

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prograf 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält: 5 mg Tacrolimus. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 200 mg Macrogolglycerolricinoleat 60 (Ph. Eur.) und 638 mg Ethanol 96 % (V/V).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Das Konzentrat ist eine klare farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Prograf erfordert eine sorgfältige Überwachung des Patienten durch entsprechend qualifiziertes und ausgerüstetes Personal. Nur Ärzte, die mit der immunsuppressiven Therapie und der Behandlung von Transplantationspatienten vertraut sind, sollten dieses Arzneimittel verordnen oder Änderungen in der immunsuppressiven Therapie vornehmen.

Allgemeines

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

Prograf kann intravenös oder oral gegeben werden. In der Regel beginnt man mit einer oralen Behandlung. Falls erforderlich kann der Kapselinhalt in Wasser suspendiert und über eine Magensonde zugeführt werden. Prograf wird normalerweise in Verbindung mit anderen Immunsuppressiva in der ersten postoperativen Phase gegeben. Die Dosierung von Prograf richtet sich dabei nach der gewählten immunsuppressiven Medikation.

Dosierung

Dosierungsempfehlungen – Lebertransplantation

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Erwachsene

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

ca. 12 Stunden nach Abschluss der Operation beginnen.

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

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Kinder

Als orale Initialdosis wird 0,30 mg/kg/Tag (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, z. B. morgens und abends) gegeben.

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

Dosisanpassung nach der Transplantation bei Erwachsenen und Kindern

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

Behandlung der Transplantatabstoßung – Erwachsene und Kinder

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

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

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

Dosierungsempfehlungen – Nierentransplantation

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Erwachsene

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

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

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Kinder

Als orale Initialdosis wird 0,30 mg/kg/Tag (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, z. B. morgens und abends) gegeben.

Wenn die Dosis aufgrund des klinischen Zustandes des Patienten oral nicht gegeben werden kann, sollte Prograf intravenös in Form einer 24-Stunden-Dauerinfusion in einer Initialdosis von 0,075–0,100 mg/kg/Tag gegeben werden.

Dosisanpassung nach der Transplantation bei Erwachsenen und Kindern

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

Behandlung der Transplantatabstoßung – Erwachsene und Kinder

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

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

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

Dosierungsempfehlungen – Herztransplantation

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Erwachsene

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

Nach Antikörperinduktion sollte die orale Prograf-Therapie mit 0,075 mg/kg/Tag (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, z. B. morgens und abends) beginnen. Die Gabe sollte innerhalb von 5 Tagen nach Abschluss der Operation, sobald sich der klinische Zustand des Patienten stabilisiert hat, beginnen.

Wenn die Dosis aufgrund des klinischen Zustandes des Patienten oral nicht gegeben werden kann, sollte Prograf intravenös in Form einer 24-Stunden-Dauerinfusion in Dosen von 0,01–0,02 mg/kg/Tag gegeben werden.

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

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Kinder

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

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

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

Dosisanpassung nach der Transplantation bei Erwachsenen und Kindern

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

Behandlung der Transplantatabstoßung – Erwachsene und Kinder

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

Bei erwachsenen Patienten, die auf Prograf umgestellt wurden, ist die orale Initialdosis von 0,15 mg/kg/Tag in zwei getrennten Gaben (z. B. morgens und abends) zu geben. Bei Kindern, die auf Prograf umgestellt wurden, ist die orale Initialdosis von 0,20–0,30 mg/kg/Tag in zwei getrennten Gaben (z. B. morgens und abends) zu geben. Der Abschnitt „Dosisanpassungen in speziellen Patientengruppen“ enthält nähere Angaben zur Umstellung von Ciclosporin auf Prograf.

Dosierungsempfehlungen – Behandlung der Transplantatabstoßung, andere Organe

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

Dosisanpassungen in speziellen Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Da die Nierenfunktion keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tacrolimus ausübt,

kann davon ausgegangen werden, dass eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist. Aufgrund des nephrotoxischen 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.

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

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

Umstellung von Ciclosporin auf Prograf

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

Empfehlungen zu den angestrebten Talsspiegeln im Vollblut

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

Als Hilfsmittel für die Optimierung der Dosierung können zur Bestimmung der Tacrolimuskonzentrationen im Vollblut mehrere Immunassays wie der halbautomatische Mikropartikel-Enzym-Immunassay (MEIA) herangezogen werden. Die in der Literatur angegebenen Konzentrationen sind unter Berücksichtigung der verwendeten Methoden sorgfältig mit individuellen Werten zu vergleichen. In der gegenwärtigen klinischen Praxis werden Vollblutkonzentrationen mit Immunassay-Methoden überwacht.

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

Die Ergebnisse aus klinischen Studien lassen darauf schließen, dass eine erfolgreiche Be-

handlung in den meisten Fällen möglich ist, wenn die Tacrolimus-Talsspiegel 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 Talsspiegel von Tacrolimus im Vollblut in der ersten Zeit nach Lebertransplantationen gewöhnlich im Bereich von 5–20 ng/ml und bei nieren- und herztransplantierten Patienten bei 10–20 ng/ml. Während der Erhaltungstherapie von Leber-, Nieren- und Herztransplantatempfängern wurden in der Regel Blutkonzentrationen im Bereich von 5–15 ng/ml angestrebt.

Art der Anwendung

Das Konzentrat darf erst nach Verdünnung mit einem geeigneten Träger als intravenöse Infusion verwendet werden.

Die Konzentration der Infusionslösung sollte in einem Bereich von 0,004–0,100 mg/ml liegen. Das gesamte Infusionsvolumen sollte im 24-Stunden Zeitraum 20–500 ml betragen.

Die verdünnte Lösung sollte nicht als Bolus gegeben werden (siehe Abschnitt 6.6).

Dauer der Anwendung

Sobald es der individuelle Zustand des Patienten zulässt, sollte eine Umstellung von der intravenösen auf die orale Therapie erfolgen. Die intravenöse Behandlung sollte höchstens 7 Tage dauern.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Tacrolimus oder andere Makrolide.

Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, insbesondere gegen Macrogolglycerolricinoleat 60 oder strukturell verwandte Verbindungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Substanzen mit Wechselwirkungspotenzial

Aufgrund des Potenzials für Arzneimittelwechselwirkungen, die zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Abstoßung oder Toxizität führen können, sollten Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 nur nach Rücksprache mit einem in der Transplantation erfahrenen Mediziner zusammen mit Tacrolimus angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren kann die Tacrolimus-Blutspiegel erhöhen, was zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Nephrotoxizität, Neurotoxizität und QT-Verlängerung führen kann. Es wird empfohlen, die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (wie Ritonavir,

Cobicistat, Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin, Clarithromycin oder Josamycin) mit Tacrolimus zu vermeiden. Wenn dies unvermeidbar ist, sollten die Tacrolimus-Blutspiegel, beginnend innerhalb der ersten Tage der gleichzeitigen Anwendung, unter der Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners häufig überwacht werden und die Tacrolimus-Dosis gegebenenfalls angepasst werden, um die entsprechende Tacrolimus-Exposition aufrechtzuerhalten. Die Nierenfunktion, das EKG einschließlich des QT-Intervalls sowie der klinische Zustand des Patienten sollten ebenfalls engmaschig überwacht werden.

Dosisanpassungen müssen auf der individuellen Situation des einzelnen Patienten basieren. Es kann sein, dass bereits zu Beginn der Behandlung eine sofortige Dosisreduktion erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.5).

Auch das Absetzen von CYP3A4-Inhibitoren kann die Metabolisierungsrate von Tacrolimus beeinflussen, was zu subtherapeutischen Tacrolimus-Blutspiegeln führen kann und daher eine engmaschige Überwachung und die Kontrolle durch einen in der Transplantation erfahrenen Mediziner erfordert.

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren kann zur Reduktion der Tacrolimus-Blutspiegel führen, wodurch das Risiko einer Transplantatabstoßung steigen kann. Es wird empfohlen, die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren (wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin) mit Tacrolimus zu vermeiden. Wenn dies unvermeidbar ist, sollten die Tacrolimus-Blutspiegel, beginnend innerhalb der ersten Tage der gleichzeitigen Anwendung, unter der Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners häufig überwacht werden und die Tacrolimus-Dosis gegebenenfalls angepasst werden, um die entsprechende Tacrolimus-Exposition aufrechtzuerhalten. Auch die Transplantatfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Auch das Absetzen von CYP3A4-Induktoren kann die Metabolisierungsrate von Tacrolimus beeinflussen, was zu suprathérapeutischen Tacrolimus-Blutspiegeln führen kann und daher eine engmaschige Überwachung und die Kontrolle durch einen in der Transplantation erfahrenen Mediziner erfordert.

P-Glykoprotein

Vorsicht ist geboten, wenn Tacrolimus gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die das P-Glykoprotein hemmen, da es zu einem Anstieg der Tacrolimus-Spiegel kommen kann. Die Tacrolimuskonzentration im Vollblut und der klinische Zustand des Patienten sind engmaschig zu überwachen. Möglicherweise ist eine Anpassung der Tacrolimus-Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

Pflanzliche Präparate

Wegen möglicher Wechselwirkungen, die zu einer Herabsetzung der Tacrolimusspiegel im Blut und einer Abschwächung der klinischen Wirkung von Tacrolimus führen können, oder auch zu einem Anstieg der Tacrolimusspiegel im Blut und einer möglichen

Intoxikation mit Tacrolimus führen können, sind pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, oder andere pflanzliche Präparate während einer Behandlung mit Prograf zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Wechselwirkungen

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 neurotoxische Effekte haben, könnten das Risiko des Auftretens dieser Effekte erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Impfung

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

Nephrotoxizität

Tacrolimus kann bei Patienten nach Transplantation zu einer Einschränkung der Nierenfunktion führen. Eine akute Nierenfunktionsstörung kann ohne aktives Eingreifen zu einer chronischen Nierenfunktionsstörung führen. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten engmaschig überwacht werden, weil die Tacrolimus-Dosis möglicherweise reduziert werden muss. Das Risiko für eine Nephrotoxizität kann steigen, wenn Tacrolimus gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die mit Nephrotoxizität assoziiert sind (siehe Abschnitt 4.5). Eine gleichzeitige Behandlung mit Tacrolimus und Arzneimitteln mit bekannten nephrotoxischen Effekten sollte vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung unvermeidbar ist, sollten die Tacrolimus-Talspiegel im Blut und die Nierenfunktion engmaschig überwacht und eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden, wenn eine Nephrotoxizität auftritt.

Gastrointestinale Erkrankungen

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

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

Herzkrankungen

In seltenen Fällen war eine als Kardiomyopathie bezeichnete Kammer- oder Septum-

hypertrophie zu beobachten. Diese Störung war in den meisten Fällen reversibel und trat hauptsächlich bei Kindern in Erscheinung, deren Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut weit über den empfohlenen Höchstgrenzen lagen. Weitere Faktoren, die das Risiko solcher klinischen Störungen erhöhen, sind ein bereits bestehendes Herzleiden, eine Behandlung mit Kortikosteroiden, Bluthochdruck, Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, Infektionen, Flüssigkeitsüberbelastung und Ödem. Dementsprechend sind stark gefährdete Patienten, besonders kleinere Kinder und Patienten unter einer massiven Immunsuppression z. B. mittels Echokardiogramm oder EKG vor und nach der Transplantation zu überwachen (z. B. zuerst nach 3 Monaten und dann nach 9–12 Monaten). Bei auffälligen Befunden sollte eine Herabsetzung der Prograf-Dosis oder eine Umstellung auf ein anderes Immunsuppressivum in Betracht gezogen werden. Tacrolimus kann die QT-Zeit verlängern und *Torsades de pointes* hervorrufen. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung, einschließlich Patienten mit persönlicher oder familiärer Vorgeschichte einer QT-Verlängerung, kongestivem Herzversagen, Bradyarrhythmien und Elektrolyt-Anomalitäten. Vorsicht ist ebenso geboten bei Patienten mit bestehender Diagnose oder bei Verdacht auf ein kongenitales langes QT-Syndrom, bei einer erworbenen QT-Verlängerung oder bei gleichzeitiger Gabe von Medikamenten, die das QT-Intervall verlängern, Elektrolyt-Anomalitäten hervorrufen oder die Tacrolimus-Exposition erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Lymphoproliferative Erkrankungen und Malignome

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

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

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

Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

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

Augenerkrankungen

Bei Patienten unter einer Tacrolimus-Therapie wurde von Augenerkrankungen berichtet, die manchmal zu Sehverlust führten. In einigen Fällen wurde nach Umstellung auf eine alternative immunsuppressive Therapie von einem Abklingen dieser Symptome berichtet. Die Patienten sollten angewiesen werden, Veränderungen von Sehschärfe oder Farbsehen, verschwommenes Sehen oder Gesichtsfeldausfälle zu melden. In solchen Fällen wird eine sofortige Untersuchung und gegebenenfalls die Überweisung an einen Ophthalmologen empfohlen.

Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen

Patienten unter Immunsuppressionstherapie, einschließlich Therapie mit Prograf, haben ein erhöhtes Risiko für Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen (mit Bakterien, Pilzen, Viren und Protozoen); wie z. B. CMV-Infektion, BK-Virus-assoziierte Nephropathie und JC-Virus-assoziierte progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML). Zudem haben die Patienten ein erhöhtes Risiko für Hepatitisinfektionen (z. B. Reaktivierung und Neuinfektion mit Hepatitis B und C sowie Infektion mit Hepatitis E, die chronisch werden können). Diese Infektionen sind oftmals mit einer hohen Gesamt-Immunsuppression verbunden und können zu ernsthaften oder lebensbedrohlichen Situationen führen einschließlich Transplantatabstoßung, die Ärzte bei Patienten mit sich verschlechternder Leber- oder Nierenfunktion oder mit neurologischen Symptomen bedenken müssen. Prävention und Behandlung sollten mit den entsprechenden klinischen Leitlinien in Einklang stehen.

Thrombotische Mikroangiopathie (TMA) (einschließlich hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) und thrombotische thrombozytopenische Purpura (TTP))

Bei Patienten mit hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie, Fatigue, fluktuierenden neurologischen Symptomen, Nierenfunktionsstörung und Fieber sollte die Diagnose einer TMA einschließlich thrombotische thrombozytopenische Purpura (TTP) und hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS), die in manchen Fällen zu Nierenversagen oder tödlichem Ausgang führen kann, in Betracht gezogen werden. Wird eine TMA diagnostiziert, ist eine sofortige Behandlung erforderlich, zudem sollte der Abbruch der

Tacrolimus-Behandlung nach Ermessen des behandelnden Arztes in Erwägung gezogen werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von Tacrolimus mit einem mammalian target of rapamycin (mTOR)-Inhibitor (z. B. Sirolimus, Everolimus) kann das Risiko einer thrombotischen Mikroangiopathie (einschließlich hämolytisch-urämisches Syndrom und thrombotische thrombozytopenische Purpura) erhöhen.

Pure Red Cell Aplasia

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

Sonstige Bestandteile

Prograf 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Macrogolglycerolricinoleat 60, das anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen soll. Bei Patienten, die vorher intravenöse Injektionen oder Infusionen von Präparaten mit Macrogolglycerolricinoleat-Derivaten erhalten hatten wie auch bei Patienten mit allergischer Prädisposition ist daher Vorsicht geboten. Das Risiko der Entstehung einer Anaphylaxie lässt sich durch langsame Infusion von rekonstituiertem Prograf 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung oder durch vorausgehende Gabe eines Antihistaminikums verringern. Patienten müssen wegen möglicher, anaphylaktischer Reaktionen während der ersten 30 Minuten nach Infusion engmaschig überwacht werden.

Dieses Arzneimittel enthält 638 mg (81 Vol.-%) Alkohol (Ethanol) in 5 mg/ml Infusionslösung, entsprechend 16 ml Bier oder 7 ml Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

Bei versehentlicher arterieller oder perivascularer Verabreichung kann das rekonstituierte Prograf 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung an der Injektionsstelle Reizerscheinungen auslösen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Metabolische Wechselwirkungen

Systemisch verfügbares Tacrolimus wird durch CYP3A4 in der Leber metabolisiert. Es gibt auch Hinweise auf eine gastrointestinale Verstoffwechslung durch CYP3A4 in der Darmwand. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln oder pflanzlichen Heilmitteln, die als Hemmer oder Induktoren von CYP3A4 bekannt sind, kann den Stoffwechsel von Tacrolimus beeinflussen und folglich die Blutwerte von Tacrolimus erhöhen oder senken. Auch das Absetzen solcher Arzneimittel oder pflanzlicher Heilmittel kann die Metabolisierungsrate von Tacrolimus und damit die Tacrolimus-Blutspiegel beeinflussen.

Pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass der Anstieg der Tacrolimus-Blutspiegel bei einer gleichzeitigen Verabreichung mit CYP3A4-Inhibitoren, hauptsächlich auf eine

Erhöhung der oralen Bioverfügbarkeit von Tacrolimus durch die Hemmung der gastrointestinalen Verstoffwechslung zurückzuführen ist. Die Wirkung auf die hepatische Clearance ist weniger ausgeprägt.

Es wird dringend empfohlen, die Tacrolimus-Blutspiegel unter der Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners engmaschig zu überwachen sowie die Funktion des Transplantats, die QT-Verlängerung (mit EKG), die Nierenfunktion und andere Nebenwirkungen einschließlich Neurotoxizität bei gleichzeitiger Gabe von Substanzen, die den CYP3A4-Stoffwechsel verändern können, zu überwachen und die Tacrolimus-Dosis zur Aufrechterhaltung einer vergleichbaren Tacrolimus-Exposition entsprechend anzupassen oder zu unterbrechen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Ebenso sollten Patienten engmaschig überwacht werden, wenn Tacrolimus gleichzeitig mit mehreren Substanzen gegeben wird, die den CYP3A4-Stoffwechsel beeinträchtigen, da die Wirkungen auf die Tacrolimus-Exposition verstärkt werden oder einen entgegenwirkenden Effekt zeigen können.

Arzneimittel mit Wirkungen auf Tacrolimus, sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Die gegebenen Beispiele für Arzneimittelwechselwirkungen sind nicht als inklusiv oder vollständig anzusehen. Konsultieren Sie die Fachinformation von jedem Arzneimittel, das gleichzeitig mit Tacrolimus angewendet wird, um Informationen bezüglich Verstoffwechslung, Wechselwirkungen, möglichen Risiken und besonderen Maßnahmen bei gleichzeitiger Gabe zu erhalten.

Siehe Tabelle auf Seite 5

Die gleichzeitige Gabe von Tacrolimus und einem mammalian target of rapamycin (mTOR)-Inhibitor (z. B. Sirolimus, Everolimus) kann das Risiko einer thrombotischen Mikroangiopathie (einschließlich hämolytisch-urämisches Syndrom und thrombotische thrombozytopenische Purpura) erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Da die Behandlung mit Tacrolimus mit einer Hyperkaliämie verbunden sein kann oder eine bereits bestehende Hyperkaliämie verstärken kann, sollten eine hohe Kaliumzufuhr oder kaliumsparende Diuretika (z. B. Amilorid, Triamteren oder Spironolacton) vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei gleichzeitiger Anwendung von Tacrolimus mit anderen Substanzen, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), ist Vorsicht geboten, da Trimethoprim bekanntermaßen wie Amilorid als kaliumsparendes Diuretikum wirkt. Eine engmaschige Überwachung des Serumkaliums wird empfohlen.

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

Arzneimittel mit Wirkungen auf Tacrolimus

Arzneimittel-/Substanzklasse oder Name	Arzneimittelwechselwirkung	Empfehlungen hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung
Grapefruit oder Grapefruitsaft	Kann die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut erhöhen und das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen (z. B. Neurotoxizität, QT-Verlängerung) steigern [siehe Abschnitt 4.4].	Grapefruit oder Grapefruitsaft vermeiden
Ciclosporin	Kann die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut erhöhen. Zusätzlich können synergistische/additive nephrotoxische Effekte auftreten.	Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin und Tacrolimus sollte vermieden werden [siehe Abschnitt 4.4].
Arzneimittel, die bekanntermaßen nephrotoxische oder neurotoxische Effekte haben: Aminoglykoside, Gyrasehemmer, Vancomycin, Sulfamethoxazol + Trimethoprim, NSARs, Ganciclovir, Aciclovir, Amphotericin B, Ibuprofen, Cidofovir, Foscarnet	Können die nephrotoxischen oder neurotoxischen Effekte von Tacrolimus verstärken.	Eine gleichzeitige Behandlung mit Tacrolimus und Arzneimitteln mit bekannten nephrotoxischen Effekten sollte vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung unvermeidbar ist, die Nierenfunktion und andere Nebenwirkungen überwachen und die Tacrolimus-Dosis bei Bedarf anpassen.
Starke CYP3A4-Inhibitoren: Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol), die Makrolid-Antibiotika (z. B. Telithromycin, Troleandomycin, Clarithromycin, Josamycin), HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir, Nelfinavir, Saquinavir), HCV-Proteaseinhibitoren (z. B. Telaprevir, Boceprevir und die Kombination aus Ombitasvir und Paritaprevir mit Ritonavir bei Anwendung mit oder ohne Dasabuvir), Nefazodon, der pharmakokinetische Verstärker Cobicistat und die Kinaseinhibitoren Idelalisib, Ceritinib. Starke Wechselwirkungen wurden auch mit dem Makrolid-Antibiotikum Erythromycin beobachtet.	Können die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut erhöhen und das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen (z. B. Nephrotoxizität, Neurotoxizität, QT-Verlängerung) steigern, was eine engmaschige Überwachung erfordert [siehe Abschnitt 4.4]. Rasche und steile Anstiege der Tacrolimus-Spiegel können bereits innerhalb 1–3 Tage nach der gleichzeitigen Anwendung trotz einer sofortigen Reduktion der Tacrolimus-Dosis auftreten. Die Tacrolimus-Gesamtexposition kann um das > 5-Fache ansteigen. Wenn Ritonavir-Kombinationen gleichzeitig verabreicht werden, kann die Tacrolimus-Exposition um das > 50-Fache ansteigen. Bei fast allen Patienten kann eine Reduktion der Tacrolimus-Dosis erforderlich sein, und eine vorübergehende Unterbrechung der Tacrolimus-Gabe kann ebenfalls notwendig werden. Die Wirkung auf die Blutkonzentrationen von Tacrolimus kann mehrere Tage nach Beendigung der gleichzeitigen Gabe anhalten.	Es wird empfohlen, eine gleichzeitige Anwendung zu vermeiden. Wenn die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A4-Inhibitors unvermeidbar ist, ziehen Sie in Erwägung, die Tacrolimus-Dosis an dem Tag auszulassen, an dem die Anwendung des starken CYP3A4-Inhibitors begonnen wird. Die Anwendung von Tacrolimus ist am darauffolgenden Tag mit einer reduzierten Dosis basierend auf den Konzentrationen von Tacrolimus im Blut wieder aufzunehmen. Änderungen sowohl der Tacrolimus-Dosierung und/oder der Dosierungshäufigkeit sollten individuell bestimmt und nach Bedarf angepasst werden, basierend auf den Talspiegeln von Tacrolimus. Diese Talspiegel sollten zu Beginn der CYP3A4-Inhibitor-Behandlung beurteilt, während der gesamten Behandlung häufig (beginnend innerhalb der ersten Tage) überwacht und zum Abschluss sowie nach Abschluss dieser Behandlung erneut bewertet werden. Nach Abschluss der Behandlung sollte die geeignete Dosierung und Dosierungshäufigkeit von Tacrolimus anhand der Konzentrationen von Tacrolimus im Blut bestimmt werden. Die Nierenfunktion, QT-Verlängerung im EKG und andere Nebenwirkungen engmaschig überwachen.
Moderate oder schwache CYP3A4-Inhibitoren: Antimykotika (z. B. Fluconazol, Isavuconazol, Clotrimazol, Miconazol), die Makrolid-Antibiotika (z. B. Azithromycin), Calciumkanalblocker (z. B. Nifedipin, Nicardipin, Diltiazem, Verapamil), Amiodaron, Danazol, Ethinylestradiol, Lansoprazol, Omeprazol, die gegen das HCV eingesetzten antiviralen Mittel Elbasvir/Grazoprevir und Glecaprevir/Pibrentasvir, das gegen das CMV eingesetzte antivirale Mittel Letemovir, die Tyrosinkinaseinhibitoren Nilotinib, Crizotinib und Imatinib sowie pflanzliche Heilmittel (der traditionellen chinesischen Medizin) mit Auszügen aus <i>Schisandra sphenanthera</i>	Können die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut erhöhen und das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen (z. B. Neurotoxizität, QT-Verlängerung) steigern [siehe Abschnitt 4.4]. Es kann zu einem raschen Anstieg des Tacrolimus-Spiegels kommen.	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut häufig, beginnend innerhalb der ersten Tage der gleichzeitigen Anwendung überwachen. Tacrolimus-Dosis bei Bedarf reduzieren [siehe Abschnitt 4.2]. Die Nierenfunktion, QT-Verlängerung im EKG und andere Nebenwirkungen engmaschig überwachen.
Die folgenden Substanzen haben sich <i>in vitro</i> als potenzielle Inhibitoren des Stoffwechsels von Tacrolimus erwiesen: Bromocriptin, Cortison, Dapson, Ergotamin, Gestoden, Lidocain, Mephentoin, Midazolam, Nilvadipin, Norethisteron, Chinidin, Tamoxifen.	Können die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut erhöhen und das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen (z. B. Neurotoxizität, QT-Verlängerung) steigern [siehe Abschnitt 4.4].	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis reduzieren [siehe Abschnitt 4.2]. Die Nierenfunktion, QT-Verlängerung im EKG und andere Nebenwirkungen engmaschig überwachen.

Fortsetzung der Tabelle

Arzneimittel-/Substanzklasse oder Name	Arzneimittelwechselwirkung	Empfehlungen hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung
Starke CYP3A4-Induktoren: Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Apalutamid, Enzalutamid, Mitotan oder Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Können die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut verringern und das Abstoßungsrisiko steigern [siehe Abschnitt 4.4]. Die maximale Wirkung auf die Blutkonzentrationen von Tacrolimus kann 1–2 Wochen nach der gleichzeitigen Gabe erfolgen. Die Wirkung kann 1–2 Wochen nach Beendigung der Behandlung anhalten.	Es wird empfohlen, eine gleichzeitige Anwendung zu vermeiden. Wenn dies unvermeidbar ist, kann bei den Patienten eine Erhöhung der Tacrolimus-Dosis erforderlich sein. Änderungen der Tacrolimus-Dosierung sollten individuell bestimmt und nach Bedarf angepasst werden, basierend auf den Talspiegeln von Tacrolimus. Diese Talspiegel sollten zu Beginn der CYP3A4-Induktor-Behandlung beurteilt, während der gesamten Behandlung häufig (beginnend innerhalb der ersten Tage) überwacht und zum Abschluss sowie nach Abschluss dieser Behandlung erneut bewertet werden. Nach Abschluss der CYP3A4-Induktor-Behandlung muss die Tacrolimus-Dosierung gegebenenfalls schrittweise angepasst werden. Die Transplantatfunktion engmaschig überwachen.
Moderate CYP3A4-Induktoren: Metamizol, Phenobarbital, Isoniazid, Rifabutin, Efavirenz, Etravirin, Nevirapin; schwache CYP3A4-Induktoren: Flucloxacillin	Können die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut verringern und das Abstoßungsrisiko steigern [siehe Abschnitt 4.4].	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis erhöhen [siehe Abschnitt 4.2]. Die Transplantatfunktion engmaschig überwachen.
Caspofungin	Kann die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut verringern und das Abstoßungsrisiko steigern. Der Wechselwirkungsmechanismus ist nicht bestätigt.	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis erhöhen [siehe Abschnitt 4.2]. Die Transplantatfunktion engmaschig überwachen.
Cannabidiol (P-gp-Inhibitor)	Es liegen Berichte über erhöhte Tacrolimus-Blutspiegel während der gleichzeitigen Anwendung von Tacrolimus mit Cannabidiol vor. Dies kann auf die Hemmung des intestinalen P-Glykoproteins zurückzuführen sein, was zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit von Tacrolimus führt.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Tacrolimus und Cannabidiol ist Vorsicht geboten. Es sollte eine engmaschige Überwachung auf Nebenwirkungen stattfinden. Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis anpassen [siehe Abschnitte 4.2 und 4.4].
Arzneimittel, die bekanntermaßen eine hohe Affinität zu Plasmaproteinen aufweisen, z. B. NSARs, orale Antikoagulanzen, orale Antidiabetika	Tacrolimus wird in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden. Mögliche Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen, die eine hohe Affinität zu Plasmaproteinen aufweisen, sollten berücksichtigt werden.	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis anpassen [siehe Abschnitt 4.2].
Prokinetika: Metoclopramid, Cimetidin und Magnesium-Aluminium-Hydroxid	Können die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut erhöhen und das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen (z. B. Neurotoxizität, QT-Verlängerung) steigern.	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis reduzieren [siehe Abschnitt 4.2]. Die Nierenfunktion, QT-Verlängerung im EKG und andere Nebenwirkungen engmaschig überwachen.
Kortikosteroid-Erhaltungsdosen	Können die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut verringern und das Abstoßungsrisiko steigern [siehe Abschnitt 4.4].	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis erhöhen [siehe Abschnitt 4.2]. Die Transplantatfunktion engmaschig überwachen.
Hochdosiertes Prednisolon oder Methylprednisolon	Kann bei Anwendung zur Behandlung akuter Abstoßungsreaktionen die Tacrolimus-Blutspiegel beeinflussen (erhöhen oder senken).	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis anpassen.
Direkt wirkende antivirale Mittel (DAA)	Können aufgrund von Veränderungen der Leberfunktion während der DAA-Therapie im Zusammenhang mit der Clearance des Hepatitis-Virus die Pharmakokinetik von Tacrolimus beeinflussen. Es kann zu einer Senkung der Tacrolimus-Blutspiegel kommen. Das Potenzial mancher DAAs zur Hemmung von CYP3A4 kann diesem Effekt jedoch entgegenwirken oder zu erhöhten Tacrolimus-Blutspiegeln führen.	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis anpassen, um die Wirksamkeit und Sicherheit weiterhin zu gewährleisten.

gleichzeitige Gabe von Ciclosporin und Tacrolimus nicht empfohlen. Bei Patienten, die Tacrolimus im Anschluss an eine Ciclosporin-Behandlung erhalten, ist ebenfalls Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Es konnte gezeigt werden, dass Tacrolimus den Phenytoinspiegel im Blut erhöht.

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

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

Die Ergebnisse aus Tierversuchen haben gezeigt, dass Tacrolimus die Clearance von Pentobarbital und Phenazon verringern und die Halbwertszeit dieser Substanzen verlängern kann.

Mycophenolsäure. Vorsicht ist geboten bei einer Umstellung der Kombinationstherapie mit Ciclosporin, das den enterohepatischen Kreislauf der Mycophenolsäure beeinflusst, auf Tacrolimus, das diese Wirkung nicht ausübt, da es hierbei zu Veränderungen der Exposition gegenüber Mycophenolsäure kommen kann. Arzneimittel, die den enterohepatischen Kreislauf von Mycophenolsäure beeinflussen, können den Plasmaspiegel und die Wirksamkeit von Mycophenolsäure reduzieren. Eine therapeutische Arzneimittelüberwachung von Mycophenolsäure kann bei einer Umstellung von Ciclosporin auf Tacrolimus oder umgekehrt angebracht sein.

Die Wirksamkeit von Impfungen kann durch Immunsuppressiva beeinträchtigt werden. Eine während der Behandlung mit Tacrolimus durchgeführte Impfung kann sich als weniger wirksam erweisen. Die Anwendung von abgeschwächten Lebendimpfstoffen sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Ergebnisse von Untersuchungen an Frauen lassen erkennen, dass Tacrolimus die Plazentaschranke passiert. Es besteht das Risiko einer Hyperkaliämie bei Neugeborenen (z. B. Inzidenz bei Neugeborenen von 7,2 %, d. h. 8 von 111), die sich in der Regel spontan normalisiert. 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).

Ergebnisse aus einer nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung [EUPAS37025]

In einer Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung wurden 2 905 Schwangerschaften aus dem „Transplant Pregnancy Registry International“ (TPRI) analysiert und die Ergebnisse bei Frauen, die mit Tacrolimus behandelt wurden (383 prospektiv gemeldete Schwangerschaften, darunter 247 Nieren- und 136 Lebertransplantationspatientinnen) sowie bei Frauen, die andere Immunsuppressiva erhielten, bewertet. Auf Grundlage begrenzter Daten (289 prospektiv gemeldete Schwangerschaften mit Tacrolimus-Exposition im ersten Trimester) deuteten die Studienergebnisse nicht auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Fehlbildungen hin. Bei Frauen, die mit Tacrolimus behandelt wurden, wurde im Vergleich zu anderen Immunsuppressiva eine höhere Prävalenz von Spontanaborten beobachtet. Bei Nierentransplantationspatientinnen wurde auch eine höhere Präeklampsieprävalenz bei Frauen festgestellt, die mit Tacrolimus behandelt wurden. Insgesamt lag jedoch keine aus-

reichende Evidenz vor, um das Risiko dieser Ergebnisse zu beurteilen. Bei Nieren- und Lebertransplantationspatientinnen, die mit Tacrolimus behandelt wurden, waren etwa 45–55 % der Lebendgeburten Frühgeburten, während 75–85 % ein für ihr Gestationsalter normales Geburtsgewicht aufwiesen. Ähnliche Ergebnisse wurden auch für andere Immunsuppressiva beobachtet, obwohl die Schlussfolgerungen durch die begrenzte Evidenzlage erschwert wurden.

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

Stillzeit

Die Ergebnisse von Untersuchungen am Menschen haben gezeigt, dass Tacrolimus in die Muttermilch übergeht. Da eine Schädigung des Säuglings nicht ausgeschlossen werden kann, sollten Frauen während der Einnahme von Prograf nicht stillen.

Fertilität

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

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

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

Viele der nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen sind reversibel und/oder sprechen auf eine Herabsetzung der Dosis an. Bei einer oralen Behandlung dürfte die Häufigkeit von Nebenwirkungen geringer sein als bei intravenöser Gabe. Nachfolgend werden die Nebenwirkungen von Prograf nach ihrer Häufigkeit in absteigender Reihenfolge aufgeführt: 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).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Wie bekanntermaßen bei anderen hochwirksamen Immunsuppressiva ist bei Patienten, die mit Tacrolimus behandelt werden, die Anfälligkeit für Infektionen (virale, bakterielle, mykotische und protozoale) häufig erhöht. Bereits bestehende Infektionen können sich verschlechtern. Infektionen können sich lokal oder systemisch manifestieren.

Fälle von CMV- Infektion, BK-Virus-assoziiierter Nephropathie und JC-Virus-assoziiierter progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) wurden bei Patienten unter Immunsuppressionstherapie, einschließlich Therapie mit Prograf, 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, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Leukozytose, abnorme Erythrozytenwerte
- Gelegentlich: Blutgerinnungsstörungen, abnorme Gerinnungs- und Blutungswerte, Panzytopenie, Neutropenie, thrombotische Mikroangiopathie
- Selten: thrombotische thrombozytopenische Purpura, Hypoprothrombinämie
- Nicht bekannt: Pure Red Cell Aplasia (Erythroblastopenie), Agranulozytose, hämolytische Anämie, febrile Neutropenie

Erkrankungen des Immunsystems

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

Endokrine Erkrankungen

- Selten: Hirsutismus

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

- Sehr häufig: hyperglykämische Zustände, Diabetes mellitus, Hyperkaliämie
- Häufig: Hypomagnesiämie, Hypophosphatämie, Hypokalziämie, Hypokalziämie, Hyponatriämie, Flüssigkeitsüberbelastung, Hyperurikämie, verminderter Appetit, metabolische Azidose, Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, andere Elektrolytstörungen
- Gelegentlich: Dehydratation, Hypoproteinämie, Hyperphosphatämie, Hypoglykämie

Psychiatrische Erkrankungen

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

Erkrankungen des Nervensystems

- Sehr häufig: Tremor, Kopfschmerzen

Häufig:	Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen, Parästhesien und Dysästhesien, periphere Neuropathien, Schwindelgefühl, Schriebstörung, Störungen des Nervensystems	Häufig:	gastrointestinaler Entzündungszustand, Magen-Darm-Geschwür und Perforation, Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt, Stomatitis und Ulzeration, Aszites, Erbrechen, Schmerzen im Magen-Darm-Bereich und Abdomen, dyspeptische Zeichen und Symptome, Obstipation, Flatulenz, Blähungen und Aufgeblähtheit, lockerer Stuhl, Zeichen und Symptome im Magen-Darm-Bereich	<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u>	
Gelegentlich:	Koma, Blutungen im Zentralnervensystem und Apoplexie, Paralyse und Parese, Enzephalopathie, Sprech- und Sprachstörungen, Amnesie	Gelegentlich:	Ileus paralyticus, akute und chronische Pankreatitis, gastroösophagealer Reflux, beeinträchtigte Magenentleerung	Häufig:	asthenische Zustände, fieberhafte Erkrankungen, Ödem, Schmerzen und Beschwerden, gestörtes Empfinden der Körpertemperatur
Selten:	erhöhter Tonus	Selten:	Subileus, Pankreas pseudozyste	Gelegentlich:	multiples Organversagen, grippeartige Erkrankung, Temperaturunverträglichkeit, Druckgefühl in der Brust, Zitterigkeit, Krankheitsgefühl
Sehr selten:	Myasthenie	Sehr selten:	Leberversagen, Gallengangstenose	Selten:	Durst, Sturz, Beklemmung in der Brust, Ulkus
Nicht bekannt:	posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)	Sehr selten:	Leberversagen, Gallengangstenose	Sehr selten:	Zunahme des Fettgewebes
<u>Augenerkrankungen</u>		<u>Leber- und Gallenerkrankungen</u>		<u>Untersuchungen</u>	
Häufig:	verschwommenes Sehen, Photophobie, Augenerkrankungen	Häufig:	Cholestase und Ikterus, Leberzellschaden und Hepatitis, Cholangitis	Sehr häufig:	anormale Leberfunktions-tests
Gelegentlich:	Katarakt	Selten:	Leberarterie, mit Venenverschluss einhergehende Lebererkrankung	Häufig:	erhöhte Blutspiegel der alkalischen Phosphatase, Gewichtszunahme
Selten:	Blindheit	Sehr selten:	Leberversagen, Gallengangstenose	Gelegentlich:	erhöhte Amylasewerte, anormales EKG, anormale Herz- und Pulsfrequenz, Gewichtsverlust, erhöhte Laktatdehydrogenasekonzentration im Blut
Nicht bekannt:	Neuropathie des Nervus opticus	Sehr selten:	Leberversagen, Gallengangstenose	Sehr selten:	anormales Echokardiogramm, QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm
<u>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</u>		<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u>		<u>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</u>	
Häufig:	Tinnitus	Häufig:	Pruritus, Exanthem, Alopezie, Akne, verstärktes Schwitzen	Häufig:	primäre Funktionsstörung des Transplantats
Gelegentlich:	Hörschwäche	Gelegentlich:	Dermatitis, Photosensibilität	<u>Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen</u>	
Selten:	neurosensorische Taubheit	Selten:	Epidermolysis acuta toxica (Lyell-Syndrom)	Schmerz in den Extremitäten wurde in einer Reihe von veröffentlichten Fallberichten als Teil des Calcineurin-Inhibitor-induzierten Schmerz-Syndroms (CIPS) beschrieben. Dies stellt sich typischerweise als bilateraler und symmetrischer, schwerer, aufsteigender Schmerz in den unteren Extremitäten dar und kann mit supra-therapeutischen Tacrolimus-Spiegeln in Verbindung gebracht werden. Das Syndrom kann auf eine Reduktion der Dosierung von Tacrolimus ansprechen. In einigen Fällen musste auf eine alternative Immunsuppression umgestellt werden.	
Sehr selten:	eingeschränktes Hörvermögen	Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom	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.	
<u>Herzkrankungen</u>		<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</u>			
Häufig:	ischämische Störungen der Herzkranzgefäße, Tachykardie	Häufig:	Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Schmerz in den Extremitäten, Rückenschmerzen		
Gelegentlich:	Kammerarrhythmien und Herzstillstand, Herzversagen, Kardiomyopathie, Kammerhypertrophie, supraventrikuläre Arrhythmien, Palpitationen	Gelegentlich:	Gelenkerkrankungen		
Selten:	Perikarderguss	Selten:	beeinträchtigte Beweglichkeit		
Sehr selten:	Torsades de pointes	<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>			
<u>Gefäßerkrankungen</u>		Sehr häufig:	Nierenfunktionsstörung		
Sehr häufig:	Hypertonie	Häufig:	Nierenversagen, akutes Nierenversagen, Oligurie, Tubulusnekrose, toxische Nephropathie, Veränderungen des Harns, Symptome von Harnblase und Harnröhre		
Häufig:	Blutungen, thromboembolische und ischämische Störungen, periphere Gefäßerkrankungen, hypotensive Gefäßerkrankungen	Gelegentlich:	Anurie, hämolytisch-urämisches Syndrom		
Gelegentlich:	Infarkt, tiefe Venenthrombose, Schock	Sehr selten:	Nephropathie, hämorrhagische Blasenentzündung		
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</u>		<u>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</u>			
Häufig:	Dyspnoe, Erkrankungen des Lungenparenchyms, Pleuraerguss, Pharyngitis, Husten, Anschwellung und Entzündung der Nasenschleimhaut	Gelegentlich:	Dysmenorrhö und Uterusblutungen		
Gelegentlich:	Atemversagen, Erkrankungen der Atemwege, Asthma				
Selten:	akutes Atemnotsyndrom				
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>					
Sehr häufig:	Durchfall, Übelkeit				

Blutharnstickstoffs, erhöhte Serumkreatinin- und Alaninaminotransferasespiegel.

Ein spezifisches Antidot zu Prograf ist nicht verfügbar. Im Falle einer Überdosierung sind allgemein unterstützende Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung angezeigt. Aufgrund seines hohen Molekulargewichts, seiner geringen Wasserlöslichkeit und der hohen Bindung an Erythrozyten und Plasmaproteine kann angenommen werden, dass Tacrolimus nicht dialysierbar ist. Es liegen vereinzelte Erfahrungen über Patienten mit sehr hohen Tacrolimus-Konzentrationen im Plasma vor, bei denen der Einsatz von Hämofiltration bzw. Hämodiafiltration toxische Tacrolimusspiegel senken konnte. Im Falle einer oralen Intoxikation können eine Magenspülung und/oder die Einnahme von absorbierenden Mitteln (z. B. Aktivkohle) von Nutzen sein, wenn sie kurz nach der Überdosierung zum Einsatz kommen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: 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 γ -Interferon) sowie die Expression des Interleukin-2-Rezeptors.

Veröffentlichte Ergebnisse der Basisimmunsuppression nach anderen Organtransplantationen

Prograf hat sich zu einem anerkannten Basisimmunsuppressivum nach Pankreas-, Lungen- und Darmtransplantationen entwickelt. In veröffentlichten, prospektiven Studien wurde Tacrolimus bei ca. 175 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 Tacrolimus in diesen veröffentlichten Studien den Beobachtungen in den großen Studien, in denen Tacrolimus bei Leber-, Nieren- und Herztransplantat-

empfängern zur Basisimmunsuppression verwendet wurde. Über die Wirksamkeit dieser Behandlung in den größten Studien der einzelnen Indikationen wird im Folgenden berichtet.

Lungentransplantation

In einer Zwischenanalyse über eine kürzlich durchgeführte, multizentrische Studie wurde über 110 Patienten berichtet, die im Rahmen einer 1:1-Randomisierung entweder Tacrolimus oder Ciclosporin erhielten. Tacrolimus wurde zu Behandlungsbeginn in einer Dosierung von 0,01–0,03 mg/kg/Tag als Dauerinfusion 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 (Treede et al., 3rd ICI San Diego, USA, 2004; Abstract 22).

In einer anderen randomisierten Studie wurden 66 Patienten mit Tacrolimus und 67 mit Ciclosporin behandelt. Tacrolimus wurde zu Behandlungsbeginn in einer Dosierung von 0,025 mg/kg/Tag als Dauerinfusion 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 (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001; 20:511). In allen drei Studien waren vergleichbare Überlebensraten zu verzeichnen. Die Häufig-

keit akuter Abstoßungsreaktionen war in allen drei Studien unter Tacrolimus zahlenmäßig geringer als in der Ciclosporin-Gruppe. In einer Studie war die Häufigkeit der Entstehung eines Bronchiolitis-obliterans-Syndroms bei den mit Tacrolimus behandelten Patienten signifikant geringer.

Pankreastransplantation

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

Darmtransplantation

Die veröffentlichten klinischen Ergebnisse einer monozentrischen Studie über Tacrolimus als Basisimmunsuppressivum nach Darmtransplantationen zeigten bei 155 Patienten (65 nur Darm, 75 Leber und Darm und 25 multiviszerele Transplantationen) unter Tacrolimus und Prednison eine aktuarielle Überlebensrate von 75 % nach 1 Jahr, 54 % nach 5 Jahren und 42 % nach 10 Jahren. In den ersten Jahren wurde orales Tacrolimus in einer Initialdosis von 0,3 mg/kg/Tag gegeben. Mit zunehmender Erfahrung wurden im Verlauf von 11 Jahren immer bessere Ergebnisse erzielt. Die bei dieser Indikation in diesem Zeitraum erzielten Verbesserungen werden einer Reihe neuer Techniken zugeschrieben: z. B. Methoden zur 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 (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001; 234:404).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Beim Menschen konnte gezeigt werden, dass Tacrolimus aus dem gesamten Magen-Darm-Trakt resorbiert wird. Nach oraler Gabe von Prograf Kapseln werden innerhalb von ca. 1–3 Stunden maximale Blutspiegel (C_{max}) erreicht. In manchen Fällen wird Tacrolimus anscheinend über einen längeren Zeitraum kontinuierlich resorbiert, so dass ein relativ flaches Resorptionsprofil entsteht. Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit von oral gegebenem Tacrolimus liegt in der Größenordnung von 20–25 %.

Bei Lebertransplantatempfängern kam es nach oraler Gabe von 0,30 mg/kg/Tag bei den meisten Patienten innerhalb von 3 Tagen

zu Steady-state-Konzentrationen von Prograf.

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

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

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

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

Der Gallenfluss hat keinen Einfluss auf die Resorption von Prograf.

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

Verteilung und Ausscheidung

Beim Menschen kann die Disposition von Tacrolimus nach einer intravenösen Infusion durch ein 2-Phasen-Modell beschrieben werden. Im systemischen Kreislauf wird Tacrolimus in hohem Maße an Erythrozyten gebunden, sodass das Vollblut- zu 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.

Tacrolimus ist eine Substanz mit einer niedrigen Clearance. Bei gesunden Probanden beträgt die durchschnittliche Gesamtkörperclearance, die über Vollblutkonzentrationen ermittelt wurde, 2,25 l/h. Bei erwachsenen Leber-, Nieren- und Herztransplantationspatienten wurden Werte von 4,1 l/h, 6,7 l/h bzw. 3,9 l/h ermittelt. Bei Lebertransplantationspatienten im Kindesalter ist die Gesamtkörperclearance etwa doppelt so hoch als bei erwachsenen Lebertransplantatempfängern. Faktoren wie ein niedriger Hämatokritwert und geringe Proteinkonzentrationen, die zu einer Zunahme der ungebundenen Fraktion von Tacrolimus führen, oder eine durch Behandlung mit Kortikosteroiden herbeigeführte Verstärkung des Metabolismus sollen für die nach der Transplantation

beobachteten höheren Clearance-Raten verantwortlich sein.

Tacrolimus hat eine lange und von Fall zu Fall unterschiedliche Halbwertszeit. Bei gesunden Probanden beträgt die durchschnittliche Halbwertszeit im Vollblut ca. 43 Stunden. Bei erwachsenen Lebertransplantationspatienten und bei Lebertransplantatempfängern im Kindesalter lag sie im Mittel bei 11,7 bzw. 12,4 Stunden, im Vergleich zu 15,6 Stunden bei erwachsenen Nierentransplantationspatienten. Die kürzere Halbwertszeit bei Transplantatempfängern ist zum Teil auf eine höhere Clearance-Rate zurückzuführen.

Metabolisierung und Biotransformation

Tacrolimus wird weitgehend in der Leber metabolisiert, hauptsächlich durch das Cytochrom P450-3A4 (CYP3A4) und das Cytochrom P450-3A5 (CYP3A5). Ferner unterliegt Tacrolimus in der Darmwand einer erheblichen Metabolisierung. Es konnten mehrere Metabolite nachgewiesen werden, von denen *in vitro* nur einer eine mit dem Effekt von Tacrolimus vergleichbare immunsuppressive Aktivität aufweist. Die anderen Metabolite verursachen nur eine schwache oder keine Immunsuppression. Im systemischen Kreislauf liegt nur einer der inaktiven Metabolite in geringen Konzentrationen vor. Demnach leisten die Metabolite keinen Beitrag zur pharmakologischen Wirkung von Tacrolimus.

Ausscheidung

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei 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 Erscheinungen.

Wenn Tacrolimus intravenös als schnelle Infusion / Bolus Injektion mit einer Dosis von 0,1 – 1,0 mg/kg gegeben wird, wurden QTc-Verlängerungen in einigen Tierarten beobachtet. Spitzen-Blutkonzentrationen, die mit diesen Dosen erreicht wurden, lagen über 150 ng/ml; dies ist mehr als 6 mal höher als die mittleren Spitzenkonzentrationen, die mit Prograf in der klinischen Transplantation beobachtet wurden.

Bei Ratten und Kaninchen war nur nach Gabe von Dosen, die beim Muttertier eine signifikante Toxizität aufwiesen, eine embryofetale Toxizität zu beobachten. Bei Ratten wurde die Fortpflanzungsfunktion der weiblichen Tiere einschließlich der Geburt nach Gabe toxischer Dosen beeinträchtigt. Geburtsgewicht, Lebensfähigkeit und Wachstum der Jungen war nach Gabe toxischer Dosen verringert.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Macroglyglycerolricinoleat 60 (Ph. Eur.)
Ethanol 96 % (V/V)

6.2 Inkompatibilitäten

Bei Verdünnung darf das Arzneimittel außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Tacrolimus wird von PVC adsorbiert. Sonden, Spritzen und andere Geräte, die zur Herstellung und Verabreichung von Prograf 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung verwendet werden, dürfen kein PVC enthalten.

Tacrolimus ist unter alkalischen Bedingungen instabil. Die Kombination von rekonstituiertem Prograf 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung mit anderen Arzneimitteln (z. B. Aciclovir und Ganciclovir), die in Lösung stark alkalisch reagieren, sollte vermieden werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung ist für 24 Stunden bei 25 °C belegt.

Aus mikrobieller Sicht sollte die Verdünnung sofort verwendet werden. Bei nicht sofortigem Gebrauch nach Verdünnung liegen Lagerzeit und -bedingungen bis zum Gebrauch in der Verantwortlichkeit des Anwenders und sollten normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C betragen, außer die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Ampullen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht über 25°C lagern.

Für die Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in klaren, farblosen Glasampullen (Typ I Ph. Eur.) mit 2 ml Inhalt.

Packung mit 10 Ampullen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Aufgrund der immunsuppressiven Wirkungen von Tacrolimus sollte eine Inhalation oder ein direkter Kontakt der Tacrolimus-Infusion, des Pulvers oder Granulats mit Haut oder Schleimhäuten während der Zubereitung vermieden werden. Tritt ein solcher Kontakt

auf, ist die Haut zu waschen und das betroffene Auge bzw. die betroffenen Augen zu spülen.

Prograf 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht unverdünnt injiziert werden.

Prograf 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist mit 5%iger Dextroselösung oder physiologischer Kochsalzlösung in Polyethylen-, Polypropylen- oder Glasflaschen, aber nicht in PVC-Behältnissen, zu verdünnen (siehe Abschnitt 6.2). Nur klare und farblose Lösungen sollten verwendet werden.

Die Konzentration der Infusionslösung sollte in einem Bereich von 0,004–0,100 mg/ml liegen. Das gesamte Infusionsvolumen sollte im 24-Stundenzeitraum 20–500 ml betragen.

Die verdünnte Lösung sollte nicht als Bolus gegeben werden.

Nicht verwendetes Konzentrat in angebrochenen Ampullen und rekonstituierte Infusionslösungen sind wegen Kontaminationsgefahr entsprechend den nationalen Anforderungen sofort zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Astellas Pharma GmbH
Ridlerstraße 57
80339 München
Tel.: +49 (0)89 454401
Fax: +49 (0)89 45441329
E-Mail: info.de@astellas.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

41954.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

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

10. STAND DER INFORMATION

September 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

