fertilität

In Ratten wurde ein negativer Effekt von Tacrolimus auf die männliche Fertilität in Form reduzierter Spermienanzahl und -motilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Envarsus® kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Tacrolimus kann visuelle und neurologische Störungen hervorrufen. Solche Effekte können bei Anwendung von Envarsus® im

Zusammenwirken mit Alkohol verstärkt in Erscheinung treten.

Es wurden keine Studien bezüglich der Wirkungen von Tacrolimus (Envarsus®) auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Nebenwirkungsprofil von Immunsuppressiva lässt sich oft wegen der Grunderkrankung des Patienten und der gleichzeitigen Behandlung mit einer Vielzahl anderer Arzneimittel nicht genau feststellen.

Die häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen unter Tacrolimus (aufgetreten bei > 10 % der Patienten) sind Tremor, Niereninsuffizienz, hyperglykämische Zustände, Diabetes mellitus, Hyperkaliämie, Infektionen, Hypertonie, Schlafstörungen.

Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird folgendermaßen definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Wie bekanntermaßen bei anderen hochwirksamen Immunsuppressiva ist bei Patienten, die mit Tacrolimus behandelt werden, die Anfälligkeit für Infektionen (virale, bakterielle, mykotische, protozoale) häufig erhöht. Bereits bestehende Infektionen können sich verschlechtern. Infektionen können sich lokal oder systemisch manifestieren. Fälle von BK-Virus-assoziiierter Nephropathie und JC-Virus-assoziiierter progressiver multifokaler Leukoencephalopathie (PML) wurden bei Patienten unter Immunsuppressionstherapie, einschließlich Tacrolimus, berichtet.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Bei Patienten, welche mit Immunsuppressiva behandelt werden, erhöht sich das Risiko einer Tumorentwicklung. Es wurde über gutartige oder bösartige Neoplasmen einschließlich EBV-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen und Hauttumoren in Verbindung mit der Behandlung mit Tacrolimus berichtet.

Erkrankungen des Immunsystems

Unter der Anwendung von Tacrolimus wurden allergische und anaphylaktoide Reaktionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe Tabelle auf Seite 5

Anwendungsfehler, einschließlich unachtsamer, unbeabsichtigter oder unbeaufsichtigter Umstellung zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit unmittelbarer oder retardierter Freisetzung, sind beobachtet

worden. Eine Reihe von damit zusammenhängenden Transplantatabstoßungen ist berichtet worden.

In klinischen Studien an Nierentransplantationspatienten, die Envarsus® erhielten, waren die häufigsten Nebenwirkungen (bei mindestens 2 % der Patienten) Tremor, Diabetes mellitus, erhöhte Kreatininwerte im Blut, Harnwegsinfektionen, Bluthochdruck, BK-Virusinfektion, Nierenfunktionsstörungen, Durchfall, Toxizität verschiedener Mittel und toxische Nephropathie, von denen jeweils bekannt ist, dass sie unter immunsuppressiver Therapie in der jeweiligen Patientenpopulation auftreten. Alles in allem scheint es keine signifikanten Unterschiede im Muster der unerwünschten Ereignisse, bei denen ein Zusammenhang mit dem verabreichten Arzneimittel vermu-

tet wird, zwischen einmal täglich Envarsus® und Tacrolimus-Kapseln mit sofortiger Freisetzung (Prograf) zu geben.

In klinischen Studien an Lebertransplantationspatienten, die Envarsus® erhielten, waren die häufigsten Nebenwirkungen (bei mindestens 2 % der Patienten) Tremor, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Hyperkaliämie, Bluthochdruck, Nierenversagen, erhöhte Kreatininwerte im Blut, Schwindel, Hepatitis C, Muskelkrämpfe, Dermaphytosen, Leukopenie, Sinusitis und URTI, von denen jeweils bekannt ist, dass sie unter immunsuppressiver Therapie in der jeweiligen Patientenpopulation auftreten. Wie bei den Nierentransplantatempfängern scheint es keine signifikanten Unterschiede im Muster der unerwünschten Arzneimittelwirkungen, bei denen ein Zusammenhang mit dem verabreichten Arzneimittel vermutet wird,

zwischen einmal täglich Envarsus® und Tacrolimus-Kapseln mit sofortiger Freisetzung (Prograf) zu geben.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

System- organklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>		Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, abnorme Erythrozytenwerte, Leukozytose	Blutgerinnungsstörungen, Panzytopenie, Neutropenie, abnorme Gerinnungs- und Blutungswerte	Thrombotische thrombozytopenische Purpura, Hypoprothrombinämie		Pure Red Cell Aplasia (Erythroblastopenie), Agranulozytose, hämolytische Anämie
<u>Endokrine Erkrankungen</u>				Hirsutismus		
<u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>	Diabetes mellitus, hyperglykämische Zustände, Hyperkaliämie	Anorexie, metabolische Azidose, andere Elektrolytstörungen, Hyponatriämie, Flüssigkeitsüberlastung, Hyperurikämie, Hypomagnesiämie, Hypokaliämie, Hypokalziämie, Appetitverminderung, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie, Hypertriglyceridämie, Hypophosphatämie	Dehydratation, Hypoglykämie, Hypoproteinämie, Hyperphosphatämie			
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u>	Schlaflosigkeit	Verwirrtheit und Desorientiertheit, Depression, Angstzustände, Halluzinationen, Geisteskrankheiten, depressive Verstimmung, depressive Erkrankungen und Störungen, Alpträume	Psychotische Störung			
<u>Erkrankungen des Nervensystems</u>	Kopfschmerzen, Tremor	Störungen des Nervensystems, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen, periphere Neuropathien, Schwindelgefühl, Parästhesien und Dysästhesien, Schreibstörung	Enzephalopathie, Blutungen im Zentralnervensystem und Apoplexie, Koma, Sprachstörungen, Paralyse und Parese, Amnesie	Erhöhter Tonus	Myasthenie	
<u>Augenerkrankungen</u>		Augenerkrankungen, verschwommenes Sehen, Photophobie	Katarakt	Blindheit		

Envarsus® 0,75 mg Retardtabletten



System- organklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<u>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</u>		Tinnitus	Hörschwäche	Neurosensorische Taubheit	Eingeschränktes Hörvermögen	
<u>Herz- erkrankungen</u>		Ischämische Störungen der Herzkranzgefäße, Tachykardie	Herzinsuffizienz, ventrikuläre Arrhythmien und Herzstillstand, supraventrikuläre Arrhythmien, Kardiomyopathie, Auffälligkeiten bei EKG-Untersuchungen, ventrikuläre Hypertrophie, Palpitationen, abnorme Herz- und Pulsfrequenz	Perikarderguss	Abnormales Echokardiogramm	
<u>Gefäß- erkrankungen</u>	Hypertonie	Thromboembolische und ischämische Ereignisse, hypotensive Gefäßerkrankungen, Hämorrhagie, periphere Gefäßerkrankungen	Venenthrombose der tiefen Extremitäten, Schock, Infarkt			
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und des Mediastinums</u>		Erkrankungen des Lungenparenchyms, Dyspnoe, Pleuraerguss, Husten, Pharyngitis, Anschwellen und Entzündung der Nasenschleimhaut	Ateminsuffizienz, Erkrankungen der Atemwege, Asthma	akutes Atemnotsyndrom		
<u>Erkrankungen des Gastroin- testinaltrakts</u>	Diarrhö, Übelkeit	Gastrointestinale Zeichen und Symptome, Erbrechen, Schmerzen im Magen-Darm-Bereich und Abdomen, gastrointestinaler Entzündungszustand, Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt, Magen-Darm-Geschwür und Perforation, Aszites, Stomatitis und Ulzeration, Obstipation, dyspeptische Zeichen und Symptome, Flatulenz, Blähungen und Aufgebläetheit, weicher Stuhl	Akute und chronische Pankreatitis, Peritonitis, erhöhte Blutamylasewerte, Ileus paralyticus, gastroösophageale Refluxkrankheit, beeinträchtigte Magenentleerung	Pankreaspseudozyste, Subileus		
<u>Leber- und Gallen- erkrankungen</u>	Anormale Ergebnisse bei Leberfunktionstests	Erkrankungen der Gallenwege, hepatozelluläre Schäden und Hepatitis, Cholestase und Gelbsucht		Mit Venenverschluss einhergehende Lebererkrankung, Thrombose der Leberarterie	Leberversagen	
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes</u>		Exanthem, Pruritus, Alopezie, Akne, vermehrtes Schwitzen	Dermatitis, Photosensibilität	Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)	Stevens-Johnson-Syndrom	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

System- organklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Gliederschmerzen	Gelenkerkrankungen			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nierenfunktionsstörung	Niereninsuffizienz, akute Niereninsuffizienz, toxische Nephropathie, Tubulusnekrose, Veränderungen des Harns, Oligurie, Störungen von Harnblase und Harnröhre	Hämolytisch-urämisches Syndrom, Anurie		Nephropathie, hämorrhagische Zystitis	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Dysmenorrhö und Gebärmutterblutung			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		fieberhafte Erkrankungen, Schmerzen und Beschwerden, asthenische Zustände, Ödeme, gestörtes Empfinden der Körpertemperatur, erhöhte Blutspiegel der alkalischen Phosphatase, Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme, grippeähnliche Erkrankungen, erhöhte Laktatdehydrogenasekonzentrationen im Blut, Zitterigkeit, Krankheitsgefühl, multiples Organversagen, Druckgefühl in der Brust, Temperaturunverträglichkeit	Sturz, Ulkus, Beklemmung in der Brust, beeinträchtigte Beweglichkeit, Durst	Zunahme des Fettgewebes	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Primäre Funktionsstörung des Transplantats				

4.9 Überdosierung

Bisher liegen nur wenige Erfahrungen mit Überdosierung vor. Es wurde über mehrere Fälle berichtet, in denen Tacrolimus versehentlich in zu hohen Dosen eingenommen wurde. Dabei wurden unter anderem folgende Symptome beobachtet: Tremor, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Infektionen, Urtikaria, Lethargie und erhöhte Blut-Harnstoff-Stickstoff-, Serumkreatinin- und Alaninaminotransferasespiegel. Ein spezifisches Antidot zu Tacrolimus ist nicht verfügbar. Im Falle einer Überdosierung sind allgemein unterstützende Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung angezeigt.

Aufgrund seines hohen Molekulargewichts, seiner geringen Wasserlöslichkeit und der hohen Bindung an Erythrozyten und Plasmaproteine kann angenommen werden, dass Tacrolimus nicht dialysierbar ist. Es liegen vereinzelte Erfahrungen über Patienten mit sehr hohen Tacrolimus-Konzentrationen im Plasma vor, bei denen der Einsatz von Hämodialyse bzw. Diafiltration toxische Tacrolimus-Spiegel senken konnte. Im Falle einer oralen Intoxikation können eine Magenspülung und/oder die Einnahme von adsorbierenden Mitteln (z. B. Aktivkohle) von Nutzen sein, wenn sie kurz nach der Überdosierung zum Einsatz kommen.

Es sollte jedoch beachtet werden, dass es keine direkten Erfahrungen mit Überdosierungen von Envarsus® gibt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Calcineurin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AD02

Wirkmechanismus

Auf molekularer Ebene dürften die Wirkungen von Tacrolimus durch seine Bindung an ein zytosolisches Protein (FKBP12) vermittelt werden, das für die Anreicherung der Verbindung im Zellinnern verantwortlich ist. Der Komplex aus FKBP12 und Tacrolimus geht mit Calcineurin eine spezifische und kompetitive Bindung ein und inhibiert Calcineurin. Dies führt zu einer calciumabhängigen Hemmung von Signaltransduktionswegen in der T-Zelle und verhindert damit die Transkription einer bestimmten Reihe von Zytokin-Genen.

Tacrolimus ist ein hochwirksames Immunsuppressivum, dessen Aktivität sowohl *in vitro* als auch *in vivo* nachgewiesen werden konnte.

Tacrolimus hemmt speziell die Bildung zytotoxischer Lymphozyten, die für die Transplantatabstoßung in erster Linie verantwortlich sind. Tacrolimus unterdrückt die Aktivierung der T-Zellen und die von den T-Helferzellen abhängige Proliferation der B-Zellen, ferner die Bildung von Lymphokinen

(wie Interleukin-2, Interleukin-3 und γ -Interferon) sowie die Expression des Interleukin-2-Rezeptors.

Ergebnisse aus klinischen Studien mit einmal täglich angewendetem Tacrolimus, Envarsus®

Nierentransplantation

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Envarsus® und Prograf wurde jeweils in Kombination mit Mycophenolatmofetil (MMF) und Kortikosteroiden und IL-2-Rezeptor-Antagonisten, dem Behandlungsstandard, in einer randomisierten doppelblinden, Doppel-Dummy-Studie bei 543 neuen Nierentransplantatempfängern verglichen.

Der Anteil Patienten mit einer oder mehr Episoden von klinisch vermuteten und behandelten Abstoßungsreaktionen während der 360 Tage dauernden Studie betrug in der Envarsus®-Gruppe (N = 268) 13,8% und 15,6% in der Gruppe, die Prograf erhielt (N = 275). Die Ereignisrate der durch zentral befundete Biopsie bestätigten akuten Abstoßungsreaktionen (BPAP) während der 360 Tage dauernden Studie betrug in der Envarsus®-Gruppe (N = 268) 13,1% und 13,5% in der Gruppe, die Prograf erhielt (N = 275). Die Wirksamkeitsversagerate, die mit dem kombinierten Endpunkt aus Tod, Transplantatverlust, zentral befundeter BPAP und der Rate der Patienten, die nicht nachverfolgt werden konnten, bestimmt wurde, betrug in der Envarsus®-

Envarsus® 0,75 mg Retardtabletten



Gruppe 18,3 % und der Prograf-Gruppe 19,6 %. Die Behandlungsdifferenz (Envarsus® – Prograf) betrug –1,35 % (95 % Konfidenzintervall [–7,94 %, 5,22 %]). Mit der Behandlung einhergehende tödliche Nebenwirkungen traten bei 1,8 % der Envarsus®-Patienten und bei 2,5 % der Prograf-Patienten auf.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Envarsus® und Prograf wurde jeweils in Kombination mit Mycophenolatmofetil (MMF) oder Mycophenolat-Natrium (MPS) und Kortikosteroiden bei 324 stabilen Nierentransplantatempfängern verglichen. Die Ereignisrate der durch lokal befundete Biopsie-bestätigten akuten Abstoßungsreaktionen (BPAR) während der 360 Tage dauernden Studie betrug in der Envarsus®-Gruppe (N = 162) nach Umstellung von Prograf in einem Dosisverhältnis von 1:0,7 (mg:mg) 1,2 % und 1,2 % in der Gruppe, die weiter Prograf (N = 162) erhielt. Die Wirksamkeitsversagerrate („efficacy failure rate“), die mit dem kombinierten Endpunkt aus Tod, Transplantatverlust, lokal befundeter BPAR und der Rate der Patienten, die nicht nachverfolgt werden konnten, definiert wurde, betrug in der Envarsus®- und der Prograf-Gruppe jeweils 2,5 %. Die Behandlungsdifferenz (Envarsus® – Prograf) betrug 0 % (95 % Konfidenzintervall [–4,21 %, 4,21 %]). Die Rate des Therapieversagens („treatment failure rate“), die mit dem gleichen kombinierten Endpunkt, jedoch mit zentral befundeter BPAR bestimmt wurde, betrug 1,9 % in der Envarsus®-Gruppe und 3,7 % in der Prograf-Gruppe (95 % Konfidenzintervall [–6,51 %, 2,31 %]). Mit der Behandlung einhergehende tödliche Nebenwirkungen traten bei 1,2 % der Envarsus®-Patienten und bei 0,6 % der Prograf-Patienten auf.

Lebertransplantation

Die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von Envarsus® und Kapseln mit Tacrolimus mit sofortiger Freisetzung (Prograf) wurde, jeweils in Kombination mit Kortikosteroiden, bei 117 Lebertransplantatempfängern untersucht, von denen 88 eine Behandlung mit Envarsus® erhielten. In einer *de novo* Lebertransplantationsstudie wurden 29 Teilnehmer mit Envarsus® behandelt. Die Ereignisrate der durch Biopsie bestätigten akuten Abstoßungen während der 360 Tage dauernden Studie unterschied sich nicht signifikant zwischen der Envarsus®-Gruppe und der Gruppe, die Tacrolimus mit sofortiger Freisetzung erhielt. Die Häufigkeit der unter der Behandlung auftretenden tödlichen Nebenwirkungen in der kombinierten Population aus *de novo* und stabilen Lebertransplantationspatienten unterschied sich nicht signifikant zwischen der Envarsus®-Gruppe und der Gruppe, die Tacrolimus mit sofortiger Freisetzung erhielt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die orale Bioverfügbarkeit von Envarsus® war verringert, wenn das Arzneimittel nach einer Mahlzeit verabreicht wurde; die Resorption war um 55 % verringert und die maximale Plasmakonzentration um 22 %, wenn es unmittelbar nach einer fettreichen

Mahlzeit verabreicht wurde. Daher sollte Envarsus® generell auf leeren Magen eingenommen werden, um eine maximale Resorption zu erzielen.

Beim Menschen konnte gezeigt werden, dass Tacrolimus aus dem gesamten Magen-Darm-Trakt resorbiert wird. Verfügbares Tacrolimus wird im Allgemeinen rasch resorbiert. Envarsus® ist eine retardierte Tacrolimus-Formulierung. Dies führt zu einem verlängerten Resorptionsprofil nach oraler Gabe, wobei die maximale Blutkonzentration (C_{max}) im Steady State im Durchschnitt nach ca. 6 Stunden t_{max} erreicht wird.

Die Resorption ist unterschiedlich und die durchschnittliche Bioverfügbarkeit von oral gegebenem Tacrolimus liegt im Bereich von 20 %–25 % (individueller Schwankungsbereich bei erwachsenen Patienten 6 %–43 %). Die orale Bioverfügbarkeit für Envarsus® ist bei nierentransplantierten Patienten im Vergleich zu der gleichen Dosis Tacrolimus mit sofortiger Freisetzung (Prograf) ca. 40 % höher.

Im Vergleich zu Tacrolimus mit sofortiger Freisetzung (Prograf) und einer einmal täglichen Tacrolimus-Formulierung (Advagraf) wurden für Envarsus® höhere C_{avg} (~ 50 %), eine verringerte Fluktuation zwischen Spitzen- und Talspiegeln (C_{max}/C_{min}) und eine längere T_{max} gemessen. Die Mittelwerte für C_{max} , die prozentuale Fluktuation und der prozentuale Swing waren bei Verabreichung von Envarsus®-Tabletten deutlich niedriger.

Im Steady State ist eine stark ausgeprägte Korrelation zwischen AUC und den Talspiegeln von Envarsus® im Vollblut zu beobachten. Aus diesem Grund liefert die Überwachung der Talspiegel im Vollblut gute Schätzwerte für die systemische Exposition.

In-vitro-Test-Ergebnisse zeigen, dass sich *in vivo* durch Alkoholkonsum kein Risiko für eine unkontrollierte Wirkstofffreisetzung (Dose dumping) ergibt.

Verteilung

Beim Menschen kann die Disposition von Tacrolimus nach einer intravenösen Infusion durch ein 2-Phasen-Modell beschrieben werden.

Im systemischen Kreislauf wird Tacrolimus in hohem Maße an die Erythrozyten gebunden, sodass das Vollblut- zu Plasmakonzentrationsverhältnis ca. 20:1 beträgt. Im Plasma wird Tacrolimus größtenteils (> 98,8 %) an Plasmaproteine gebunden, hauptsächlich an Serumalbumin und α -1-saures Glykoprotein.

Tacrolimus wird im Organismus weitgehend verteilt. Im Steady State beträgt das auf die Plasmaspiegel bezogene Verteilungsvolumen ca. 1300 l (bei gesunden Probanden). Das auf der Grundlage von Vollblutkonzentrationen berechnete Verteilungsvolumen beträgt im Durchschnitt 47,6 l.

Biotransformation

Tacrolimus wird weitgehend in der Leber metabolisiert, hauptsächlich durch das Cytochrom P450-3A4. Ferner unterliegt

Tacrolimus in der Darmwand einer erheblichen Metabolisierung. Es konnten mehrere Metaboliten nachgewiesen werden, von denen *in vitro* nur einer eine mit dem Effekt von Tacrolimus vergleichbare immunsuppressive Aktivität aufweist. Die anderen Metaboliten verursachen nur eine schwache oder überhaupt keine Immunsuppression. Im systemischen Kreislauf liegt nur einer der inaktiven Metaboliten in geringen Konzentrationen vor. Demnach leisten die Metaboliten keinen Beitrag zur pharmakologischen Wirkung von Tacrolimus.

Elimination

Tacrolimus ist eine Substanz mit einer niedrigen Clearance. Bei gesunden Probanden beträgt die durchschnittliche Gesamtkörper-Clearance, die über Vollblutkonzentrationen ermittelt wurde, 2,25 l/h. Bei erwachsenen Leber-, Nieren- und Herztransplantationspatienten wurden Werte von 4,1 l/h, 6,7 l/h bzw. 3,9 l/h ermittelt. Faktoren wie ein niedriger Hämatokritwert und geringe Proteinkonzentrationen, die zu einer Zunahme der ungebundenen Fraktion von Tacrolimus führen, oder eine durch Behandlung mit Kortikosteroiden herbeigeführte Verstärkung des Metabolismus sollen für die nach der Transplantation beobachteten höheren Clearance-Raten verantwortlich sein.

Tacrolimus hat eine lange und von Fall zu Fall unterschiedliche Halbwertszeit. Bei gesunden Probanden beträgt die durchschnittliche Halbwertszeit im Vollblut ca. 30 Stunden.

Sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Gabe von ^{14}C -markiertem Tacrolimus wurde der größte Teil der Radioaktivität in den Fäzes ausgeschieden. Ca. 2 % der Radioaktivität wurden im Urin eliminiert. Der Anteil von unverändertem Tacrolimus im Urin und in den Fäzes lag unter 1 %. Dies lässt darauf schließen, dass Tacrolimus vor der Ausscheidung fast vollständig metabolisiert wird, wobei die Ausscheidung hauptsächlich über die Galle erfolgt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei der Ratte und beim Pavian konnte in Toxizitätsstudien nachgewiesen werden, dass Nieren und Pankreas die wichtigsten toxikologischen Zielorgane von Tacrolimus sind. Bei der Ratte verursachte Tacrolimus toxische Wirkungen auf das Nervensystem und die Augen. Beim Kaninchen kam es nach intravenöser Gabe von Tacrolimus zu reversiblen kardiotoxischen Effekten. Bei Ratte und Kaninchen war nur nach Gabe von Dosen, die beim Muttertier eine signifikante Toxizität aufweisen, eine embryofetale Toxizität zu beobachten. Bei der Ratte wurde die Fortpflanzungsfunktion der weiblichen Tiere einschließlich der Geburt nach Gabe toxischer Dosen beeinträchtigt. Geburtsgewicht, Lebensfähigkeit und Wachstum der Jungen war nach Gabe toxischer Dosen verringert.

Bei der Ratte wurden negative Auswirkungen auf die männliche Fertilität wie verminderte Anzahl und Motilität der Spermien beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN
6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hypromellose
 Lactose-Monohydrat
 Macrogol 6000
 Poloxamer 188
 Magnesiumstearat
 Weinsäure (E334)
 Butylhydroxytoluol (E321)
 Dimeticon 350

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

Nach dem Öffnen des Beutels aus Aluminiumfolie: 45 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
 In der Originalverpackung (Beutel aus Aluminiumfolie) aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Blisterpackungen mit je 10 Retardtabletten. 3 Blisterpackungen sind in einem Beutel aus Aluminiumfolie mit Trockenmittel verpackt.

Packungsgrößen: 30, 60, 90 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/14/935/001
 EU/1/14/935/002
 EU/1/14/935/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

18.07.2014

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2014

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt