

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Modigraf 1 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Beutel enthält 1 mg Tacrolimus (als Monohydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jeder Beutel enthält 473 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Weißes Granulat.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei erwachsenen und pädiatrischen Nieren-, Leber- oder Herztransplantatempfängern.

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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. Modigraf ist eine Granulat-Formulierung von Tacrolimus zur zweimal täglichen Anwendung. Die Behandlung mit Modigraf erfordert eine sorgfältige Überwachung des Patienten durch entsprechend qualifiziertes und ausgerüstetes Personal.

#### Dosierung

Die im Folgenden empfohlenen Initialdosen sind nur als Richtlinien gedacht. Modigraf 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 Modigraf 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.

Sorgfältige und wiederholte Kontrollen der Tacrolimus-Talspiegel sind während der ersten zwei Wochen nach Transplantation empfohlen, um eine angemessene Wirkstoff-Exposition in der unmittelbaren Nachtransplantationsphase sicherzustellen. Da Tacrolimus eine Substanz mit niedriger Clearance ist, kann es nach der Einstellung auf die Modigraf-Therapie einige Tage dauern, bis das Steady State erreicht ist (siehe unten unter „Therapeutische Arzneimittelüberwachung“ und Abschnitt 5.2).

Eine Umstellung zwischen Modigraf und den Kapseln mit retardierter Freisetzung (Advagraf) sollte nicht erfolgen, da klinisch relevante Unterschiede der Bioverfügbarkeit beider Formulierungen nicht ausgeschlossen werden können. Im Allgemeinen ist eine unachtsame, versehentliche oder unbeabsichtigte Umstellung zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit unmittelbarer oder retardierter Freisetzung 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.

#### Prophylaxe der Nierentransplantatabstoßung

##### Erwachsene

Die orale Modigraf-Therapie sollte mit 0,20–0,30 mg/kg/Tag in zwei getrennten Dosen (z.B. morgens und abends) beginnen. Die Gabe 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 eine intravenöse Therapie mit 0,05–0,10 mg/kg/Tag (mit Prograf 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) als 24-Stunden-Dauerinfusion eingeleitet werden.

##### Pädiatrische Patienten

Als orale Initialdosis sollten 0,30 mg/kg/Tag in zwei getrennten Dosen (z.B. morgens und abends) gegeben werden. Wenn die Dosis aufgrund des klinischen Zustandes des Patienten oral nicht gegeben werden kann, sollte eine initiale intravenöse Dosis von 0,075–0,100 mg/kg/Tag (mit Prograf 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) als 24-Stunden-Dauerinfusion gegeben werden.

#### Dosisanpassungen nach Transplantation bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten

Die Tacrolimus-Dosierungen werden nach der Transplantation normalerweise reduziert. In manchen Fällen können gleichzeitig gegebene immunsuppressive Arzneimittel abgesetzt und eine Tacrolimus-basierte Dualtherapie fortgesetzt werden. Weitere Dosisanpassungen können später erforderlich sein, da sich die Pharmakokinetik von Tacrolimus im Verlauf der Stabilisierung des Patienten nach der Transplantation verändern kann.

#### Prophylaxe der Lebertransplantatabstoßung

##### Erwachsene

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

Die Gabe sollte ca. 12 Stunden nach Abschluss der Operation beginnen.

Wenn die Dosis aufgrund des klinischen Zustandes des Patienten oral nicht gegeben werden kann, sollte eine intravenöse Therapie mit 0,01–0,05 mg/kg/Tag (mit Prograf 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) als 24-Stunden-Dauerinfusion eingeleitet werden.

#### Pädiatrische Patienten

Als orale Initialdosis sollten 0,30 mg/kg/Tag in zwei getrennten Dosen (z.B. morgens und abends) gegeben werden. Wenn die Dosis aufgrund des klinischen Zustandes des Patienten oral nicht gegeben werden kann, sollte eine initiale intravenöse Dosis von 0,05 mg/kg/Tag (mit Prograf 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) als 24-Stunden-Dauerinfusion gegeben werden.

#### Dosisanpassungen nach Transplantation bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten

Die Tacrolimus-Dosierungen werden nach Transplantation normalerweise reduziert. In manchen Fällen können gleichzeitig gegebene immunsuppressive Arzneimittel abgesetzt und eine Tacrolimus-basierte Monotherapie fortgesetzt werden. Weitere Dosisanpassungen können später erforderlich sein, da sich die Pharmakokinetik von Tacrolimus im Verlauf der Stabilisierung des Patienten nach der Transplantation verändern kann.

#### Prophylaxe der Herztransplantatabstoßung

##### Erwachsene

Modigraf kann zusammen mit Antikörper-Induktion (erlaubt einen späteren Beginn der Tacrolimus-Therapie) oder alternativ bei klinisch stabilen Patienten ohne Antikörper-Induktion eingesetzt werden.

Nach Antikörper-Induktion sollte die orale Modigraf-Behandlung mit einer Dosis von 0,075 mg/kg/Tag verteilt auf zwei getrennte 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 eine intravenöse Therapie mit 0,01 bis 0,02 mg/kg/Tag (mit Prograf 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) als 24-Stunden-Dauerinfusion eingeleitet 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.

#### Pädiatrische Patienten

Tacrolimus wurde mit oder ohne Antikörper-Induktion nach pädiatrischer Herztransplantation eingesetzt.

Bei Patienten ohne Antikörper-Induktion beträgt die empfohlene Anfangsdosis, falls die

**Modigraf® 1 mg  
Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen**



Tacrolimus-Therapie intravenös begonnen wird, 0,03–0,05 mg/kg/Tag (mit Prograf 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung), gegeben als 24 Stunden Dauerinfusion mit Tacrolimus-Vollblutzielspiegel 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 Modigraf-Therapie begonnen wird, beträgt nach Antikörper-Induktion die empfohlene Anfangsdosis 0,10–0,30 mg/kg/Tag, verteilt auf zwei getrennte Dosen (z. B. morgens und abends).

***Dosisanpassungen nach Transplantation bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten***

Normalerweise werden die Tacrolimusdosen 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.

***Umstellung zwischen Modigraf- und Prograf-Tacrolimus-Formulierungen***

Bei Gesunden war nach Gabe einer Einzeldosis die systemische Tacrolimus-Exposition (AUC) für Modigraf nahezu 18% höher als für Prograf-Kapseln. Es liegen keine Daten zur Sicherheit von Modigraf-Granulat bei vorübergehender Umstellung von Prograf oder Advagraf bei schwerkranken Patienten vor.

Stabile Transplantatempfänger unter einer Modigraf-Granulat-Therapie sollten, wenn eine Umstellung auf Prograf-Kapseln erforderlich ist, im Verhältnis 1:1 mg:mg bezogen auf die gesamte Tagesdosis umgestellt werden. Wenn gleiche Dosierungen nicht möglich sind, sollte die gesamte Prograf-Tagesdosis auf die nächste mögliche Dosierung aufgerundet werden. Die höhere Dosis sollte am Morgen und die niedrigere Dosis am Abend gegeben werden.

Genauso sollte bei der Umstellung eines Patienten von Prograf-Kapseln auf Modigraf-Granulat die gesamte Tagesdosis von Modigraf vorzugsweise mit der gesamten Prograf-Tagesdosis übereinstimmen. Wenn eine Umstellung auf der Basis gleicher Dosierungen nicht möglich ist, sollte die gesamte Tagesdosis von Modigraf abgerundet werden auf die nächste Tagesdosis, die mit 0,2 und 1 mg Beuteln möglich ist.

Die gesamte Tagesdosis von Modigraf-Granulat sollte in zwei gleichen Dosen gegeben werden. Wenn gleiche Dosierungen nicht möglich sind, sollte die höhere Dosis am Morgen und die niedrigere am Abend gegeben werden. Der Inhalt der Modigraf-Beutel darf nicht geteilt eingenommen werden.

Beispiel: Gesamte Tagesdosis Prograf-Kapseln gegeben als 1 mg am Morgen und 0,5 mg am Abend. Dann ist eine gesamte Tagesdosis Modigraf 1,4 mg aufgeteilt in 0,8 mg am Morgen und 0,6 mg am Abend zu geben.

Tacrolimus-Talspiegel sollten vor der Umstellung und innerhalb von 1 Woche nach Umstellung gemessen werden. Dosisanpas-

sungen sollten vorgenommen werden, um sicherzustellen, dass eine vergleichbare systemische Exposition aufrechterhalten wird.

***Umstellung von Ciclosporin auf Tacrolimus***

Bei der Umstellung von Ciclosporin auf Tacrolimus ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Die kombinierte Gabe von Ciclosporin und Tacrolimus wird nicht empfohlen. Mit der Tacrolimus-Therapie sollte begonnen werden, nachdem die Ciclosporin Blutkonzentrationen und der klinische Zustand des Patienten berücksichtigt wurden. Die Gabe sollte in Gegenwart von erhöhten Ciclosporin Blutkonzentrationen verzögert werden. In der Praxis wurde die Tacrolimus-basierte Therapie 12–24 Stunden nach dem Absetzen von Ciclosporin begonnen. Da die Ciclosporin-Clearance beeinträchtigt sein kann, sind die Ciclosporin-Blutspiegel auch nach der Umstellung auf Modigraf zu überwachen.

***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 Modigraf-Dosis gegebenenfalls herabgesetzt werden.

***Behandlung der Transplantatabstoßung nach Nieren- oder Lebertransplantation – Erwachsene und pädiatrische Patienten***

Nach einer Umstellung von anderen Immunsuppressiva auf Modigraf zweimal täglich muss die Behandlung mit der jeweils bei Nieren- und Lebertransplantation empfohlenen oralen Initialdosis für die primäre Immunsuppression beginnen.

***Behandlung der Transplantatabstoßung nach Herztransplantation – Erwachsene und pädiatrische Patienten***

Bei erwachsenen Patienten, die auf Modigraf umgestellt werden, ist eine orale Initialdosis von 0,15 mg/kg/Tag verteilt auf zwei getrennte Dosen (z. B. morgens und abends) zu geben.

Bei pädiatrischen Patienten, die auf Tacrolimus umgestellt wurden, sollte eine orale Dosis von 0,20–0,30 mg/kg/Tag aufgeteilt auf zwei getrennte Dosen (z. B. morgens und abends) gegeben werden.

***Behandlung der Transplantatabstoßung nach der Transplantation anderer Organe***

Die Dosisempfehlungen für Lungen-, Pankreas- und Darmtransplantationen basieren auf limitierten Daten aus prospektiven klinischen Prüfungen mit der Prograf-Formulierung. Prograf kam bei lungentransplantierten Patienten in einer oralen Initialdosis von 0,10–0,15 mg/kg/Tag, bei pankreastretransplantierten Patienten in einer oralen Initialdosis von 0,2 mg/kg/Tag und bei Darmtransplantatempfängern in einer oralen Initialdosis von 0,3 mg/kg/Tag zur Anwendung.

***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.

Als Hilfsmittel für die Optimierung der Dosierung können zur Bestimmung der Tacrolimuskonzentrationen 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. Die Korrelation zwischen Tacrolimustalspiegeln ( $C_{12}$ ) und systemischer Exposition ( $AUC_{0-12}$ ) ist bei den zwei Formulierungen Modigraf-Granulat und Prograf-Kapseln vergleichbar.

Nach der Transplantation ist eine Überwachung der Talspiegel von Tacrolimus geboten. Die Bestimmung der Tacrolimus-Talspiegel sollte ca. 12 Stunden nach der Gabe von Modigraf-Granulat unmittelbar vor der nächsten Dosis erfolgen. Es wird empfohlen häufige Kontrollen der Tacrolimus-Talspiegel während der ersten 2 Wochen nach Transplantation durchzuführen, gefolgt von periodischen Kontrollen während der Erhaltungstherapie. Blutspiegel sollten mindestens zweimal wöchentlich in der frühen Phase nach Transplantation und während der Erhaltungstherapie periodisch gemessen werden. Blutspiegel von Tacrolimus sollten auch bei Vorliegen von klinischen Anzeichen von Toxizität oder akuter Abstoßung nach Umstellung von Modigraf-Granulat auf Prograf-Kapseln, Dosisanpassungen, Änderungen der immunsuppressiven Therapie oder bei gleichzeitiger Anwendung von Substanzen, die die Tacrolimus-Vollblutkonzentration verändern könnten, eng kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Häufigkeit der Blutspiegelbestimmungen richtet sich nach den klinischen Erfordernissen. Da Tacrolimus eine Substanz mit einer niedrigen Clearance ist, können daher nach Anpassungen an das Modigraf-Dosisregime mehrere Tage erforderlich sein, bis das angestrebte Steady State erreicht ist (siehe Abschnitt 5.2).

Die Daten von klinischen Studien lassen darauf schließen, dass eine erfolgreiche Behandlung in den meisten Fällen möglich ist, wenn die Talspiegel im Blut 20 Nanogramm/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 Lebertransplantationen gewöhnlich im Bereich von 5–20 Nanogramm/ml und bei nieren- und herztransplantierten Patienten bei 10–20 Nanogramm/ml. Während der darauffolgenden Erhaltungstherapie von Leber-, Nieren- und Herztransplantatempfängern lagen die Blutkonzentrationen in der Regel im Bereich von 5–15 Nanogramm/ml.

***Spezielle Patientengruppen  
Eingeschränkte Leberfunktion***

Zur Aufrechterhaltung von Blutspiegeln im angestrebten Bereich 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 Potentials 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 Kaukasiern benötigen Patienten mit schwarzer Hautfarbe höhere Tacrolimus-Dosen, um ähnliche Talspiegel zu erreichen.

#### **Geschlecht**

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

#### **Ältere Patienten**

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

#### **Pädiatrische Patienten**

Normalerweise benötigen pädiatrische Patienten 1½ bis 2 mal höhere Dosen als Erwachsene, um vergleichbare Blutspiegel zu erreichen.

#### **Art der Anwendung**

Die Tacrolimus-Therapie wird generell mit oraler Gabe initiiert. Falls erforderlich, kann die Tacrolimusgabe mit Modigraf-Granulat, suspendiert in Wasser, über eine Nasen-sonde eingeleitet werden.

Es empfiehlt sich, die orale Tagesdosis von Modigraf verteilt auf zwei getrennte Dosen (z. B. morgens und abends) einzunehmen.

Zur Gewährleistung einer maximalen Resorption sollte Modigraf-Granulat auf nüchternen Magen oder mindestens 1 Stunde vor bzw. 2 bis 3 Stunden nach der Mahlzeit gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die benötigte Dosis wird mittels Körpergewicht des Patienten unter Berücksichtigung der kleinst möglichen Anzahl von Beuteln berechnet. 2 ml Wasser (mit Raumtemperatur) sollten pro 1 mg Tacrolimus zur Herstellung der Suspension (bis maximal 50 ml, abhängig vom Körpergewicht) in einem Becher verwendet werden. Materialien, die Polyvinylchlorid (PVC) enthalten, dürfen nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 6.2). Granulat zum Wasser geben und rühren. Es ist nicht empfohlen, Flüssigkeiten oder Gegenstände zu benutzen, um den Beutel zu leeren. Die Suspension kann mit einer Spritze aufgenommen oder vom Patienten direkt geschluckt werden. Danach wird der Becher einmal mit der gleichen Menge Wasser gespült und dieses Wasser vom Patienten eingenommen. Die Suspension sollte sofort nach Zubereitung verwendet werden.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

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

Überempfindlichkeit gegen sonstige Macrolide.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Es liegen keine Daten zur Sicherheit von Modigraf-Granulat bei vorübergehender Umstellung von Prograf oder Advagraf bei schwerkranken Patienten vor.

Modigraf und Advagraf sollten nicht gegenseitig ausgetauscht werden, da ein klinisch relevanter Unterschied in der Bioverfügbarkeit zwischen beiden Formulierungen nicht ausgeschlossen werden kann. Anwendungsfehler, einschließlich unachtsamer, unbeachteter oder unbeaufsichtigter Umstellung zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit unmittelbarer oder retardierter Freisetzung, sind beobachtet worden. Dies hat zu schwerwiegenden Nebenwirkungen 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.

Wenn Substanzen mit einem Wechselwirkungspotenzial (siehe Abschnitt 4.5) – besonders 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 Tacrolimus-Spiegel 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 Modigraf 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).

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.

#### **Herzerkrankungen**

In seltenen Fällen war 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, speziell kleine Kinder und diejenigen 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 Modigraf-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 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 Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, Elektrolyt-Anomalitäten hervorrufen oder die Tacrolimus-Exposition erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).



**Modigraf® 1 mg  
Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen**



Lymphoproliferative Erkrankungen und Malignome

Es liegen Berichte über Patienten unter Tacrolimus-Therapie vor, die Epstein-Barr-Virus (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 Modigraf 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 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 Lichtschutzfaktor eingeschränkt werden.

Patienten unter Immunsuppressionstherapie, einschließlich Therapie mit Modigraf, 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 Begleitmedikationen, die mit einer PRCA assoziiert sind, zu haben.

Spezielle Populationen

Es gibt nur begrenzte Erfahrung bei nicht-kaukasischen Patienten und bei Patienten mit erhöhtem immunologischen Risiko (z.B. nach Retransplantation, Nachweis von Panelreaktiven Antikörpern [PRA]).

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

Sonstige Bestandteile

Modigraf-Granulat enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-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 QT-Verlängerung (mit EKG), 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 potentiell zu erhöhten Tacrolimus-Blutspiegeln führen***

Eine Erhöhung der Blutspiegel von Tacrolimus konnte in der Klinik mit 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 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, Nicardipin, Diltiazem, Verapamil, Amiodaron, Danazol, Ethinylestradiol, Omeprazol, Nefazodon und (chinesi-

schen) 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, Mephenytoin, 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 anderen 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 und Cisaprid), Cimetidin und Magnesium-Aluminium-Hydroxid möglich.

***CYP3A4-Induktoren, die potentiell zu reduzierten Tacrolimus-Blutspiegeln führen***

Eine Herabsetzung der Blutspiegel von Tacrolimus konnte in der Klinik mit 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 Tacrolimuskonzentrationen 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 aus Tierversuchen haben gezeigt, dass Tacrolimus potentiell die Clearance von Pentobarbital und Phenazon verringern und deren Halbwertszeit verlängern kann.

#### Andere Wechselwirkungen, die zu klinisch ungünstigen Effekten führten

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, nicht-steroidale 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 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. Die Gabe von Tacrolimus an Schwangere kommt 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) (Inzidenz 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 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). Tacrolimus beeinflusst die Fertilität männlicher Ratten (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 Tacrolimus 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 Tacrolimus im Zusammenwirken mit Alkohol verstärkt in Erscheinung treten.

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Tacrolimus (Modigraf) auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

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 Nebenwirkungen (aufgetreten bei > 10 % der Patienten) sind Tremor, Nierenfunktionsstörung, hyperglykämische Zustände, Diabetes mellitus, Hyperkaliämie, Infektionen, Hypertonie und Schlafstörungen.

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 Therapie mit Modigraf, berichtet.

##### Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich 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, Thrombozytopenie, Leukozytopenie, abnorme Erythrozytenwerte, Leukozytose  
Gelegentlich: Blutgerinnungsstörungen, Panzytopenie, Neutropenie, abnorme Gerinnungs- und Blutungswerte  
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: Diabetes mellitus, hyperglykämische Zustände, Hyperkaliämie  
Häufig: metabolische Azidose, andere Elektrolytstörungen, Hyponatriämie, Flüssigkeitsüberbelastung, Hyperurikämie, Hypomagnesiämie, Hypokaliämie, Hypokalziämie, verminderter Appetit, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie, Hypertriglyceridämie, Hypophosphatämie  
Gelegentlich: Dehydratation, Hypoglykämie, Hypoproteinämie, Hyperphosphatämie

##### Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Schlaflosigkeit  
Häufig: Verwirrtheit und Desorientiertheit, Depression, Angsterscheinungen, Halluzinationen, Geisteskrankheiten, depressive Verstimmung, affektive Störungen und Störungen des Gemütszustandes, Alpträume  
Gelegentlich: psychotische Störung

##### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen, Tremor  
Häufig: Störungen des Nervensystems, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen, periphere Neuropathien, Schwindelgefühl, Parästhesien und Dysästhesien, Schreibstörung

**Modigraf® 1 mg  
Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen**



Gelegentlich: Enzephalopathie, Blutungen im Zentralnervensystem und Apoplexie, Koma, Sprech- und Sprachstörungen, Paralyse und Parese, Amnesie  
Selten: erhöhter Tonus  
Sehr selten: Myasthenie

Augenerkrankungen

Häufig: Augenerkrankungen, verschwommenes Sehen, Photophobie  
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: Herzversagen, Kammerarrhythmien und Herzstillstand, supraventrikuläre Arrhythmien, Kardiomyopathie, Kammerhypertrophie, Palpitationen  
Selten: Perikarderguss  
Sehr selten: *Torsades de Pointes*

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Hypertonie  
Häufig: thromboembolische und ischämische Störungen, hypotensive Gefäßerkrankungen, Blutungen, periphere Gefäßerkrankungen  
Gelegentlich: tiefe Venenthrombose, Schock, Infarkt

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Häufig: Erkrankungen des Lungenparenchyms, Dyspnoe, Pleuraerguss, Husten, Pharyngitis, Anschwellung und Entzündung der Nasenschleimhaut  
Gelegentlich: Atemversagen, Erkrankungen der Atemwege, Asthma  
Selten: Akutes Atemnotsyndrom

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Durchfall, Übelkeit  
Häufig: Zeichen und Symptome im Magen-Darm-Bereich, 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, lockerer Stuhl  
Gelegentlich: akute und chronische Pankreatitis, Ileus paralyticus, gastroösophagealer Reflux, beeinträchtigte Magenentleerung  
Selten: Pankreaspseudozyste, Subileus

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Erkrankungen des Gallengangs, Leberzellschaden und Hepatitis, Cholestase und Ikterus  
Selten: mit Venenverschluss einhergehende Lebererkrankung, Thrombose der Leberarterie  
Sehr selten: Leberversagen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Dysmenorrhö und Uterusblutungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

Untersuchungen

Sehr häufig: anormale Leberfunktions-tests  
Häufig: 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

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 versehentlichen Überdosierung mit Tacrolimus berichtet. Dabei wurden unter anderem folgende Symptome beobachtet: Tremor, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Infektionen, Urtikaria, Lethargie und Anstieg der Blut-Harnstoff-Stickstoff-, Serumkreatinin- und Alaninaminotransferase-Spiegel.

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 Hämodilution bzw. Hämodiafiltration 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.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, 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 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  $\gamma$ -Interferon) sowie die Expression des Interleukin-2-Rezeptors.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit einer zweimal täglichen Gabe von Tacrolimus bei primärem Einsatz nach anderen Organtransplantationen

In publizierten prospektiven Studien wurde orales Tacrolimus (gegeben als Prograf-Kapseln) bei ca. 175 lungentransplantierten Patienten, bei 475 Patienten, die sich einer Pankreastransplantation unterzogen hatten und in 630 Fällen nach einer Darmtransplantation als Basisimmunsuppressivum eingesetzt. Insgesamt entsprach das Sicherheitsprofil von oralem Tacrolimus in diesen veröffentlichten Studien den Beobachtungen in den großen Studien, in denen Tacrolimus bei Leber-, Nieren- und Herztransplantatempfängern zur Basisimmunsuppression angewendet 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 gegeben. 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.

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 gegeben. Orales Tacrolimus wurde in Dosen von 0,15 mg/kg/Tag gegeben. Danach wurde die Dosierung zum Erreichen der angestrebten Talspiegel (10–20 Nanogramm/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 ( $n = 2$ ).

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 gegeben. 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 Nanogramm/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. 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 Nanogramm/ml am 5. Tag und 5–10 Nanogramm/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.

#### **Darmtransplantation**

Die veröffentlichten klinischen Ergebnisse einer monozentrischen Studie mit oralem Tacrolimus als Basisimmunsuppressivum nach Darmtransplantationen zeigten bei 155 Patienten (65 nur Darm, 75 Leber und Darm und 25 multiviszerales Transplantat) 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 Früherkennung von Epstein-Barr (EBV)- und CMV-Infektionen, Knochen-

markvergrößerung, zusätzliche Gabe des Interleukin-2-Antagonisten Daclizumab, niedrigere Anfangsdosen von Tacrolimus, die zu Talspiegeln von 10–15 Nanogramm/ml führen und neuerdings Transplantatbestrahlung.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Beim Menschen konnte gezeigt werden, dass Tacrolimus aus dem gesamten Magen-Darm-Trakt resorbiert wird. Verfügbares Tacrolimus wird im Allgemeinen rasch resorbiert.

Modigraf-Granulat ist eine schnellfreisetzungsfähige Tacrolimus-Formulierung zur zweimal täglichen Gabe. Nach oraler Gabe von Modigraf-Granulat werden maximale Blutspiegelkonzentrationen ( $C_{max}$ ) von Tacrolimus durchschnittlich nach 2 bis 2,5 Stunden erreicht.

Die Resorption von Tacrolimus ist unterschiedlich. Ergebnisse einer Single-Dose-Bioäquivalenzstudie an gesunden erwachsenen Freiwilligen zeigte, dass Modigraf-Granulat eine ungefähr 20 % höhere Bioverfügbarkeit verglichen mit Prograf-Kapseln aufwies. Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit von oral gegebenem Tacrolimus (untersucht mit der Prograf-Kapsel-Formulierung) liegt im Bereich von 20–25 % (individueller Schwankungsbereich bei erwachsenen Patienten 6–43 %, bei Kindern nach Nierentransplantation 3–77 %). Die orale Bioverfügbarkeit von Tacrolimus war nach Gabe im Anschluss an eine Mahlzeit verringert.

Der Gallefluss hat keinen Einfluss auf die Resorption von Tacrolimus, sodass die Behandlung mit oralem Modigraf-Granulat begonnen werden kann.

Bei einigen Patienten scheint Tacrolimus kontinuierlich über einen verlängerten Zeitraum resorbiert zu werden, woraus ein relativ flaches Resorptionsprofil resultiert.

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 %).

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

**Modigraf® 1 mg  
Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen**



### 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 Erythrozyten gebunden, sodass das Vollblut- zu Plasma-Konzentrationsverhältnis ca. 20:1 beträgt. Im Plasma wird Tacrolimus größtenteils (> 98,8 %) an Plasmaproteine gebunden, hauptsächlich an Serumalbumin und  $\alpha$ -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.

### Metabolisierung

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

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 betrug die durchschnittliche Halbwertszeit im Vollblut ca. 43 Stunden. Bei erwachsenen und pädiatrischen Lebertransplantationspatienten lag sie im Durchschnitt bei 11,7 Stunden bzw. 12,4 Stunden, im Vergleich zu 15,6 Stunden bei erwachsenen Nierentransplantationspatienten. Erhöhte Clearance-Raten tragen zur kürzeren Halbwertszeit bei Transplantatempfängern bei.

Sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Gabe von  $^{14}\text{C}$ -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.

### Pädiatrische Daten

Bei pädiatrischen Lebertransplantationspatienten beträgt die durchschnittliche orale Bioverfügbarkeit von Tacrolimus (untersucht an Modigraf-Granulat)  $26\% \pm 23\%$  (individuelle Schwankungsbreite bei pädiatrischen Lebertransplantationspatienten 4–80 %). Daten zur oralen Bioverfügbarkeit von Modigraf bei anderen Indikationen sind nicht verfügbar.

Nach oraler Gabe (0,30 mg/kg/Tag) an pädiatrischen Lebertransplantationspatienten wurden Steady-State-Konzentrationen von Tacrolimus innerhalb von 3 Tagen bei der Mehrheit der Patienten erreicht. Bei pädiatrischen Leber- und Nierentransplantationspatienten wurden für die Gesamtkörper-Clearance Werte von  $2,3 \pm 1,2$  ml/min/kg bzw.  $2,1 \pm 0,6$  ml/min/kg gemessen. In wenigen klinischen Untersuchungen an pädiatrischen Patienten, speziell bei Kleinkindern, wurde eine hohe altersabhängige Variabilität von Gesamtkörper-Clearance und Halbwertszeit festgestellt.

Die Halbwertszeit bei pädiatrischen Transplantationspatienten liegt durchschnittlich bei 12 Stunden.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Ratten und bei Pavianen konnte in Toxizitätsstudien nachgewiesen werden, dass Nieren und Pankreas die wichtigsten toxikologischen Zielorgane von Tacrolimus sind. Bei Ratten verursachte Tacrolimus toxische Wirkungen auf das Nervensystem und die Augen. Bei Kaninchen kam es nach intravenöser Gabe von Tacrolimus zu reversiblen kardiotoxischen Effekten.

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 Nanogramm/ml; dies ist mehr als 6 mal höher als die mittleren Spitzenkonzentrationen, die mit Modigraf 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

Lactose-Monohydrat  
Hypromellose (E464)  
Croscarmellose-Natrium (E468)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Tacrolimus ist nicht kompatibel mit PVC (Polyvinylchlorid) Kunststoff. Geräte zur Herstellung und Anwendung der Suspension, z. B. Trinkgefäße, Tassen oder Sonden dürfen kein PVC enthalten.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Herstellung sollte die Suspension sofort verwendet werden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beutel aus Lagen von Polyethylen-Terephthalat (PET), Aluminium (Al) und Polyethylen (PE).

Packungsgrößen:  
Faltschachtel mit 50 Beuteln.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/09/523/002

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
15. Mai 2009  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Februar 2014

## 10. STAND DER INFORMATION

06/2015

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