

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Advagraf 1 mg Hartkapseln, retardiert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede retardierte Hartkapsel enthält 1 mg Tacrolimus (als Monohydrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Kapsel enthält 102,17 mg Lactose. Die Drucktinte, die zur Markierung der Kapsel eingesetzt wird, enthält Spuren entölter Phospholipide aus Sojabohnen (0,48 % der Gesamtzusammensetzung der Drucktinte).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert

Gelatinekapseln, gefüllt mit weißem Pulver, bedruckt mit roter Tinte auf dem weißen Kapseloberteil mit „1 mg“ und auf dem orangen Kapselunterteil mit „* 677“.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei erwachsenen Nieren- oder Lebertransplantatempfängern.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Advagraf ist eine orale Formulierung von Tacrolimus zur einmal täglichen Einnahme. Die Behandlung mit Advagraf 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.

Dosierung

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

Bei *de novo* Nieren- und Lebertransplantatierten Patienten war unter Advagraf die AUC_{0-24} von Tacrolimus an Tag 1 jeweils um 30 % bzw. 50 % niedriger im Vergleich zu Kapseln mit unmittelbarer Freisetzung (Prograf) bei äquivalenten Dosen. An Tag 4 war die systemische Exposition, gemessen als Talspiegel, mit beiden Formulierungen sowohl bei Nieren- als auch bei Lebertransplantatierten Patienten vergleichbar. Sorgfältige und wiederholte Kontrollen der Tacrolimus-Talspiegel sind während der ersten zwei Wochen nach Transplantation unter Advagraf empfohlen, um eine angemessene Wirkstoff-Exposition in der unmittelbaren Nachtransplantationsphase sicherzustellen. Da Tacrolimus eine Substanz mit niedriger Clearance ist, kann eine Anpassung des Advagraf-Dosisschemas mehrere Tage dauern, bis das Steady State erreicht ist.

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

Prophylaxe der Nierentransplantatabstoßung

Die Advagraf-Therapie sollte mit 0,20–0,30 mg/kg/Tag als einmal tägliche Gabe am Morgen beginnen. Die Gabe sollte in den ersten 24 Stunden nach Abschluss der Operation beginnen.

Die Dosis von Advagraf wird nach der Transplantation normalerweise reduziert. In manchen Fällen können gleichzeitig gegebene immunsuppressive Arzneimittel abgesetzt werden, so dass der Patient Advagraf 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.

Prophylaxe der Lebertransplantatabstoßung

Die Advagraf-Therapie sollte mit 0,10–0,20 mg/kg/Tag als einmal tägliche Gabe am Morgen beginnen. Die Gabe sollte ca. 12–18 Stunden nach Abschluss der Operation beginnen.

Die Dosis von Advagraf wird nach der Transplantation normalerweise reduziert. In manchen Fällen können gleichzeitig gegebene immunsuppressive Arzneimittel abgesetzt werden, so dass der Patient Advagraf 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.

Umstellung von Prograf-behandelten Patienten auf Advagraf

Muss ein Transplantatempfänger von zweimal täglicher Dosierung von Prograf Kapseln auf eine einmal tägliche Einnahme von Advagraf umgestellt werden, so hat diese Umstellung im Verhältnis 1:1 (mg:mg), bezogen auf die gesamte Tagesdosis, zu erfolgen. Advagraf sollte am Morgen eingenommen werden.

Bei stabilen Patienten, die von Prograf Kapseln (zweimal täglich) auf Advagraf (einmal täglich) im Verhältnis 1:1 (mg:mg), bezogen auf die gesamte Tagesdosis, umgestellt wurden, war die systemische Exposition von Tacrolimus (AUC_{0-24}) unter Advagraf annähernd 10 % niedriger als unter Prograf. Die Korrelation zwischen Tacrolimus-Talspiegeln (C_{24}) und systemischer Exposition (AUC_{0-24}) ist für Advagraf und Prograf vergleichbar. Nach Umstellung von Prograf Kapseln auf Advagraf sollten die Tacrolimus-Talspiegel vor der Umstellung und über zwei Wochen nach Umstellung kontrolliert werden. Nach der Umstellung sollten die Tacrolimus-Talspiegel überwacht werden und wenn nötig Dosisanpassungen durchgeführt werden, um eine gleiche systemische Exposition zu erhalten. Dosisanpassungen 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 Advagraf-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 Advagraf 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 Advagraf-Dosis gegebenenfalls herabgesetzt werden.

Behandlung der Transplantatabstoßung nach Nieren- oder Lebertransplantation

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

Advagraf® 1 mg Hartkapseln, retardiert



Behandlung der Transplantatabstoßung nach Herztransplantation

Bei erwachsenen Patienten, die auf Advagraf umgestellt werden, ist eine orale Initialdosis von 0,15 mg/kg/Tag täglich einmal morgens einzunehmen.

Behandlung der Transplantatabstoßung nach der Transplantation anderer Organe

Obwohl es keine klinische Erfahrung mit Advagraf bei lungen-, pankreas- und darmtransplantierten Patienten gibt, kam bei lungentransplantierten Patienten Prograf in einer oralen Initialdosis von 0,10–0,15 mg/kg/Tag, bei pankreastransplantierten 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 Tacrolimus-Talspiegeln (C_{24}) und systemischer Exposition (AUC_{0-24}) ist bei den zwei Formulierungen Advagraf und Prograf vergleichbar.

Nach der Transplantation ist eine Überwachung der Talspiegel von Tacrolimus geboten. Die Bestimmung der Tacrolimus-Talspiegel sollte ca. 24 Stunden nach der Gabe von Advagraf unmittelbar vor der nächsten Dosis erfolgen. Es wird empfohlen, häufige Kontrollen der Tacrolimus-Talspiegel während der ersten zwei Wochen nach Transplantation durchzuführen, gefolgt von periodischen Kontrollen während der Erhaltungstherapie. Bluttalspiegel von Tacrolimus sollten auch nach Umstellung von Prograf auf Advagraf, 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 Advagraf-Dosisregime mehrere Tage erforderlich sein, bis das angestrebte Steady State erreicht ist.

Die Daten von klinischen Studien lassen darauf schließen, dass eine erfolgreiche Behandlung in den meisten Fällen möglich ist, wenn die 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 darauffolgenden Erhaltungstherapie von Leber-, Nieren- und Herztransplantatempfängern lagen die Blutkonzentrationen in der Regel im Bereich von 5–15 ng/ml.

Spezielle Patientenpopulationen **Eingeschränkte Leberfunktion**

Zur Aufrechterhaltung von Tacrolimus-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 Kauasiern 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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Advagraf bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen begrenzte Daten vor, eine Dosierungsempfehlung kann noch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Advagraf ist eine orale Tacrolimus-Formulierung zur einmal täglichen Einnahme. Es empfiehlt sich, die Tagesdosis von Advagraf einmal täglich am Morgen einzunehmen. Advagraf Hartkapseln, retardiert, sind sofort nach Entnahme aus der Blisterpackung einzunehmen. Die Patienten sind zu informieren, dass das Trockenmittel nicht eingenommen werden darf. Die Kapseln sind **im Ganzen** mit Flüssigkeit (am besten mit Wasser) zu schlucken. Zur Gewährleistung einer maximalen Resorption sollte Advagraf im nüchternen Zustand oder mindestens 1 Stunde vor bzw. 2 bis 3 Stunden nach der Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Eine vergessene Einnahme der Morgendosis sollte am gleichen Tag zum frühestmöglichen Zeitpunkt eingenommen werden. Eine doppelte Tagesdosis am nächsten Morgen sollte nicht eingenommen werden.

Bei Patienten, die keine oralen Arzneimittel während der unmittelbaren Post-Transplantationsperiode einnehmen können, kann

die Tacrolimus-Therapie bei einer Dosis von circa $\frac{1}{5}$ der empfohlenen oralen Dosis für die entsprechende Indikation intravenös eingeleitet werden (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) für Prograf 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung).

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

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

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

Zur Behandlung erwachsener Patienten mit Transplantatabstoßung, die sich gegenüber anderen Immunsuppressiva als therapieresistent erwiesen, liegen noch keine klinischen Daten für die retardierte Formulierung Advagraf vor.

Zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei erwachsenen Herztransplantatempfängern liegen noch keine klinischen Daten für Advagraf vor.

In der ersten Phase nach der Transplantation sind folgende Parameter routinemäßig zu überwachen: Blutdruck, EKG, neurologischer Status, Sehvermögen, Nüchternwerte des Blutzuckerspiegels, Elektrolyte (insbesondere Kalium), Leber- und 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 Tacrolimuspiegel im Blut und einer Abschwächung der klinischen Wirkung von Tacrolimus führen können, oder auch zu einem Anstieg der Tacrolimuspiegel 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 Advagraf 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.

Herzkrankungen

In seltenen Fällen war unter Prograf eine als Kardiomyopathie bezeichnete Kammer- oder Septumhypertrophie zu beobachten, die auch unter Advagraf vorkommen kann. 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 klinischer Störungen erhöhen, sind ein bereits bestehendes Herzleiden, eine Behandlung mit Kortikosteroiden, Bluthochdruck, Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, Infektionen, Flüssigkeitsüberbelastung und Ödem. Dementsprechend sind stark gefährdete Patienten unter einer massiven Immunsuppression z. B. mittels Echokardiogramm oder EKG vor und nach der Transplantation zu überwachen (z. B. zuerst nach 3 Monaten und dann nach 9–12 Monaten). Bei auffälligen Befunden sollte eine Herabsetzung der Advagraf-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).

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 Advagraf 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 Advagraf, 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 Patientenpopulationen

Es gibt nur begrenzte Erfahrung bei nichtkaukasischen Patienten und bei Patienten mit erhöhtem immunologischen Risiko (z. B. nach Retransplantation, Nachweis von Panel-reaktiven Antikörper [PRA]).

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

Sonstige Bestandteile

Advagraf Kapseln enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Die Drucktinte, die zur Markierung von Advagraf Kapseln verwendet wird, enthält entölt Phospholipide aus Sojabohnen. Bei Patienten, die auf Erdnuss und Soja hypersensitiv reagieren, sollte das Risiko und der Schweregrad einer Hypersensitivität gegen den Nutzen der Anwendung von Advagraf abgewogen werden.

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).

Advagraf® 1 mg Hartkapseln, retardiert



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 (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 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 und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) festgestellt. Hier sind in fast allen Fällen höhere Tacrolimus-Dosen erforderlich. Auch mit Phenobarbital wurden klinisch bedeutsame Wechselwirkungen beobachtet. Unter Erhaltungsdosen von Kortikosteroiden war

eine Herabsetzung der Tacrolimus-Blutspiegel zu verzeichnen.

Hochdosiertes Prednisolon oder Methylprednisolon, wie es bei akuten Abstoßungsreaktionen eingesetzt wird, kann die 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 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 führen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tacrolimus und anderen Arzneimitteln mit nephrotoxischen oder neurotoxischen Wirkungen können diese Effekte verstärkt werden (z. B. Aminoglykoside, Gyrasehemmer, Vancomycin, Cotrimoxazol, nichtsteroidale Antiphlogistika, Ganciclovir oder Aciclovir).

Eine Verstärkung der Nephrotoxizität konnte nach Gabe von Amphotericin B und Ibuprofen in Verbindung mit Tacrolimus beobachtet werden.

Da es unter Tacrolimus zu einer Hyperkaliämie oder zur Verstärkung einer bereits bestehenden Hyperkaliämie kommen kann, ist eine hohe Kaliumzufuhr oder die Verwendung kaliumsparender Diuretika (z. B. Amilorid, Triamteren oder Spironolacton) zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Das Ansprechen auf Impfungen kann durch Immunsuppressiva beeinträchtigt werden und eine während der Behandlung mit Tacrolimus durchgeführte Impfung kann sich als weniger wirksam erweisen. Die 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 von 66 von 123 Geburten, d. h. 53,7 %; jedoch zeigten die Daten, dass die Mehrheit der Neugeborenen ein normales Geburtsgewicht, bezogen auf das Gestationsalter, hatten) und einer Hyperkaliämie des Neugeborenen (Inzidenz 8 von 111 Neugeborenen, d. h. 7,2 %), die sich allerdings spontan wieder normalisierte.

Bei Ratten und Kaninchen verursachte Tacrolimus in Dosen, die auf das Muttertier toxisch wirken, eine embryofetale Toxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Die Ergebnisse von Untersuchungen am Menschen haben gezeigt, dass Tacrolimus in die Muttermilch übergeht. Da eine Schädigung des Säuglings nicht ausgeschlossen werden kann, sollten Frauen während der Einnahme von Advagraf 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 (Advagraf) 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $\leq 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$), sehr selten ($\leq 1/10.000$), 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 Advagraf, berichtet.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen

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), Agnulozytose, 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

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

Herzkrankungen

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, Alopezie, 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

Advagraf® 1 mg Hartkapseln, retardiert



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

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 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 Alaninaminotransferasespiegel.

Ein spezifisches Antidot zu Tacrolimus ist nicht verfügbar. Im Falle einer Überdosierung sind allgemein unterstützende Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung angezeigt.

Aufgrund seines hohen Molekulargewichts, seiner geringen Wasserlöslichkeit und der hohen Bindung an Erythrozyten und Plasmaproteine kann angenommen werden, dass Tacrolimus nicht dialysierbar ist. Es liegen vereinzelte Erfahrungen über Patienten mit sehr hohen Tacrolimus-Konzentrationen im Plasma vor, bei denen der Einsatz von 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

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 Zytokin-Genen.

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

Tacrolimus hemmt speziell die Bildung zytotoxischer Lymphozyten, die für die Transplantatabstoßung in erster Linie verantwortlich sind. Tacrolimus unterdrückt die Aktivierung der T-Zellen und die von den T-Helferzellen abhängige Proliferation der B-Zellen, ferner die Bildung von Lymphokinen (wie Interleukin-2, Interleukin-3 und γ -Interferon) sowie die Expression des Interleukin-2-Rezeptors.

Ergebnisse aus klinischen Studien mit einmal täglich angewendetem Tacrolimus (Advagraf)

Lebertransplantation

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Advagraf und Prograf wurde, jeweils in Kombination mit Kortikosteroiden, bei 471 *de novo* Lebertransplantatempfängern verglichen. Die Rate biopsiebestätigter akuter Abstoßungen betrug innerhalb der ersten 24 Wochen in der Advagraf-Gruppe (N = 237) 32,6% und in der Prograf-Gruppe (N = 234) 29,3%. Die Behandlungsdifferenz (Advagraf – Prograf) lag bei 3,3% (95% Konfidenzintervall [–5,7%, 12,3%]). Die Patienten-Überlebensraten nach 12 Monaten lagen bei 89,2% für Advagraf und 90,8% für Prograf; im Advagraf-Arm traten 25 (14 Frauen, 11 Männer) und im Prograf-Arm 24 (5 Frau-

en, 19 Männer) Todesfälle auf. Das Transplantatüberleben nach 12 Monaten betrug 85,3% für Advagraf und 85,6% für Prograf.

Nierentransplantation

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Advagraf und Prograf wurde, jeweils in Kombination mit Mycophenolatmofetil (MMF) und Kortikosteroiden, bei 667 *de novo* Nierentransplantatempfängern verglichen. Die Rate biopsiebestätigter akuter Abstoßungen betrug innerhalb der ersten 24 Wochen in der Advagraf-Gruppe (N = 331) 18,6% und in der Prograf-Gruppe (N = 336) 14,9%. Die Behandlungsdifferenz (Advagraf – Prograf) lag bei 3,8% (95% Konfidenzintervall [–2,1%, 9,6%]). Die Patienten-Überlebensraten nach 12 Monaten lagen bei 96,9% für Advagraf und 97,5% für Prograf; im Advagraf-Arm traten 10 (3 Frauen, 7 Männer) und im Prograf-Arm 8 (3 Frauen, 5 Männer) Todesfälle auf. Das Transplantatüberleben nach 12 Monaten betrug 91,5% für Advagraf und 92,8% für Prograf.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Prograf, Ciclosporin und Advagraf wurde, jeweils in Kombination mit Basiliximab-Antikörperinduktion, MMF und Kortikosteroiden, bei 638 *de novo* Nierentransplantatempfängern verglichen. Die Inzidenz an Therapieversagen nach 12 Monaten (definiert als Tod, Transplantatverlust, biopsiebestätigte akute Abstoßung oder fehlende Follow-up-Daten) betrug 14,0% in der Advagraf-Gruppe (N = 214), 15,1% in der Prograf-Gruppe (N = 212) und 17,0% in der Ciclosporin-Gruppe (N = 212). Die Behandlungsdifferenz war –3,0% (Advagraf-Ciclosporin) (95,2% Konfidenzintervall [–9,9%, 4,0%]) für Advagraf vs. Ciclosporin und –1,9% (Prograf-Ciclosporin) (95,2% Konfidenzintervall [–8,9%, 5,2%]) für Prograf vs. Ciclosporin. Die Patienten-Überlebensraten nach 12 Monaten lagen bei 98,6% für Advagraf, 95,7% für Prograf und 97,6% für Ciclosporin; im Advagraf-Arm traten 3 (Männer), im Prograf-Arm 10 (3 Frauen, 7 Männer) und im Ciclosporin-Arm 6 (3 Frauen, 3 Männer) Todesfälle auf. Das Transplantatüberleben nach 12 Monaten betrug 96,7% für Advagraf, 92,9% für Prograf und 95,7% für Ciclosporin.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit von einer zweimal täglichen Gabe von Prograf-Kapseln bei primärem Einsatz nach Organtransplantationen

In prospektiven Studien wurde orales Prograf 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 Prograf in diesen veröffentlichten Studien den Beobachtungen in den großen Studien, in denen Prograf 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 mit

oralem Prograf 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 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 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 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.

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 mit oralem Prograf 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.

Darmtransplantation

Die veröffentlichten klinischen Ergebnisse einer monozentrischen Studie mit oralem Prograf als Basisimmunsuppressivum nach Darmtransplantationen zeigten bei 155 Patienten (65 nur Darm, 75 Leber und Darm und 25 multiviszerales Transplantationen) unter Tacrolimus und Prednison eine aktuelle 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, Knochenmarkvergrößerung, zusätzliche Gabe des Interleukin-2-Antagonisten Daclizumab, niedrigere Anfangsdosen von Tacrolimus, die zu Talspiegeln von 10–15 ng/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. Advagraf ist eine Tacrolimus-Formulierung mit verlängerter Wirkungsdauer. Dies führt zu einem verlängerten Resorptionsprofil nach oraler Gabe, wobei die maximale Blutkonzentration (C_{max}) im Durchschnitt nach ca. 2 Stunden (t_{max}) erreicht wird.

Die Resorption ist unterschiedlich, und die durchschnittliche Bioverfügbarkeit von oral gegebenem Tacrolimus (untersucht mit der Prograf-Formulierung) liegt im Bereich von 20–25 % (individueller Schwankungsbereich bei erwachsenen Patienten 6–43 %). Die orale Bioverfügbarkeit von Advagraf war nach Gabe im Anschluss an eine Mahlzeit verringert. Geschwindigkeit und Umfang der Resorption von Advagraf waren bei Gabe mit Nahrungsmitteln beeinträchtigt.

Der Gallefluss hat keinen Einfluss auf die Resorption von Tacrolimus, sodass die Be-

handlung mit oralem Advagraf begonnen werden kann.

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

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 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.

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 beträgt die durchschnittliche Halbwertszeit im Vollblut ca. 43 Stunden.

Sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Gabe von 14 C-markiertem Tacrolimus wurde der größte Teil der Radioaktivität in den Fäzes ausgeschieden. Ca. 2 % der Radioaktivität wurden im Urin eliminiert. Der Anteil von unverändertem Tacrolimus im Urin und in den Fäzes lag unter 1 %. Dies lässt darauf schließen, dass Tacrolimus vor

Advagraf® 1 mg Hartkapseln, retardiert



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 toxiologischen 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 bis 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 Advagraf 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

Kapselinhalt:

Hypromellose
Ethylcellulose
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat.

Kapselhülle:

Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Natriumdodecylsulfat
Gelatine.

Druckfarbe (Opacode S-1-15083):

Schellack
Entölte Phospholipide aus Sojabohnen
Simeticon
Eisen(III)-oxid (E 172)
Hyprolose.

6.2 Inkompatibilitäten

Tacrolimus ist nicht kompatibel mit PVC (Polyvinylchlorid). Sonden, Spritzen und andere Geräte, die zur Herstellung einer Suspension aus dem Inhalt von Advagraf Kapseln verwendet werden, dürfen kein PVC enthalten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach dem Öffnen des Aluminiumbeutels:
1 Jahr

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente PVC/PVDC Aluminium-Blisterpackungen oder perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen, abgepackt in einer Aluminiumhülle mit einem Trockenmittel, die 10 Kapseln pro Blisterpackung enthält.

Packungsgrößen: 30, 50, 60 und 100 Hartkapseln, retardiert in Blisterpackungen oder 30 × 1, 50 × 1, 60 × 1 und 100 × 1 Hartkapseln, retardiert in perforierten Blisterpackungen 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 Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/387/003
EU/1/07/387/004
EU/1/07/387/005
EU/1/07/387/006
EU/1/07/387/017
EU/1/07/387/018
EU/1/07/387/019
EU/1/07/387/020

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. April 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. April 2012

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