

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prograf 0,5 mg Hartkapseln
Prograf 1 mg Hartkapseln
Prograf 5 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Prograf 0,5 mg Hartkapseln
Jede Kapsel enthält 0,5 mg Tacrolimus (als Monohydrat).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 62,85 mg Lactose-Monohydrat
Die Drucktinte, die zur Markierung der Kapsel eingesetzt wird, enthält Spuren entölter Phospholipide aus Sojabohnen (0,48 % der Gesamtzusammensetzung der Drucktinte).

Prograf 1 mg Hartkapseln
Jede Kapsel enthält 1 mg Tacrolimus (als Monohydrat).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 61,35 mg Lactose-Monohydrat
Die Drucktinte, die zur Markierung der Kapsel eingesetzt wird, enthält Spuren entölter Phospholipide aus Sojabohnen (0,48 % der Gesamtzusammensetzung der Drucktinte).

Prograf 5 mg Hartkapseln
Jede Kapsel enthält 5 mg Tacrolimus (als Monohydrat).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 123,60 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Prograf 0,5 mg Hartkapseln
Hartkapsel
Opak hellgelbe Hartgelatine kapseln, gefüllt mit weißem Pulver, bedruckt mit roter Tinte mit „0,5 mg“ und „[f] 607“.

Prograf 1 mg Hartkapseln
Hartkapsel
Opak weiße Hartgelatine kapseln, gefüllt mit weißem Pulver, bedruckt mit roter Tinte mit „1 mg“ und „[f] 617“.

Prograf 5 mg Hartkapseln
Hartkapsel
Opak gräulichrote Hartgelatine kapseln, gefüllt mit weißem Pulver, bedruckt mit weißer Tinte mit „5 mg“ und „[f] 657“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei Leber-, Nieren- oder Herztransplantatempfängern.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Prograf 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 Nebenwirkungen, 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). Nach einer Umstellung auf eine alternative Formulierung, müssen eine therapeutische Arzneimittelüberwachung und entsprechende Dosisanpassungen durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass die systemische Exposition von Tacrolimus erhalten bleibt.

Allgemeines

Die im Folgenden empfohlenen Initialdosen sind nur als Richtlinien gedacht. Die Dosierung von Prograf sollte in erster Linie auf der klinischen Beurteilung von Abstoßung und Verträglichkeit im Einzelfall und auf Blutspiegelbestimmungen beruhen (vgl. nachstehend empfohlene, angestrebte Konzentrationen im Vollblut). Wenn klinische Zeichen einer Transplantatabstoßung auftreten, ist eine Umstellung der immunsuppressiven Therapie in Betracht zu ziehen.

Prograf kann intravenös oder oral verabreicht werden. In der Regel beginnt man mit einer oralen Behandlung. Falls erforderlich kann der Kapselinhalt in Wasser suspendiert und über eine Magensonde zugeführt werden.

Prograf wird normalerweise in Verbindung mit anderen Immunsuppressiva in der ersten postoperativen Phase verabreicht. Die Dosierung von Prograf richtet sich dabei nach der gewählten immunsuppressiven Medikation.

Art der Anwendung

Es empfiehlt sich, die orale Tagesdosis in zwei Gaben zu verabreichen (z. B. morgens und abends). Die Kapseln müssen nach der Entnahme aus der Blisterpackung sofort mit etwas Flüssigkeit (am besten mit Wasser) eingenommen werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, das Trockenmittel nicht zu schlucken.

Zur Gewährleistung einer maximalen Resorption sind die Kapseln im Nüchternzustand oder mindestens 1 Stunde vor bzw. 2–3 Stunden nach der Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2).

Dauer der Anwendung

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

Dosierungsempfehlungen – Lebertransplantation

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Erwachsene

Die orale Prograf-Therapie sollte mit 0,10–0,20 mg/kg/Tag (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, z. B. morgens und

abends) beginnen. Die orale Therapie sollte ca. 12 Stunden nach Abschluss der Operation beginnen.

Wenn die Dosis aufgrund des klinischen Zustandes des Patienten oral nicht gegeben werden kann, sollte Prograf intravenös in Form einer 24-Stunden-Dauerinfusion in Dosen von 0,01–0,05 mg/kg/Tag gegeben werden.

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Kinder

Als orale Initialdosis sind 0,30 mg/kg/Tag (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, z. B. morgens und abends) zu verabreichen. Wenn die Dosis aufgrund des klinischen Zustandes des Patienten oral nicht gegeben werden kann, sollte Prograf intravenös in Form einer 24-Stunden-Dauerinfusion in einer Initialdosis von 0,05 mg/kg/Tag gegeben werden.

Dosisanpassung nach der Transplantation bei Erwachsenen und Kindern

Die Dosis von Prograf wird nach der Transplantation normalerweise reduziert. In manchen Fällen können gleichzeitig verabreichte immunsuppressive Arzneimittel abgesetzt werden, so dass der Patient Prograf als Monotherapie erhält. Weitere Dosisanpassungen können später erforderlich sein, da sich die Pharmakokinetik von Tacrolimus im Verlauf der Stabilisierung des Patienten nach der Transplantation verändern kann.

Behandlung der Transplantatabstoßung – Erwachsene und Kinder

Zur Behandlung von Abstoßungsreaktionen wurden bereits höhere Prograf-Dosen, eine zusätzliche Kortikosteroidtherapie und kurzfristige Gaben monoklonaler/polyklonaler Antikörper eingesetzt. Bei Anzeichen einer Vergiftung (z. B. stark ausgeprägte Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8) muss die Prograf-Dosis gegebenenfalls herabgesetzt werden.

Nach einer Umstellung auf Prograf muss die Behandlung mit der für die primäre Immunsuppression empfohlenen oralen Initialdosis beginnen.

Der Abschnitt „Dosisanpassungen in speziellen Patientengruppen“ enthält nähere Angaben zur Umstellung von Ciclosporin auf Prograf.

Dosierungsempfehlungen – Nierentransplantation

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Erwachsene

Die orale Prograf-Therapie sollte mit 0,20–0,30 mg/kg/Tag (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, z. B. morgens und abends) beginnen. Die orale Therapie sollte in den ersten 24 Stunden nach Abschluss der Operation beginnen.

Wenn die Dosis aufgrund des klinischen Zustandes des Patienten oral nicht gegeben werden kann, sollte Prograf intravenös in Form einer 24-Stunden-Dauerinfusion in Dosen von 0,05–0,10 mg/kg/Tag gegeben werden.

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Kinder

Als orale Initialdosis sind 0,30 mg/kg/Tag (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, z. B. morgens und abends) zu verabreichen. Wenn die Dosis aufgrund des klinischen Zustandes des Patienten oral nicht gegeben

Prograf® Hartkapseln



werden kann, sollte Prograf intravenös in Form einer 24-Stunden-Dauerinfusion in einer Initialdosis von 0,075–0,100 mg/kg/Tag gegeben werden.

Dosisanpassung nach der Transplantation bei Erwachsenen und Kindern

Die Dosis von Prograf wird nach der Transplantation normalerweise reduziert. In manchen Fällen können gleichzeitig verabreichte immunsuppressive Arzneimittel abgesetzt werden, so dass der Patient Prograf als Dualtherapie erhält. Weitere Dosisanpassungen können später erforderlich sein, da sich die Pharmakokinetik von Tacrolimus im Verlauf der Stabilisierung des Patienten nach der Transplantation verändern kann.

Behandlung der Transplantatabstoßung – Erwachsene und Kinder

Zur Behandlung von Abstoßungsreaktionen wurden bereits höhere Prograf-Dosen, eine zusätzliche Kortikosteroidtherapie und kurzfristige Gaben monoklonaler/polyklonaler Antikörper eingesetzt. Bei Anzeichen einer Vergiftung (z. B. stark ausgeprägte Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8) muss die Prograf-Dosis gegebenenfalls herabgesetzt werden.

Nach einer Umstellung auf Prograf muss die Behandlung mit der für die primäre Immunsuppression empfohlenen oralen Initialdosis beginnen.

Der Abschnitt „Dosisanpassungen in speziellen Patientengruppen“ enthält nähere Angaben zur Umstellung von Ciclosporin auf Prograf.

Dosierungsempfehlungen – Herztransplantation

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Erwachsene

Prograf kann zusammen mit Antikörperinduktion (erlaubt einen späteren Beginn der Behandlung mit Prograf) oder alternativ bei klinisch stabilen Patienten ohne Antikörperinduktion eingesetzt werden.

Nach Antikörperinduktion sollte die orale Prograf-Therapie mit 0,075 mg/kg/Tag (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, z. B. morgens und abends) beginnen. Die Gabe sollte innerhalb von 5 Tagen nach Abschluss der Operation, sobald sich der klinische Zustand des Patienten stabilisiert hat, beginnen. Wenn die Dosis aufgrund des klinischen Zustandes des Patienten oral nicht gegeben werden kann, sollte Prograf intravenös in Form einer 24-Stunden-Dauerinfusion in Dosen von 0,01–0,02 mg/kg/Tag gegeben werden.

In Veröffentlichungen wurde ein alternatives Verfahren, bei dem die orale Therapie mit Tacrolimus innerhalb von 12 Stunden nach der Transplantation aufgenommen wurde, beschrieben. Dieser Ansatz wurde Patienten ohne Organdysfunktion (z. B. Nierendysfunktion) vorbehalten. In diesem Falle wurde eine Initialdosis von oralem Tacrolimus von 2 bis 4 mg pro Tag in Kombination mit Mycophenolat-Mofetil und Kortikosteroiden oder in Kombination mit Sirolimus und Kortikosteroiden genommen.

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Kinder

Prograf wurde mit oder ohne Antikörperinduktion nach pädiatrischer Herztransplantation eingesetzt.

Bei Patienten ohne Antikörper-Induktion beträgt die empfohlene Anfangsdosis, falls die Prograf Therapie intravenös begonnen wird 0,03–0,05 mg/kg/Tag, gegeben als 24 Stunden Dauerinfusion mit einem Vollblut-Zielspiegel von Tacrolimus von 15–25 Nanogramm/ml. Die Patienten sollten, sobald klinisch möglich, auf orale Gabe umgestellt werden. Die erste orale Dosis sollte 0,30 mg/kg/Tag betragen und 8 bis 12 Stunden nach Ende der intravenösen Gabe beginnen.

Wenn eine orale Prograf-Therapie begonnen wird, beträgt nach Antikörper-Induktion die empfohlene Anfangsdosis 0,10–0,30 mg/kg/Tag, verteilt auf 2 getrennte Dosen (z. B. morgens und abends).

Dosisanpassung nach der Transplantation bei Erwachsenen und Kindern

Normalerweise wird die Prograf-Dosis nach einer Transplantation reduziert. Eine Besserung des klinischen Zustandes des Patienten nach der Transplantation kann die Pharmakokinetik von Tacrolimus verändern und kann weitere Dosisanpassungen erforderlich machen.

Behandlung der Transplantatabstoßung – Erwachsene und Kinder

Zur Behandlung von Abstoßungsreaktionen wurden bereits höhere Prograf-Dosen, eine zusätzliche Kortikosteroidtherapie und kurzfristige Gaben monoklonaler/polyklonaler Antikörper eingesetzt.

Bei erwachsenen Patienten, die auf Prograf umgestellt wurden, ist die orale Initialdosis von 0,15 mg/kg/Tag in zwei getrennten Gaben (z. B. morgens und abends) zu verabreichen.

Bei Kindern, die auf Prograf umgestellt wurden, ist die orale Initialdosis von 0,20–0,30 mg/kg/Tag in zwei getrennten Gaben (z. B. morgens und abends) zu verabreichen.

Der Abschnitt „Dosisanpassungen in speziellen Patientengruppen“ enthält nähere Angaben zur Umstellung von Ciclosporin auf Prograf.

Dosierungsempfehlungen – Behandlung der Transplantatabstoßung, andere Organe

Die Dosierungsempfehlungen für Lungen-, Pankreas- und Darmtransplantationen beruhen auf einer begrenzten Zahl von Ergebnissen prospektiver klinischer Untersuchungen. Bei lungentransplantierten Patienten wurde Prograf mit einer oralen Initialdosis von 0,10–0,15 mg/kg/Tag gegeben. Nach Pankreastransplantationen wurden 0,2 mg/kg/Tag und nach Darmtransplantationen 0,3 mg/kg/Tag als orale Initialdosis gegeben.

Dosisanpassungen in speziellen Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Zur Aufrechterhaltung von Bluttalspiegeln im angestrebten Bereich kann bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen eine Herabsetzung der Dosis erforderlich sein.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Da die Nierenfunktion keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tacrolimus ausübt, kann davon ausgegangen werden, dass eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist. Aufgrund des nephrotoxischen Po-

tentials 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.

Pädiatrische Patienten

In der Regel werden bei Kindern vergleichbare Blutsiegel erst nach Gabe von 1½- 2-mal höheren Dosen erreicht.

Ältere Patienten

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

Umstellung von Ciclosporin auf Prograf

Bei der Umstellung von Ciclosporin auf Prograf ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Die Behandlung mit Prograf sollte erst nach Prüfung der Ciclosporin-Blutspiegel und des klinischen Zustandes des Patienten aufgenommen werden. Solange hohe Ciclosporin-Blutspiegel vorliegen, sollte Prograf nicht verabreicht werden. In der Praxis wurde die Behandlung mit Prograf 12 bis 24 Stunden nach dem Absetzen von Ciclosporin begonnen. Da die Ciclosporin-Clearance beeinträchtigt sein kann, sind die Ciclosporin-Blutspiegel auch nach der Umstellung auf Prograf zu überwachen.

Empfehlungen zu den angestrebten Talspiegeln im Vollblut

Die Dosis sollte in erster Linie auf der klinischen Beurteilung von Abstoßung und Verträglichkeit im Einzelfall beruhen.

Als Hilfsmittel für die Optimierung der Dosierung können zur Bestimmung der Tacrolimuskonzentrationen im Vollblut mehrere Immunassays wie der halbautomatische Mikropartikel-Enzym-Immunassay (MEIA) 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.

Nach der Transplantation müssen die Bluttalspiegel von Tacrolimus überwacht werden. Bei oraler Behandlung soll die Bestimmung der Bluttalspiegel ca. 12 Stunden nach Verabreichung des Präparates, unmittelbar vor der nächsten Dosis, erfolgen. Die Häufigkeit der Blutsiegelbestimmungen richtet sich nach den klinischen Erfordernissen. Da Prograf ein Medikament mit einer niedrigen Clearance ist, können Veränderungen der Blutsiegel erst mehrere Tage nach Anpassung der Dosierung in Erscheinung treten. In der ersten Zeit nach Transplantation sollten die Talspiegel etwa zweimal wöchentlich kontrolliert werden, während der Erhaltungstherapie ist eine regelmäßige Kontrolle zu empfehlen. Die Bluttalspiegel von Tacrolimus sollten auch nach Dosisanpassungen, Änderungen der immunsuppressiven Regimen und Verabreichung von Medikamenten, die die Vollblutspiegel von Tacrolimus verändern können, kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Ergebnisse aus 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 von Tacrolimus im Vollblut in der ersten Zeit nach Lebertransplantationen gewöhnlich im Bereich von 5–20 ng/ml und bei Nieren- und herztransplantierten Patienten bei 10–20 ng/ml. Während der Erhaltungstherapie von Leber-, Nieren- und Herztransplantatempfängern wurden in der Regel Blutkonzentrationen im Bereich von 5–15 ng/ml angestrebt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Tacrolimus oder andere Macrolide.

Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anwendungsfehler, einschließlich unachtsamer, unbeabsichtigter oder unbeaufsichtigter Umstellung zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit unmittelbarer oder retardierter Freisetzung, sind beobachtet worden. Das hat zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen geführt, einschließlich Transplantatabstoßungen oder anderen Nebenwirkungen, 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).

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 Nierenfunktion, hämatologische Parameter, Blutgerinnungswerte und Plasmaproteine. Bei klinisch bedeutsamen Veränderungen ist eine Anpassung des immunsuppressiven Regimes in Erwägung zu ziehen.

Substanzen mit Wechselwirkungspotenzial
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. Rifampicin, 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 Tacrolimusspiegel im Blut und einer Abschwächung der klinischen Wirkung von Tacrolimus führen können, oder auch zu einem Anstieg der Tacrolimusspiegel im Blut und einer möglichen Intoxikation mit Tacrolimus führen können,

sind pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, oder andere pflanzliche Präparate während einer Behandlung mit Prograf 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 Arzneimitteln, die bekanntermaßen nephrotoxische oder neurotoxische Effekte haben, könnten das Risiko des Auftretens dieser Effekte erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Impfung

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 abgeschwächten 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.

Herzkrankungen

In seltenen Fällen war eine als Kardiomyopathie bezeichnete Kammer- oder Septumhypertrophie zu beobachten. Diese Störung war in den meisten Fällen reversibel und trat hauptsächlich bei Kindern in Erscheinung, deren Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut 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, besonders kleinere Kinder und 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 sollte eine Herabsetzung der Prograf-Dosis oder eine Umstellung auf ein anderes Immunsuppressivum in Betracht gezogen werden. Tacrolimus kann die QT-Zeit verlängern und *Torsades de Pointes* hervorrufen. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung, einschließlich Patienten mit persönlicher oder familiärer Vorgeschichte

te einer QT-Verlängerung, kongestivem Herzversagen, Bradyarrhythmien und Elektrolyt-Anomalitäten. Vorsicht ist ebenso geboten bei Patienten mit bestehender Diagnose oder bei Verdacht auf ein kongenitales langes QT-Syndrom, bei einer erworbenen QT-Verlängerung oder bei gleichzeitiger Gabe von Medikamenten, die das QT-Intervall verlängern, Elektrolyt-Anomalitäten hervorrufen oder die Tacrolimus-Exposition erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Lymphoproliferative Erkrankungen und Malignome

Es liegen Berichte über Patienten unter Prograf-Therapie vor, die Epstein-Barr-Virus (EBV)-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen entwickelt haben (siehe Abschnitt 4.8). Auf Prograf umgestellte Patienten sollten nicht gleichzeitig eine Antilymphozyten-Therapie erhalten. Es gibt Berichte über EBV-VCA-negative Kinder unter 2 Jahren, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer lymphoproliferativen Erkrankung haben. Aus diesem Grunde sollte bei dieser Patientengruppe vor Beginn der Therapie mit Prograf die EBV-VCA-Serologie untersucht werden. Während der Behandlung empfiehlt sich eine sorgfältige Kontrolle mittels EBV-PCR. Ein positives Ergebnis mit EBV-PCR kann sich über Monate manifestieren und ist *per se* nicht gleichbedeutend mit einer lymphoproliferativen Erkrankung oder Lymphomen.

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

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

Posteriore Reversible Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

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 des Blutdrucks und ein sofortiges Absetzen der systemischen Tacrolimus-Behandlung angeraten. Die meisten Patienten erholten sich vollständig nachdem geeignete Maßnahmen ergriffen wurden.

Opportunistische Infektionen

Patienten unter Immunsuppressionstherapie, einschließlich Therapie mit Prograf, 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 Patienten mit sich verschlechternder Nierenfunktion oder

Prograf® Hartkapseln



mit neurologischen Symptomen bedenken müssen.

Pure Red Cell Aplasia

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 Begleitmedikationen, die mit einer PRCA assoziiert sind, zu haben.

Hilfsstoffe

Da Prograf Lactose enthält, ist bei Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption besondere Aufmerksamkeit geboten.

Die Drucktinte, die zur Markierung von Prograf Kapseln 0,5 mg und 1 mg eingesetzt wird, enthält entölte Phospholipide aus Sojabohnen. Bei Patienten, die auf Erdnuss oder Soja hypersensitiv reagieren, sollten das Risiko und der Schweregrad einer Hypersensitivität gegen den Nutzen der Einnahme von Prograf Kapseln abgewogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Metabolische 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 Arzneimitteln oder pflanzlichen Heilmitteln, 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 daher dringend empfohlen, die Tacrolimus-Blutspiegel, sowie die QT-Verlängerung (mit EKG), die Nierenfunktion und andere Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Substanzen, die den CYP3A4-Stoffwechsel verändern können, engmaschig zu überwachen und die Tacrolimus-Dosis zur Aufrechterhaltung einer vergleichbaren Tacrolimus-Exposition entsprechend anzupassen oder auszusetzen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Stoffwechselinhibitoren

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 Macrolid-Antibiotikum Erythromycin, HIV-Proteasehemmern (z. B. Ritonavir, Nelfinavir, Saquinavir) oder HCV-Proteaseinhibitoren (z. B. Telaprevir, Boceprevir) beobachtet. Bei gleichzeitiger Anwendung solcher Substanzen muss die Tacrolimus-Dosis in nahezu allen Patienten herabgesetzt werden.

Schwächer ausgeprägte Wechselwirkungen waren mit Clotrimazol, Clarithromycin, Josamycin, Nifedipin, Nicardipin, Diltiazem, Verapamil, Amiodaron, Danazol, Ethinylestradiol, Omeprazol, Nefazodon und (chinesischen) pflanzlichen Heilmitteln, die Extrakte der *Schisandra sphenanthera* enthalten, zu beobachten.

In vitro konnte gezeigt werden, dass folgende Substanzen potentielle 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 es vermieden werden, Grapefruitsaft zu trinken.

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

Andere Interaktionen, die potentiell zu erhöhten Tacrolimus-Blutspiegeln führen

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

Weitere Wechselwirkungen, die zu einer erhöhten systemischen Exposition von Tacrolimus führen können, sind mit Prokinetika wie Metoclopramid, Cimetidin und Magnesium-Aluminium-Hydroxid möglich.

Stoffwechselinduktoren

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

Eine stark ausgeprägte Wechselwirkung wurde mit Rifampicin, Phenytoin oder 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 Tacrolimus-Blutspiegel 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 Daten vor, die darauf schließen lassen, dass die Pharmakokinetik der Statine durch die gleichzeitige Gabe von Tacrolimus kaum beeinflusst wird.

Die Ergebnisse aus Tierversuchen haben gezeigt, dass Tacrolimus die Clearance von Pentobarbital und Phenazon verringern und die Halbwertszeit dieser Substanzen 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, Sulfamethoxazol+Trimethoprim, 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).

Die Wirksamkeit von Impfungen kann durch Immunsuppressiva beeinträchtigt werden. Eine während der Behandlung mit Tacrolimus durchgeführte Impfung kann sich als weniger wirksam erweisen. Die Anwendung von abgeschwächten 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 Nebenwirkungen im Hinblick auf den Verlauf und das Ergebnis der Schwangerschaft besteht. Allerdings wurden Fälle von spontanen Fehlgeburten berichtet. Bisher sind keine anderen einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar. Da eine solche Therapie unerlässlich ist, kommt die Verabreichung von Tacrolimus an Schwangere in Betracht, wenn keine sicherere Alternative zur Verfügung steht und wenn das potentielle 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 (< Woche 37) und einer Hyperkaliämie des Neugeborenen, die sich allerdings spontan wieder normalisiert.

Bei Ratte 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 übergeht. Da eine Schädigung des Säuglings nicht ausgeschlossen werden kann, sollten Frauen während der Einnahme von Prograf nicht stillen.

Fertilität

Bei 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

Tacrolimus kann visuelle und neurologische Störungen hervorrufen. Solche Effekte können bei Anwendung von Prograf im Zusammenwirken mit Alkohol verstärkt in Erscheinung treten.

4.8 Nebenwirkungen

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

Viele der nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen sind reversibel und/oder sprechen auf eine Herabsetzung der Dosis an. Bei einer oralen Behandlung dürfte die Häufigkeit von Nebenwirkungen geringer sein als bei intravenöser Verabreichung. Nachfolgend werden die Nebenwirkungen von Prograf nach ihrer Häufigkeit in absteigender Reihenfolge aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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 und protozoale) häufig erhöht. Bereits bestehende 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 Therapie mit Prograf, berichtet.

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

Bei Patienten, die mit Immunsuppressiva behandelt werden, erhöht sich das Risiko einer Tumorentwicklung. Es wurde über gutartige oder bösartige Neoplasmen einschließlich EBV-assoziiierter lymphoproliferativer Erkrankungen und Hauttumoren unter Behandlung mit Tacrolimus berichtet.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Anämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Leukozytose, abnorme Erythrozytenwerte

Gelegentlich: Blutgerinnungsstörungen, abnorme Gerinnungs- und Blutungswerte, Panzytopenie, Neutropenie

Selten: thrombotische thrombozytopenische Purpura, Hypoprothrombinämie

Nicht bekannt: Pure Red Cell Aplasia (Erythroblastopenie), Agranulozytose, hämolytische Anämie

Erkrankungen des Immunsystems

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

Endokrine Erkrankungen

Selten: Hirsutismus

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: hyperglykämische Zustände, Diabetes mellitus, Hyperkaliämie

Häufig: Hypomagnesiämie, Hypophosphatämie, Hypokaliämie, Hypokalzämie, Hyponatriämie, Flüssigkeitsüberbelastung, Hyperurikämie, verminderter Appetit, metabolische Azidose, Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, andere Elektrolytstörungen

Gelegentlich: Dehydratation, Hypoproteinämie, Hyperphosphatämie, Hypoglykämie

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Schlaflosigkeit

Häufig: Angsterscheinungen, Verwirrtheit und Desorientiertheit, Depression, depressive Verstimmung, affektive Störungen und Störungen des Gemütszustandes, Alpträume, Halluzinationen, Geisteskrankheiten

Gelegentlich: psychotische Störung

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Tremor, Kopfschmerzen

Häufig: Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen, Parästhesien und Dysästhesien, periphere Neuropathien, Schwindelgefühl, Schreibstörung, Störungen des Nervensystems

Gelegentlich: Koma, Blutungen im Zentralnervensystem und Apoplexie, Paralyse und Paresen, Enzephalopathie, Sprech- und Sprachstörungen, Amnesie

Selten: erhöhter Tonus

Sehr selten: Myasthenie

Augenerkrankungen

Häufig: verschwommenes Sehen, Photophobie, Augenerkrankungen

Gelegentlich: Katarakt

Selten: Blindheit

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Tinnitus

Gelegentlich: Hörschwäche

Selten: neurosensorische Taubheit

Sehr selten: eingeschränktes Hörvermögen

Herzerkrankungen

Häufig: ischämische Störungen der Herzkranzgefäße, Tachykardie

Gelegentlich: Kammerarrhythmie und Herzstillstand, Herzversagen, Kardiomyopathie, Kammerhypertrophie, supraventrikuläre Arrhythmien, Palpitationen

Selten: Perikarderguss

Sehr selten: Torsades de Pointes

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Hypertonie

Häufig: Blutungen, thromboembolische und ischämische Störungen, periphere Gefäßerkrankungen, hypotensive Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Infarkt, tiefe Venenthrombose, Schock

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Häufig: Dyspnoe, Erkrankungen des Lungenparenchyms, Pleuraerguss, Pharyngitis, Husten, Anschwellung und Entzündung der Nasenschleimhaut

Gelegentlich: Atemversagen, Erkrankungen der Atemwege, Asthma akutes Atemnotsyndrom

Selten:

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Durchfall, Übelkeit

Häufig: gastrointestinaler Entzündungszustand, Magen-Darm-Geschwür und Perforation, Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt, Stomatitis und Ulzeration, Aszites, Erbrechen, Schmerzen im Magen-Darm-Bereich und Abdomen, dyspeptische Zeichen und Symptome, Obipation, Flatulenz, Blähungen und Aufgebläetheit, lockerer Stuhl, Zeichen und Symptome im Magen-Darm-Bereich

Gelegentlich: Ileus paralyticus, akute und chronische Pankreatitis, gastroösophagealer Reflux, beeinträchtigte Magenentleerung

Selten: Subileus, Pankreaspseudozyste

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Cholestase und Ikterus, Leberzellschaden und Hepatitis, Cholangitis

Selten: Thrombose der Leberarterie, mit Venenverschluss einhergehende Lebererkrankung

Sehr selten: Leberversagen, Gallengangstenose

Prograf® Hartkapseln



Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes

Häufig:	Pruritus, Exanthem, Alopiezie, Akne, verstärktes Schwitzen
Gelegentlich:	Dermatitis, Photosensibilität
Selten:	Epidermolysis acuta toxica (Lyell-Syndrom)
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig:	Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Gliederschmerzen, Rückenschmerzen
Gelegentlich:	Gelenkerkrankungen
Selten:	beeinträchtigte Beweglichkeit

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig:	Nierenfunktionsstörung
Häufig:	Nierenversagen, akutes Nierenversagen, Oligurie, Tubulusnekrose, toxische Nephropathie, Veränderungen des Harns, Symptome von Harnblase und Harnröhre
Gelegentlich:	Anurie, hämolytisch-urämisches Syndrom
Sehr selten:	Nephropathie, hämorrhagische Blasenentzündung

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich:	Dysmenorrhö und Uterusblutungen
---------------	---------------------------------

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig:	asthenische Zustände, fieberhafte Erkrankungen, Ödem, Schmerzen und Beschwerden, gestörtes Empfinden der Körpertemperatur
Gelegentlich:	multiples Organversagen, grippeartige Erkrankung, Temperaturunverträglichkeit, Druckgefühl in der Brust, Zitterigkeit, Krankheitsgefühl
Selten:	Durst, Sturz, Beklemmung in der Brust, Ulkus
Sehr selten:	Zunahme des Fettgewebes

Untersuchungen

Häufig:	Veränderungen der Leberenzymwerte und Leberfunktion, erhöhte Blutspiegel der alkalischen Phosphatase, Gewichtszunahme
Gelegentlich:	erhöhte Amylasewerte, anormales EKG, anormale Herz- und Pulsfrequenz, Gewichtsverlust, erhöhte Laktatdehydrogenasekonzentration im Blut
Sehr selten:	anormales Echokardiogramm, QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Häufig:	primäre Funktionsstörung des Transplantats
---------	--

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

ist von einer Reihe von damit zusammenhängenden Transplantatabstoßungen berichtet worden (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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 über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bisher liegen nur wenige Erfahrungen mit Überdosierungen vor. Es wurde in mehreren Fällen von versehentlicher Überdosierung berichtet. Dabei wurden unter anderem folgende Symptome beobachtet: Tremor, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Infektionen, Urtikaria, Lethargie, Anstieg des Blutharnstickstoffs, erhöhte Serumkreatinin- und Alaninaminotransferasespiegel. Ein spezifisches Antidot zu Prograf 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 Hämodilution bzw. Hämodiafiltration toxische Tacrolimusspiegel senken konnte. Im Falle einer oralen Intoxikation können eine Magenspülung und/oder die Einnahme von absorbierenden Mitteln (z.B. Aktivkohle) von Nutzen sein, wenn sie kurz nach der Überdosierung zum Einsatz kommen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Calcineurin-Inhibitoren; ATC-Code: L04AD02

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Auf molekularer Ebene dürften die Wirkungen von Tacrolimus durch seine Bindung an ein zytosolisches Protein (FKBP12) vermittelt werden, das für die Anreicherung der Substanz 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 Lymphokin-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 Trans-

plantatabstoßung 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.

Veröffentlichte Ergebnisse der Basisimmunsuppression nach anderen Organtransplantationen

Prograf hat sich zu einem anerkannten Basisimmunsuppressivum nach Pankreas-, Lungen- und Darmtransplantationen entwickelt. In veröffentlichten, prospektiven Studien wurde Tacrolimus bei ca. 175 lungen-transplantierten Patienten, bei 475 Patienten, die sich einer Pankreastreansplantation unterzogen hatten, und in 630 Fällen nach einer Darmtransplantation als Basisimmunsuppressivum eingesetzt. Insgesamt entsprach das Sicherheitsprofil von Tacrolimus in diesen veröffentlichten Studien den Beobachtungen in den großen Studien, in denen Tacrolimus bei Leber-, Nieren- und Herztransplantatempfängern zur Basisimmunsuppression verwendet wurde. Über die Wirksamkeit dieser Behandlung in den größten Studien der einzelnen Indikationen wird im Folgenden berichtet.

Lungentransplantation

In einer Zwischenanalyse über eine kürzlich durchgeführte, multizentrische Studie wurde über 110 Patienten berichtet, die im Rahmen einer 1:1-Randomisierung entweder Tacrolimus oder Ciclosporin erhielten. Tacrolimus wurde zu Behandlungsbeginn in einer Dosierung von 0,01–0,03 mg/kg/Tag als Dauerinfusion verabreicht. Orales Tacrolimus wurde in Dosen von 0,05–0,3 mg/kg/Tag gegeben. Im ersten Jahr nach der Transplantation waren akute Abstoßungsreaktionen bei den mit Tacrolimus behandelten Patienten weniger häufig zu beobachten als unter Ciclosporin (11,5 % vs. 22,6 %). Auch eine chronische Transplantatabstoßung, das Bronchiolitis-obliterans-Syndrom, war im ersten Jahr nach der Transplantation weniger häufig zu beobachten (2,86 % vs. 8,57 %). Die Überlebensrate nach 1 Jahr betrug 80,8 % in der Tacrolimus- und 83 % in der Ciclosporin-Gruppe (Treede et al., 3rd ICI San Diego, USA, 2004; Abstract 22).

In einer anderen randomisierten Studie wurden 66 Patienten mit Tacrolimus und 67 mit Ciclosporin behandelt. Tacrolimus wurde zu Behandlungsbeginn in einer Dosierung von 0,025 mg/kg/Tag als Dauerinfusion verabreicht. Orales Tacrolimus wurde in Dosen von 0,15 mg/kg/Tag gegeben. Danach wurde die Dosierung zum Erreichen der angestrebten Talspiegel (10–20 ng/ml) entsprechend eingestellt. Die Überlebensrate betrug nach 1 Jahr unter Tacrolimus 83 % und in der Ciclosporin-Gruppe 71 % und nach 2 Jahren 76 % bzw. 66 %. Die Anzahl akuter Abstoßungsreaktionen pro 100 Patiententage war in der Tacrolimus-Gruppe geringer als unter Ciclosporin (0,85 bzw. 1,09). Bei den mit Tacrolimus behandelten Patienten kam es in 21,7 % der Fälle zur Entstehung einer Bronchiolitis obliterans im Vergleich zu 38,0 % unter Ciclosporin ($p = 0,025$). Die Anzahl von Fällen, in

denen von Ciclosporin auf Tacrolimus umgestellt werden musste ($n = 13$), war signifikant größer ($p = 0,02$) als die Zahl der Patienten, die von Tacrolimus auf Ciclosporin umgestellt wurden ($n = 2$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995; 60:580). In einer weiteren, in zwei Kliniken durchgeführten randomisierten Studie erhielten 26 Patienten Tacrolimus und 24 Ciclosporin. Tacrolimus wurde zu Behandlungsbeginn in einer Dosierung von 0,05 mg/kg/Tag als Dauerinfusion verabreicht. Orales Tacrolimus wurde in Dosen von 0,1–0,3 mg/kg/Tag gegeben. Danach wurde die Dosierung zum Erreichen der angestrebten Talspiegel (12–15 ng/ml) entsprechend eingestellt. Die Überlebensrate betrug nach 1 Jahr unter Tacrolimus 73,1 % und in der Ciclosporin-Gruppe 79,2 %. Die Anzahl der Fälle, in denen es zu keiner akuten Transplantatabstoßung kam, war nach 6 Monaten (57,7 % vs. 45,8 %) und nach 1 Jahr (50 % vs. 33,3 %) nach einer Lungentransplantation in der Tacrolimus-Gruppe größer (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001; 20:511). In allen drei Studien waren vergleichbare Überlebensraten zu verzeichnen. Die Häufigkeit akuter Abstoßungsreaktionen war in allen drei Studien unter Tacrolimus zahlenmäßig geringer als in der Ciclosporin-Gruppe. In einer Studie war die Häufigkeit der Entstehung eines Bronchiolitis-obliterans-Syndroms bei den mit Tacrolimus behandelten Patienten signifikant geringer.

Pankreastransplantation

Eine multizentrische Studie wurde an 205 Patienten durchgeführt, die sich gleichzeitig einer Pankreas- und Nierentransplantation unterzogen, die nach einem randomisierten Verfahren Tacrolimus ($n = 103$) oder Ciclosporin ($n = 102$) erhielten. Die orale Initialdosis (nach Protokoll) von Tacrolimus betrug 0,2 mg/kg/Tag und wurde danach zum Erreichen der angestrebten Talspiegel von 8–15 ng/ml am 5. Tag und 5–10 ng/ml nach 6 Monaten entsprechend eingestellt. Unter Tacrolimus war nach 1 Jahr eine signifikant höhere Pankreasüberlebensrate zu verzeichnen als unter Ciclosporin (91,3 % vs. 74,5 %, $p < 0,0005$), wohingegen die Überlebensrate des Nierentransplantats in beiden Gruppen etwa gleich war. Insgesamt wurden 34 Patienten von Ciclosporin auf Tacrolimus umgestellt, während nur 6 Tacrolimus-Patienten eine andere Therapie benötigten (Bechstein et al., Transplantation 2004; 77:1221).

Darmtransplantation

Die veröffentlichten klinischen Ergebnisse einer monozentrischen Studie über Tacrolimus als Basisimmunsuppressivum nach Darmtransplantationen zeigten bei 155 Patienten (65 nur Darm, 75 Leber und Darm und 25 multiviszerales Transplantationen) unter Tacrolimus und Prednison eine aktuarielle Überlebensrate von 75 % nach 1 Jahr, 54 % nach 5 Jahren und 42 % nach 10 Jahren. In den ersten Jahren wurde orales Tacrolimus in einer Initialdosis von 0,3 mg/kg/Tag gegeben. Mit zunehmender Erfahrung wurden im Verlauf von 11 Jahren immer bessere Ergebnisse erzielt. Die bei dieser Indikation in diesem Zeitraum erzielten Verbesserungen werden einer Reihe neuer Techniken zugeschrieben: z. B. Methoden zur Früher-

kennung von Epstein-Barr (EBV)- und CMV-Infektionen, Knochenmarkvergrößerung, zusätzliche Gabe des Interleukin-2-Antagonisten Daclizumab, niedrigere Anfangsdosen von Tacrolimus, die zu Talspiegeln von 10–15 ng/ml führen, und neuerdings Transplantatbestrahlung (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001; 234:404).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Beim Menschen konnte gezeigt werden, dass Tacrolimus aus dem gesamten Magen-Darm-Trakt resorbiert wird. Nach oraler Gabe von Prograf Kapseln werden innerhalb von ca. 1–3 Stunden maximale Blutspiegel (C_{max}) erreicht. In manchen Fällen wird Tacrolimus anscheinend über einen längeren Zeitraum kontinuierlich resorbiert, so dass ein relativ flaches Resorptionsprofil entsteht. Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Tacrolimus liegt in der Größenordnung von 20–25 %. Bei Lebertransplantatempfängern kam es nach oraler Verabreichung von 0,30 mg/kg/Tag bei den meisten Patienten innerhalb von 3 Tagen zu Steady-state-Konzentrationen von Prograf.

An gesunden Probanden konnte nachgewiesen werden, dass äquivalente Dosen von Prograf 0,5 mg, Prograf 1 mg und Prograf 5 mg Hartkapseln bioäquivalent sind.

Rate und Ausmaß der Resorption von Tacrolimus ist in nüchternem Zustand am größten. Die gleichzeitige Nahrungsmittelaufnahme senkt sowohl Rate als auch Ausmaß der Resorption von Tacrolimus; dieser Effekt ist besonders ausgeprägt nach einer Mahlzeit mit hohem Fettgehalt. Die Auswirkung eines kohlenhydratreichen Essens ist weniger ausgeprägt.

Bei stabilen Lebertransplantationspatienten war die orale Bioverfügbarkeit von Tacrolimus bei Gabe nach einer Mahlzeit mit moderatem Fettgehalt (34 % der Kalorien) reduziert. Es ergaben sich im Vollblut Reduktionen bei AUC (27 %) und C_{max} (50 %) sowie ein Anstieg bei t_{max} (173 %).

In einer Studie an stabilen Nierentransplantationspatienten, bei denen Tacrolimus direkt nach einem Standard-Kontinentalfrühstück gegeben wurde, war der Einfluss auf die orale Bioverfügbarkeit weniger ausgeprägt. Es ergaben sich im Vollblut Reduktionen bei AUC (2 bis 12 %) und bei C_{max} (15 bis 38 %) sowie ein Anstieg bei t_{max} (38 bis 80 %).

Der Gallefluss hat keinen Einfluss auf die Resorption von Prograf.

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

Verteilung und Ausscheidung

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 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.

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. Bei Lebertransplantationspatienten im Kindesalter ist die Gesamtkörper-Clearance etwa doppelt so hoch als bei erwachsenen Lebertransplantatempfängern. 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. 43 Stunden. Bei erwachsenen Lebertransplantationspatienten und bei Lebertransplantatempfängern im Kindesalter lag sie im Mittel bei 11,7 bzw. 12,4 Stunden, im Vergleich zu 15,6 Stunden bei erwachsenen Nierentransplantationspatienten. Die kürzere Halbwertszeit bei Transplantatempfängern ist zum Teil auf eine höhere Clearance-Rate zurückzuführen.

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

Ausscheidung

Sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Verabreichung 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 Ratten und bei Pavianen konnte in Toxizitätsstudien nachgewiesen werden, dass Nieren und Pankreas die wichtigsten toxi-

kologischen Zielorgane von Tacrolimus sind. Bei Ratten verursachte Tacrolimus toxische Wirkungen auf das Nervensystem und die Augen. Bei Kaninchen kam es nach intravenöser Verabreichung von Tacrolimus zu reversiblen kardiotoxischen Erscheinungen. Wenn Tacrolimus intravenös als schnelle Infusion/Bolus Injektion mit einer Dosis von 0,1–1,0 mg/kg verabreicht wird, wurden QTc-Verlängerungen in einigen Tierarten beobachtet. Spitzen-Blutkonzentrationen, die mit diesen Dosen erreicht wurden, lagen über 150 ng/ml; dies ist mehr als 6 mal höher als die mittleren Spitzenkonzentrationen, die mit Prograf in der klinischen Transplantation beobachtet wurden.

Bei Ratten und Kaninchen war nur nach Gabe von Dosen, die beim Muttertier eine signifikante Toxizität aufwiesen, eine embryofetale Toxizität zu beobachten. Bei Ratten 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 Ratten wurden negative Auswirkungen auf die männliche Fertilität, wie verminderte Anzahl und Motilität der Spermien, beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Prograf 0,5 mg Hartkapseln
Kapselinhalt:
Hypromellose
Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Kapselhülle:
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Gelatine

Drucktinte der Kapselhülle:
Schellack, entölte Phospholipide aus Sojabohnen, Hypromellose, Simeticon, Eisen(III)-oxid (E 172).

Prograf 1 mg Hartkapseln
Kapselinhalt:
Hypromellose
Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Kapselhülle:
Titandioxid (E 171)
Gelatine

Drucktinte der Kapselhülle:
Schellack, entölte Phospholipide aus Sojabohnen, Hypromellose, Simeticon, Eisen(III)-oxid (E 172).

Prograf 5 mg Hartkapseln
Kapselinhalt:
Hypromellose
Croscarmellose-Natrium
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Kapselhülle:
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Gelatine

Drucktinte der Kapselhülle:
Schellack, Titandioxid (E 171), Propylen-glycol.

6.2 Inkompatibilitäten

Tacrolimus ist nicht kompatibel mit PVC. Sonden, Spritzen und andere Geräte, die zur Herstellung oder Verabreichung einer Suspension von Prograf Kapseln verwendet werden, dürfen kein PVC enthalten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nach Öffnen des Aluminiumbeutels: 1 Jahr

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Hartkapseln sollten unmittelbar nach der Entnahme aus dem Blister eingenommen werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blister oder PVC/PVDC/Aluminium-perforierte Blister zur Abgabe von Einzeldosen. Ein Blister enthält jeweils 10 Kapseln. Zwei, drei, fünf, sechs, neun oder zehn Blister sind jeweils in einem Aluminiumbeutel mit Trockenmittel abgepackt.

Prograf 0,5 mg Hartkapseln
Packungen zu 20, 30, 50, 60 und 100 Hartkapseln in Blistern.
Packungen zu 20 × 1, 30 × 1, 50 × 1, 60 × 1 und 100 × 1 Hartkapseln in perforierten Blistern zur Abgabe von Einzeldosen.

Prograf 1 mg Hartkapseln
Packungen zu 20, 30, 50, 60, 90 und 100 Hartkapseln in Blistern.
Packungen zu 20 × 1, 30 × 1, 50 × 1, 60 × 1, 90 × 1 und 100 × 1 Hartkapseln in perforierten Blistern zur Abgabe von Einzeldosen.

Prograf 5 mg Hartkapseln
Packungen zu 30, 50, 60 und 100 Hartkapseln in Blistern.
Packungen zu 30 × 1, 50 × 1, 60 × 1 und 100 × 1 Hartkapseln in perforierten Blistern zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Astellas Pharma GmbH
Postfach 50 01 66
80971 München
Deutschland
Tel.: (089) 45 44 01
Fax: (089) 45 44 13 29
E-Mail: info.de@astellas.com
Internet: www.astellas.com/de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Prograf 0,5 mg Hartkapseln
41954.00.00

Prograf 1 mg Hartkapseln
41954.01.00

Prograf 5 mg Hartkapseln
41954.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
03. Juni 1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. November 2007

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2015

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt