

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORMEN, STÄRKEN, ARTEN
DER ANWENDUNG DER ARZNEIMITTEL, DES ANTRAGSTELLERS, DER INHABER
DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN
SOWIE IN NORWEGEN UND ISLAND**

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u><Phantasiebezeichnung></u> <u><Name></u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Österreich	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Österreich	Prograf	5 mg/ml	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	intravenöse Anwendung
Österreich	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Österreich	Prograf	0,5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Österreich	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Österreich	Prograf	1 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Österreich	Astellas Pharma Ges.m.b.H Linzerstr. 221-227 A-1140 Wien Österreich	Prograf	5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Belgien	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Deutschland	Prograft	0,5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Belgien	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Deutschland	Prograft	1 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Belgien	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Deutschland	Prograft	5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Belgien	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Deutschland	Prograft	5 mg/ml	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	intravenöse Anwendung

Zypern	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Zypern	Prograf	1 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Zypern	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Zypern	Prograf	5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Zypern	Medilink Pharmaceuticals Ltd. 30 Armenias P.O. Box 25676 2003 Strovolos 1640 Nikosia Zypern	Prograf	5 mg/ml	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	intravenöse Anwendung
Tschechische Republik	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Tschechische Republik	Prograf	0,5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Tschechische Republik	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Tschechische Republik	Prograf	1 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Tschechische Republik	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Tschechische Republik	Prograf	5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Tschechische Republik	Astellas Pharma s.r.o Meteor Office Centre Park Sokolovská 100/94 186 00 Praha 8 Tschechische Republik	Prograf	5 mg/ml	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	intravenöse Anwendung

Deutschland	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Deutschland	Prograf	0,5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Deutschland	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Deutschland	Prograf	1 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Deutschland	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Deutschland	Prograf	5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Deutschland	Astellas Pharma GmbH Neumarkter Str. 61 D-81673 München Deutschland	Prograf	5 mg/ml	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	intravenöse Anwendung
Dänemark	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dänemark	Prograf	0,5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Dänemark	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dänemark	Prograf	1 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Dänemark	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dänemark	Prograf	5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Dänemark	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dänemark	Prograf	5 mg/ml	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	intravenöse Anwendung
Griechenland	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Griechenland	Prograf	0,5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen

Griechenland	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Griechenland	Prograf	1 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Griechenland	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Griechenland	Prograf	5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Griechenland	Vianex S.A. Tatoiou Street Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Griechenland	Prograf	5 mg/ml	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	intravenöse Anwendung
Spanien	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Spanien	Prograf	0,5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Spanien	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Spanien	Prograf	1 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Spanien	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Spanien	Prograf	5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Spanien	Astellas Pharma S.A. Paseo del Club Deportivo n° 1, Bloque 14 28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid) Spanien	Prograf	5 mg/ml	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	intravenöse Anwendung

Finnland	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dänemark	Prograf	0,5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Finnland	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dänemark	Prograf	1 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Finnland	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dänemark	Prograf	5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Finnland	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dänemark	Prograf	5 mg/ml	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	intravenöse Anwendung
Frankreich	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Frankreich	Prograf	0,5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Frankreich	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Frankreich	Prograf	1 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Frankreich	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Frankreich	Prograf	5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Frankreich	Astellas Pharma S.A.S. 114 rue Victor Hugo 92300 Levallois Perret Frankreich	Prograf	5 mg/ml	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	intravenöse Anwendung
Ungarn	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Deutschland	Prograf	0,5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen

Ungarn	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Deutschland	Prograf	1 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Ungarn	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Deutschland	Prograf	5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Ungarn	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Deutschland	Prograf	5 mg/ml	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	intravenöse Anwendung
Irland	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irland	Prograf	0,5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Irland	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irland	Prograf	1 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Irland	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irland	Prograf	5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Irland	Astellas Pharma Co. Ltd. 25, The Courtyard Kilcarbery Business Park Clondalkin, Dublin 22 Irland	Prograf	5 mg/ml	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	intravenöse Anwendung
Italien	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italien	Prograf	0,5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen

Italien	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italien	Prograf	1 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Italien	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italien	Prograf	5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Italien	Astellas Pharma S.p.A Via delle Industrie 1 20061 Carugate (Milano) Italien	Prograf	5 mg/ml	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	intravenöse Anwendung
Luxemburg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Deutschland	Prograft	0,5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Luxemburg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Deutschland	Prograft	1 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Luxemburg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Deutschland	Prograft	5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Luxemburg	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Deutschland	Prograft	5 mg/ml	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	intravenöse Anwendung
Niederlande	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Niederlande	Prograft	0,5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Niederlande	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Niederlande	Prograft	1 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen

Niederlande	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Niederlande	Prograf	5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Niederlande	Astellas Pharma B.V. Postbus 108 2350 AC Leiderdorp Niederlande	Prograf	5 mg/ml	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	intravenöse Anwendung
Norwegen	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dänemark	Prograf	0,5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Norwegen	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dänemark	Prograf	1 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Norwegen	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dänemark	Prograf	5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Norwegen	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dänemark	Prograf	5 mg/ml	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	intravenöse Anwendung
Polen	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Deutschland	Prograf	0,5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Polen	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Deutschland	Prograf	1 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Polen	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Deutschland	Prograf	5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen

Polen	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Deutschland	Prograf	5 mg/ml	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	intravenöse Anwendung
Portugal	Astellas Farma Limitada Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugal	Prograf	0,5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Portugal	Astellas Farma Limitada Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugal	Prograf	1 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Portugal	Astellas Farma Limitada Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugal	Prograf	5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Portugal	Astellas Farma Limitada Edificio Cinema Rua José Fontana, n°1, 1° andar 2770-101 Paço de Arcos Portugal	Prograf	5 mg/ml	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	intravenöse Anwendung
Slowakei	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Deutschland	Prograf	1 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Slowakei	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Deutschland	Prograf	5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Slowakei	Fujisawa GmbH Neumarkter Str. 61 81673 München Deutschland	Prograf	5 mg/ml	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	intravenöse Anwendung

Slowenien	PharmaSwiss d.o.o. Wolfova 1 1000 Ljubljana Slowenien	Prograf	1 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Slowenien	PharmaSwiss d.o.o. Wolfova 1 1000 Ljubljana Slowenien	Prograf	5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Schweden	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dänemark	Prograf	0,5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Schweden	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dänemark	Prograf	1 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Schweden	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dänemark	Prograf	5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Schweden	Astellas Pharma a/s Naverland 4 2600 Glostrup Dänemark	Prograf	5 mg/ml	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	intravenöse Anwendung
Vereinigtes Königreich	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Vereinigtes Königreich	Prograf	0,5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Vereinigtes Königreich	Prograf	1 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen

Vereinigtes Königreich	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Vereinigtes Königreich	Prograf	5 mg	Hartkapsel	zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	Astellas Pharma Ltd. Lovett House, Lovett Road Staines Middlesex, TW18 3AZ Vereinigtes Königreich	Prograf	5 mg/ml	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	intravenöse Anwendung

ANHANG II

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EMEA UND BEGRÜNDUNG
FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG(EN) DER MERKMALE DER
ARZNEIMITTEL**

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON PROGRAF / PROGRAFT HARTKAPSELN UND INFUSIONSLÖSUNGSKONZENTRAT

Aufgrund der Tatsache, dass das Originalarzneimittel Prograf und verbundene Bezeichnungen in den verschiedenen Mitgliedstaaten der Europäischen Union nicht dieselbe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) hat, und aufgrund von divergierenden nationalen Entscheidungen wurde eine europaweite Harmonisierung der SPC für Prograf und verbundene Bezeichnungen erforderlich.

Die Fujisawa GmbH beantragte im Namen aller Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (siehe Anhang I) gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG, einschließlich Änderungen, die Harmonisierung ihrer Arzneimittel Prograf und verbundene Bezeichnungen 0,5, 1 und 5 mg Hartkapseln (orale Anwendung) sowie Prograf und verbundene Bezeichnungen 5 mg/ml Infusionslösungskonzentrat (intravenöse Anwendung).

Qualitätsaspekte sind nicht Bestandteil des aktuellen Schiedsverfahrens. Auf die folgenden Wirksamkeits- und Sicherheitsaspekte wurde jedoch eingegangen:

- Wirksamkeitsaspekte

Nierentransplantation:

Die Wirksamkeit von Tacrolimus bei der Nierentransplantation ist in einer Reihe von Studien mit unterschiedlichen Therapieschemata untersucht worden und kann mittlerweile als etablierte Behandlungsoption sowohl für die primäre Immunsuppression als auch für die Rescue-Therapie betrachtet werden.

Eine geringe Anzahl von Kindern wurde in verschiedene Studien einbezogen; es gibt jedoch auch eine 6-monatige randomisierte kontrollierte Studie (vs. Cyclosporin Mikroemulsion und in Kombination mit Corticosteroiden und Azathioprin) bei Kindern. Ein Problem bei der Indikation der Nierentransplantation bei Kindern ist jedoch der Mangel an Langzeitdaten. Dies sollte in einem Folgeersuchen behandelt werden.

Herztransplantation bei Erwachsenen:

Tacrolimus hat sich als Alternative zu Cyclosporin für die Immunsuppression nach einer Herztransplantation etabliert. Dies geschah vor allem durch Langzeiterfahrungen mit dem Arzneimittel an verschiedenen Zentren in Europa und den USA. Daten des „Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation“ (ISHLT) bestätigen die Ergebnisse der pivotalen Studie des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen bei der primären Herztransplantation sowie die Ergebnisse einer Reihe von kleinen, monozentrischen, offenen, randomisierten/nichtrandomisierten Studien. Aufgrund dieser Daten scheint die Wirksamkeit von Tacrolimus gut belegt zu sein.

Bei der Behandlung der akuten Abstoßung hat sich gezeigt, dass das Therapieschema mit Tacrolimus entweder ein signifikant verbessertes histologisches Endomyokardbiopsie-Grading der Abstoßung oder ein Abklingen der Abstoßung bewirkte. Die meisten Daten, die diese Indikation stützen, sind erwartungsgemäß retrospektiv. Doch in einer Situation, die mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Retransplantation oder zum Tod führen kann, ist eine großzügigere Einstellung bezüglich der Indikation angebracht.

Herztransplantation bei pädiatrischen Patienten:

Zur Herztransplantation bei Kindern liegen aufgrund der geringen Anzahl an Transplantationen, die jährlich durchgeführt werden, nur spärliche Daten vor. Der Jahresbericht des ISHLT liefert deshalb

wichtige zusätzliche Informationen über die Anwendung bei der Herztransplantation bei Kindern. Wie sowohl die veröffentlichten Daten als auch der ISHLT-Jahresbericht zeigen, kann Tacrolimus Ciclosporin als primäre immunsuppressive Therapie ersetzen.

Bei der Behandlung der akuten Abstoßung hat sich gezeigt, dass das Therapieschema mit Tacrolimus entweder ein signifikant verbessertes histologisches Endomyokardbiopsie-Grading der Abstoßung oder ein Abklingen der Abstoßung bewirkte. Die meisten Daten, die diese Indikation stützen, sind erwartungsgemäß retrospektiv. Doch in einer Situation, die mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Retransplantation oder zum Tod führen kann, ist eine großzügigere Einstellung bezüglich der Indikation angebracht.

Lebertransplantation:

Es liegen übereinstimmende Belege aus zahlreichen kleinen und einigen mittelgroßen klinischen Studien vor, nach denen Tacrolimus ein wirksames Immunsuppressivum zur Erhaltungstherapie darstellt, wenn es als Bestandteil eines Kombinationstherapieschemas eingesetzt wird. In direkten Vergleichen mit Ciclosporin scheint es einen leichten Wirksamkeitsvorteil zu bieten. Diese Behauptung wird auch dadurch gestützt, dass mehr Patienten, die einer Rescue-Therapie bedürfen, von Ciclosporin auf Tacrolimus umsteigen als umgekehrt. Es erscheint angemessen, die *De-facto*-Situation anzuerkennen, dass Tacrolimus primär und in Rescue-Situationen als Immunsuppressivum bei der Lebertransplantation eingesetzt wird, und eine entsprechende therapeutische Indikation zu erteilen.

Andere Allotransplantationen (Lunge, Pankreas und Darm)

In Bezug auf „andere Allotransplantate“ werden Dosierungsempfehlungen für die Rejektionstherapie gegeben. Diese Dosisempfehlungen für die Lungen-, Pankreas- und Darmtransplantation basieren auf begrenzten prospektiven klinischen Studiendaten.

Es wurden verschiedene Änderungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) vorgenommen, insbesondere betreffend die klinischen Anwendungsgebiete (4.1) und im Abschnitt über die Dosierung, Art und Dauer der Anwendung (4.2).

Außerdem wurden Erkenntnisse der klinischen Pharmakologie in die Abschnitte über Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (4.4), Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (4.5) sowie in den Abschnitt über die pharmakokinetischen Eigenschaften (5.2) aufgenommen.

- Sicherheitsaspekte

Die Sicherheitsdatenbank für Tacrolimus ist fragmentiert und unklar. Die klinischen Studien, die bei anderen Indikationen als der Leber- und Nierentransplantation durchgeführt wurden, waren relativ klein und wurden offenbar von einzelnen Prüfarzten und nicht vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorangetrieben. Selbst die Studien bei Leber- und Nierentransplantation waren nur mittelgroß.

Bemerkenswert ist die wahrscheinlich größere Neigung von Tacrolimus und Ciclosporin, eine Glukoseintoleranz und klinischen manifesten Diabetes mellitus zu verursachen.

Die Konsequenzen der Langzeitimmunsuppression, Infektionen und Tumorbildung, nehmen wahrscheinlich mit der Zeit zu, doch auf dieses Problem wurde nicht eingegangen. Es wurden nur anekdotische Beschreibungen von einzelnen Patienten oder geringe Zahlen von Patienten bei unterschiedlichen Organtransplantationsindikationen vorgelegt. Das Langzeitsicherheitsprofil von Tacrolimus ist nicht systematisch untersucht worden.

Es wurden verschiedene Änderungen in mehreren Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vorgenommen. Der Abschnitt über Gegenanzeigen (4.3) blieb unverändert. Der Text des Abschnitts über Schwangerschaft und Stillzeit (4.6) wurde geändert, um ihn klarer zu formulieren und den Leitlinien über die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels anzupassen. Ungereimtheiten zwischen Abschnitt 4.6 (Schwangerschaft und Stillzeit) und Abschnitt 5.3 (Präklinische Sicherheitsdaten) wurden behoben, und es wurden weitere Informationen über die Fertilität bei Männern aufgenommen. Der Abschnitt über Nebenwirkungen (4.8) wurde auf die Leitlinie über die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels abgestimmt. Die Klassifikation und die Terminologie wurden entsprechend der MedDRA-Organsystemklasse geändert.

Nutzen-Risiko-Erwägungen

Ausgehend von der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Dokumentation und der innerhalb des Ausschusses geführten wissenschaftlichen Diskussion vertrat der CPMP die Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Prograf und verbundenen Bezeichnungen für die folgenden Anwendungen günstig ist:

- Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei Empfängern von Leber-, Nieren- oder Herztransplantaten.
- Behandlung der Allotransplantatabstoßung, die resistent gegenüber der Behandlung mit anderen Immunsuppressiva ist.

Die zu Beginn des Verfahrens ermittelten Divergenzen wurden aufgehoben.

BEGRÜNDUNG DER ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG(EN) DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL, ETIKETTIERUNGEN UND PACKUNGSBEILAGEN

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Geltungsbereich des Verfahrens war die Harmonisierung der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels;
- die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen beantragte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage wurde auf der Grundlage der eingereichten Dokumentation und der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses beurteilt;

hat der CHMP die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Prograf und verbundene Bezeichnungen, deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage in Anhang III des CHMP-Gutachtens enthalten ist, empfohlen (siehe Anhang I).

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prograf und entsprechende Bezeichnungen (siehe Anhang I) 0,5 mg Hartkapseln
Prograf und entsprechende Bezeichnungen (siehe Anhang I) 1 mg Hartkapseln
Prograf und entsprechende Bezeichnungen (siehe Anhang I) 5 mg Hartkapseln

[Siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

[ist national auszufüllen]

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

[ist national auszufüllen]

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, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> 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 <Phantasiebezeichnung> 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. <Phantasiebezeichnung> kann intravenös oder oral verabreicht werden. In der Regel beginnt man mit einer oralen Behandlung. Erforderlichenfalls kann der Kapselinhalt in Wasser suspendiert und über eine Magensonde zugeführt werden.

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

Art der Anwendung

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

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

Dauer der Anwendung

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

Dosierungsempfehlungen – Lebertransplantation

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Erwachsene

Die orale Behandlung sollte mit einer Initialdosis von 0,10 - 0,20 mg/kg/die (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, z. B. morgens und abends) erfolgen. Die Einnahme der Kapseln sollte ca. 12 Stunden nach Abschluss der Operation beginnen.

Falls jedoch der klinische Zustand des Patienten keine Einnahme der Kapseln erlaubt, muss <Phantasiebezeichnung> intravenös in Form einer 24-Stunden-Dauerinfusion in Dosen von 0,01 - 0,05 mg/kg/Tag gegeben werden.

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Kinder

Als orale Initialdosis sind 0,30 mg/kg/Tag (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, z. B. morgens und abends) zu verabreichen. Falls jedoch der klinische Zustand des Patienten keine Einnahme der Kapseln erlaubt, muss <Phantasiebezeichnung> 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 Dosierung von <Phantasiebezeichnung> wird nach der Transplantation normalerweise reduziert. In manchen Fällen können gleichzeitig verabreichte immunsuppressive Medikamente abgesetzt werden, so dass der Patient <Phantasiebezeichnung> 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 Beherrschung von Abstoßungsreaktionen wurden bereits höhere <Phantasiebezeichnung>-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 <Phantasiebezeichnung>-Dosis gegebenenfalls herabgesetzt werden.

Nach einer Umstellung auf <Phantasiebezeichnung> muss die Behandlung mit der für die Basisimmunsuppression empfohlenen oralen Initialdosis beginnen.

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

Dosierungsempfehlungen – Nierentransplantation

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Erwachsene

Als orale Initialdosis sind 0,20 - 0,30 mg/kg/die (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, z. B. morgens und abends) zu verabreichen. Die orale Therapie sollte in den ersten 24 Stunden nach der Transplantation beginnen.

Falls der klinische Zustand des Patienten keine Einnahme der Kapseln erlaubt, muss <Phantasiebezeichnung> intravenös in Form einer 24-Stunden-Dauerinfusion in Dosen von 0,05 - 0,10 mg/kg/die gegeben werden.

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Kinder

Als orale Initialdosis sind 0,30 mg/kg/die (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, z. B. morgens und abends) zu verabreichen. Falls der klinische Zustand des Patienten keine Einnahme der Kapseln erlaubt, muss <Phantasiebezeichnung> intravenös in Form einer 24-Stunden-Dauerinfusion in einer Initialdosis von 0,075 - 0,100 mg/kg/die gegeben werden.

Dosisanpassung nach der Transplantation bei Erwachsenen und Kindern

Die Dosierung von <Phantasiebezeichnung> wird nach der Transplantation normalerweise reduziert. In manchen Fällen können gleichzeitig verabreichte immunsuppressive Medikamente abgesetzt werden, so dass der Patient <Phantasiebezeichnung> 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 Beherrschung von Abstoßungsreaktionen wurden bereits höhere <Phantasiebezeichnung>-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 <Phantasiebezeichnung>-Dosis gegebenenfalls herabgesetzt werden.

Nach einer Umstellung auf <Phantasiebezeichnung> muss die Behandlung mit der für die Basisimmunsuppression empfohlenen oralen Initialdosis beginnen. Der Abschnitt „Dosisanpassungen in speziellen Patientengruppen“ enthält nähere Angaben zur Umstellung von Ciclosporin auf <Phantasiebezeichnung>.

Dosierungsempfehlungen – Herztransplantation

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Erwachsene

<Phantasiebezeichnung> kann in Verbindung mit Antikörperinduktion (ermöglicht einen späteren Beginn der Behandlung mit <Phantasiebezeichnung>) oder alternative bei klinisch stabilen Patienten ohne Antikörperinduktion verwendet werden.

Nach Antikörperinduktion ist die orale Therapie mit 0,075 mg/kg/die (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, z. B. morgens und abends) einzuleiten. Die orale Therapie sollte innerhalb von 5 Tagen nach der Transplantation beginnen, wenn sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat. Falls der klinische Zustand des Patienten keine Einnahme der Kapseln erlaubt, muss

<Phantasiebezeichnung> intravenös in Form einer 24-Stunden-Dauerinfusion in Dosen von 0,01 - 0,02 mg/kg/die gegeben werden.

Veröffentlichten Daten zufolge wurde die orale Therapie mit <Phantasiebezeichnung> innerhalb von 12 Stunden nach der Transplantation aufgenommen. Dieses alternative Verfahren kam nur bei Patienten ohne Organversagen (z. B. ohne eingeschränkte Nierenfunktion) zur Anwendung. In solchen Fällen wurde die orale Anfangsdosis von 2 - 4 mg/die in Verbindung mit Mycophenolatmofetil und Kortikosteroiden oder mit Sirolimus und Kortikosteroiden gegeben.

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Kinder

Bei Herztransplantationen im Kindesalter wurde <Phantasiebezeichnung> mit und ohne Antikörperinduktion eingesetzt. Bei Patienten ohne Antikörperinduktion, die <Phantasiebezeichnung> zunächst intravenös erhalten, ist das Präparat in Initialdosen von 0,03 - 0,05 mg/kg/die als 24-Stunden-Dauerinfusion zu verabreichen. Dabei sollen Vollblutkonzentrationen von Tacrolimus zwischen 15 und 25 ng/ml erreicht werden. Die Umstellung auf eine orale Therapie sollte erfolgen, sobald die klinischen Umstände dies erlauben. Die orale Therapie ist 8 bis 12 Stunden nach dem Absetzen der intravenösen Infusion mit 0,30 mg/kg/die aufzunehmen.

Im Anschluss an eine Antikörperinduktion und bei oraler Anfangsbehandlung mit <Phantasiebezeichnung> empfiehlt sich eine Dosierung von 0,10 - 0,30 mg/kg/die (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, z. B. morgens und abends).

Dosisanpassung nach der Transplantation bei Erwachsenen und Kindern

Die Dosierung von <Phantasiebezeichnung> wird nach der Transplantation normalerweise reduziert. 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 Beherrschung von Abstoßungsreaktionen wurden bereits höhere <Phantasiebezeichnung>-Dosen, eine zusätzliche Kortikosteroidtherapie und kurzfristige Gaben monoklonaler/polyklonaler Antikörper eingesetzt.

Bei erwachsenen Patienten, die auf <Phantasiebezeichnung> umgestellt wurden, ist die orale Initialdosis von 0,15 mg/kg/die in zwei getrennten Gaben (z. B. morgens und abends) zu verabreichen. Bei Kindern, die auf <Phantasiebezeichnung> umgestellt wurden, sollen 0,20 - 0,30 mg/kg/die in zwei getrennten Gaben (z. B. morgens und abends) als orale Initialdosis verabreicht werden.

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

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 die orale <Phantasiebezeichnung>-Therapie mit 0,10 - 0,15 mg/kg/die aufgenommen. Nach Pankreastransplantationen wurden 0,2 mg/kg/die und nach Darmtransplantationen 0,3 mg/kg/die 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.

Patienten im Kindesalter

In der Regel werden bei Kindern vergleichbare Blutspiegel erst nach Gabe von 1 ½- bis 2mal höherer Dosen erreicht.

Ältere Patienten

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

Umstellung von Ciclosporin auf <Phantasiebezeichnung>

Bei der Umstellung von Ciclosporin auf <Phantasiebezeichnung> ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5). Die Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> darf erst nach Prüfung der Ciclosporin-Blutspiegel und der klinischen Situation des Patienten aufgenommen werden. Solange hohe Ciclosporinspiegel vorliegen, darf <Phantasiebezeichnung> nicht verabreicht werden. In der Praxis wurde die Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> 12 bis 24 Stunden nach dem Absetzen von Ciclosporin begonnen. Wegen einer möglichen Beeinträchtigung der Ciclosporinclearance sind die Ciclosporinspiegel im Blut auch nach der Umstellung auf <Phantasiebezeichnung> zu überwachen.

Empfehlungen zu den angestrebten Talkonzentrationen im Vollblut

Die Dosierung 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 können 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 klinischen Praxis werden Vollblutkonzentrationen heute mit Immunassay-Methoden überwacht.

Nach der Transplantation ist eine Überwachung der Talspiegel von Tacrolimus geboten. Bei oraler Behandlung soll die Bestimmung der Talspiegel ca. 12 Stunden nach Verabreichung des Präparates, unmittelbar vor der nächsten Gabe, erfolgen. Die Häufigkeit der Blutspiegelbestimmungen richtet sich nach den klinischen Umständen. Da <Phantasiebezeichnung> ein Medikament mit einer langsamen Clearance aufweist, können Veränderungen der Blutspiegel erst mehrere Tage nach Anpassung der Dosierung in Erscheinung treten. In der ersten Zeit nach der Transplantation sind die Talspiegel etwa zweimal wöchentlich zu kontrollieren. Im Verlaufe der Erhaltungstherapie ist eine regelmäßige Bestimmung zu empfehlen. Die Blutspiegel von Tacrolimus sind auch nach Dosisanpassungen, Veränderungen der immunsuppressiven Medikation oder nach gleichzeitiger Verabreichung von Substanzen zu überwachen, welche die Vollblutkonzentrationen von Tacrolimus verändern können (siehe Abschnitt 4.5).

Die Angaben in klinischen Studien lassen darauf schließen, dass eine erfolgreiche Behandlung in den meisten Fällen möglich ist, wenn die Blutspiegel 20 ng/ml nicht überschreiten. Bei der Beurteilung von Vollblutspiegeln ist die klinische Situation des Patienten in Rechnung zu stellen.

In der klinischen Praxis liegen die Konzentrationen 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. Generell wurden während der Erhaltungstherapie von Leber-, Nieren- und Herztransplantatempfängern Konzentrationen zwischen 5 und 15 ng/ml verwendet.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Tacrolimus oder andere Macrolide.

Überempfindlichkeit gegen einen der Hilfsstoffe.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In der ersten Phase nach der Transplantation sind folgende Parameter routinemäßig zu überwachen: Blutdruck, EKG, neurologischer Status, Sehvermögen, Blutzuckerspiegel (Nüchternwerte), Elektrolyte (insbesondere Kalium), Leber- und Nierenfunktion, hämatologische Parameter, Blutgerinnung und Plasmaproteine. Bei klinisch bedeutsamen Veränderungen ist eine Anpassung der immunsuppressiven Medikation zu erwägen.

Wegen möglicher Wechselwirkungen, die zu einer Herabsetzung der Tacrolimuspiegel im Blut und einer Abschwächung der klinischen Wirkung von Tacrolimus führen können, ist die Einnahme pflanzlicher Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, oder anderer Pflanzenheilmittel während einer Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> zu vermeiden (siehe 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

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.

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 Abschnitt 4.2 und 4.5).

In seltenen Fällen war eine als Kardiomyopathie bezeichnete Kammer- oder Septumhypertrophie zu beobachten. Diese Störung war in den meisten Fällen reversibel und trat hauptsächlich bei Kindern in Erscheinung, deren Tacrolimustatspiegel im Vollblut 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, besonders kleinere Kinder und Patienten unter einer massiven Immunsuppression z. B. mittels Echokardiogramm oder EKG vor und nach der Transplantation zu überwachen (z. B. nach 3 Monaten und nach 9 - 12 Monaten). Bei Entstehung von Anomalien kommt eine Herabsetzung der <Phantasiebezeichnung>-Dosis oder eine Umstellung auf ein anderes Immunsuppressivum in Betracht. Tacrolimus kann die QT-Zeit verlängern. Zur Zeit liegt kein eindeutiger Nachweis dafür vor, dass Tacrolimus Torsades de pointes hervorruft. Bei Patienten mit einem kongenitalen Long QT Syndrome oder mit Verdacht auf diese Anomalie ist Vorsicht geboten.

Unter <Phantasiebezeichnung> wurde über EBV-verwandte lymphoproliferative Erkrankungen berichtet. Auf <Phantasiebezeichnung> umgestellte Patienten sollten nicht gleichzeitig Antilymphozyten erhalten. Es wurde berichtet, dass EBV-VCA-negative Kinder unter 2 Jahren ein erhöhtes Risiko in Bezug auf die Entstehung einer lymphoproliferativen Erkrankung aufweisen. Diese Patientengruppe sollte daher vor Aufnahme einer Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> einer EBV-VCA-Serologie unterzogen werden. Während der Behandlung empfiehlt sich eine sorgfältige Überwachung mit EBV-PCR. Die EBV-PCR-Werte können monatelang positiv sein, sind jedoch alleine noch kein Hinweis auf das Vorliegen einer lymphoproliferativen Erkrankung oder eines Lymphoms.

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

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

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. Es empfiehlt sich daher, die Tacrolimus-Blutspiegel bei gleichzeitiger Verabreichung von Substanzen, die den CYP3A-Stoffwechsel verändern

können, zu überwachen und die Tacrolimus-Dosis zur Aufrechterhaltung gleichmäßiger Konzentrationen entsprechend einzustellen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Stoffwechsellinhibitoren

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

Eine stark ausgeprägte Wechselwirkung wurde mit Antimykotika wie Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol und Voriconazol sowie mit dem Macrolid-Antibiotikum Erythromycin und HIV-Proteasehemmern (z. B. Ritonavir) beobachtet. Bei gleichzeitiger Verwendung solcher Substanzen muss die Tacrolimus-Dosis in nahezu allen Fällen herabgesetzt werden.

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

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 ist daher zu vermeiden.

Stoffwechsellinduktoren

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

Eine stark ausgeprägte Wechselwirkung wurde mit Rifampicin, Phenytoin oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) festgestellt. Hier sind in fast allen Fällen höhere Tacrolimus-Dosen erforderlich. Auch mit Phenobarbital wurden klinisch bedeutsame Wechselwirkungen beobachtet.

Unter Erhaltungsdosen von Kortikosteroiden war eine Herabsetzung der Tacrolimus-Blutspiegel zu ~~Herabsetzung~~ **Herabsetzung** Prednisolon oder Methylprednisolon, wie es bei akuten Abstoßungsreaktionen eingesetzt wird, kann die Konzentration von Tacrolimus im Blut erhöhen oder senken.

Carbamazepin, Metamizol und Isoniazid können die Tacrolimuskonzentrationen im Blut herabsetzen.

Wirkung von Tacrolimus auf den Stoffwechsel anderer Arzneimittel

Tacrolimus ist als CYP3A4-Hemmer bekannt. Die gleichzeitige Anwendung von Tacrolimus mit Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, kann 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 Verabreichung von Ciclosporin und Tacrolimus nicht empfohlen. Bei Patienten, die Tacrolimus im Anschluss an eine Ciclosporin-Behandlung erhalten, ist ebenfalls Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

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

Da Tacrolimus die Clearance von Steroid-Kontrazeptiva herabsetzt und damit eine stärkere Hormonbelastung verursacht, 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 von Tierversuchen lassen darauf schließen, dass Tacrolimus die Clearance von Pentobarbital und Antipyrin verringern und die Halbwertszeit dieser Substanzen verlängern kann.

Andere Wechselwirkungen die zu klinisch ungünstigen Effekten führen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tacrolimus und anderer Arzneimittel mit nephrotoxischen oder neurotoxischen Wirkungen können diese Effekte verstärkt werden (z. B. Aminoglykoside, Gyrasehemmer, Vancomycin, Cotrimoxazol, nichtsteroidale Antiphlogistika, Ganciclovir oder ~~Amelvor~~ **Amelvor**). 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.

Die Wirksamkeit von Impfungen kann durch Immunsuppressiva beeinträchtigt werden. Eine während der Behandlung mit Tacrolimus durchgeführte Impfung kann sich als weniger wirksam erweisen. Lebendimpfstoffe sollen nicht gegeben werden.

Anmerkungen zur Proteinbindung

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die Ergebnisse von Untersuchungen am Menschen lassen erkennen, dass Tacrolimus die Plazentaschranke durchquert. Die Resultate einer geringen Zahl von Untersuchungen an Transplantationspatienten liefern keinen Hinweis darauf, dass unter Tacrolimus im Vergleich zu anderen Immunsuppressiva ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen auf den Verlauf und das Ergebnis der Schwangerschaft besteht. Bisher sind keine anderen einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar. Da eine solche Therapie unerlässlich ist, kommt die Verabreichung von Tacrolimus an Schwangere in Betracht, wenn keine sicherere Alternative zur Verfügung steht und wenn das potenzielle Risiko für den Fötus durch den wahrgenommenen Nutzen einer solchen Behandlung gerechtfertigt ist. Bei Belastung *in utero* empfiehlt sich eine Überwachung des Neugeborenen auf eventuelle schädliche Wirkungen von Tacrolimus (insbesondere hinsichtlich seiner Wirkung auf die Nieren). Es besteht das Risiko einer Frühgeburt (< Woche 37) und einer Hyperkaliämie des Neugeborenen, die allerdings spontan wieder zum Verschwinden kommt. Bei Ratte und Kaninchen verursachte Tacrolimus in Dosen, die auf das Muttertier toxisch wirken, eine embryofetale Toxizität (siehe Abschnitt 5.3). Bei der Ratte beeinträchtigte die Substanz die männliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

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

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

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

4.8 Nebenwirkungen

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

Viele der nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen sind reversibel und/oder sprechen auf eine Herabsetzung der Dosis an. Bei einer oralen Behandlung dürfte die Häufigkeit von Nebenwirkungen geringer sein als bei intravenöser Verabreichung. Nachfolgend werden die Nebenwirkungen von <Phantasiebezeichnung> nach ihrer Häufigkeit in absteigender Reihenfolge aufgeführt: sehr häufig (> 1/10), häufig (> 1/100, < 1/10), gelegentlich (> 1/1000, < 1/100), selten (> 1/10000, < 1/1000), sehr selten (< 1/10000, einschließlich vereinzelte Fälle).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

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

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen

Bei Patienten, welche mit Immunsuppressiva behandelt werden, erhöht sich das Risiko einer Tumorentwicklung. Es wurde über gutartige oder bösartige Neoplasmen einschließlich EBV-verwandte lymphoproliferative Erkrankungen und Hauttumoren unter Einnahme von Tacrolimus berichtet.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Anämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Leukozytose, abnorme Erythrozytenwerte
Gelegentlich: Blutgerinnungsstörungen, abnorme Gerinnungs- und Blutungswerte, Pancytopenie, Neutropenie
Selten: Thrombotische thrombozytopenische Purpura, Hypoprothrombinämie

Erkrankungen des Immunsystems

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

Endokrine Erkrankungen

Selten: Hirsutismus

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Hyperglykämische Zustände, Diabetes mellitus, Hyperkaliämie
Häufig: Hypomagnesiämie, Hypophosphatämie, Hypokaliämie, Hypokalzämie, Hyponatriämie, Flüssigkeitsüberbelastung, Hyperurikämie, Appetitverminderung, Anorexie, 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, Affektstörungen, Alpträume, Halluzinationen, Geisteskrankheiten
Gelegentlich: Psychotische Störung

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Tremor, Kopfschmerzen
Häufig: Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen, Parästhesien und Dysästhesien, Periphere Neuropathien, Schwindelgefühl, Schreibstörung, Störungen des Nervensystems
Gelegentlich: Koma, Blutungen im Zentralnervensystem und Apoplexie, Paralyse und Parese, Enzephalopathie, Sprachstörungen, Amnesie
Selten: Erhöhter Tonus
Sehr selten: Myasthenie

Augenerkrankungen

Häufig: Verschwommenes Sehen, Photophobie, Augenerkrankungen
Gelegentlich: Katarakt
Selten: Blindheit

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Tinnitus
Gelegentlich: Hörschwäche
Selten: Neurosensorische Taubheit
Sehr selten: Eingeschränktes Hörvermögen

Herzerkrankungen

Häufig: Ischämische Störungen der Herzkranzgefäße, Tachykardie
Gelegentlich: Kammerarrhythmie und Herzstillstand, Herzinsuffizienz, Myokardiopathie, Kammerhypertrophie, supraventrikuläre Arrhythmien, Palpitatio, Anomalien im EKG, abnorme Herz- und Pulsfrequenz

Selten: Perikarderguss
Sehr selten: Anomalien im Echokardiogramm

Gefäßerkrankungen

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

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Häufig: Dyspnoe, Erkrankungen des Lungenparenchyms, Pleuraerguss, Pharyngitis, Husten, Nasenhöhlenverlegung, Entzündung der Nasenschleimhaut
Gelegentlich: Ateminsuffizienz, Erkrankungen der Atemwege, Asthma
Selten: Akutes Atemnotsyndrom

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Durchfall, Übelkeit
Häufig: Gastrointestinaler Entzündungszustand, Magen-Darm-Geschwür und Perforation, Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt, Stomatitis und Ulzeration, Aszites, Erbrechen, Schmerzen im Magen-Darm-Bereich und Abdomen, dyspeptische Zeichen und Symptome, Obstipation, Flatulenz, Blähungen und Aufgeblätheit, lockerer Stuhl, Zeichen und Symptome im Magen-Darm-
Gelegentlich: **Besichtigung** paralyticus, Peritonitis, akute und chronische Pankreatitis, erhöhte Blut- amylasewerte, gastroösophagealer Reflux, beeinträchtigte Magenentleerung
Selten: Subileus, Pankreaspseudozyste

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Anomalien von Leberenzymen und Leberfunktion, Cholestase und Ikterus, Leberzellschaden und Hepatitis, Cholangitis
Selten: Thrombose der Leberarterie, mit Venenverschluss einhergehende Lebererkrankung
Sehr selten: Leberinsuffizienz, Gallengangstenose

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Gliederschmerzen, Rückenschmerzen
Gelegentlich: Gelenkerkrankungen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Dysmenorrhö und Uterusblutungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig:	Asthenische Zustände, fieberhafte Störungen, Ödem, Schmerzen und Beschwerden, erhöhte Blutspiegel der alkalischen Phosphatase, Gewichtszunahme, gestörtes Empfinden der Körpertemperatur
Gelegentlich:	Multiples Organversagen, grippeartige Erkrankung, Temperaturunverträglichkeit, Druckgefühl in der Brust, Zitterigkeit, Krankheitsgefühl, erhöhte Laktatdehydrogenasekonzentrationen im Blut, Ödem
Selten:	Ödem , Stenose, Beklemmung in der Brust, beeinträchtigte Beweglichkeit, Ulkus
Sehr selten:	Zunahme des Fettgewebes

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Häufig: Primäre Funktionsstörung des Transplantats

4.9 Überdosierung

Bisher liegen nur wenige Erfahrungen mit Überdosierung vor. Es wurde über mehrere Fälle berichtet, in denen das Präparat versehentlich in zu hohen Dosen eingenommen wurde. Dabei wurden unter anderem folgende Symptome beobachtet: Tremor, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Infektionen, Urtikaria, Lethargie, Anstieg des Blutharnstickstoffs, erhöhte Serumkreatinin- und Alaninaminotransferasespiegel.

Ein spezifisches Antidot zu <Phantasiebezeichnung> 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. Hingegen 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: Macrolid-Immunsuppressivum; ATC-Code: L04A A05

Wirkungsmechanismus 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 der Transduktionsbahnen der T-Zellen-Signale 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.

Tacrolimushemmt 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

<Phantasiebezeichnung> 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. Im Großen und Ganzen entsprach das Sicherheitsprofil von Tacrolimus in diesen veröffentlichten Studien den Beobachtungen in den großen Studien, in denen die Substanz bei Leber-, Nieren- und Herztransplantatempfängern zur Basisimmunsuppression verwendet

Leber-, Nieren- und Herztransplantatempfängern zur Basisimmunsuppression verwendet wurde. Über die Wirksamkeit dieser Behandlung in den größten Studien wird im folgenden berichtet.

Lungentransplantation

In einer Zwischenanalyse über eine kürzlich durchgeführte, multizentrische Studie wird 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/die als Dauertropf verabreicht. Orales Tacrolimus wurde in Dosen von 0,05 - 0,3 mg/kg/die 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 (Bronchiolitis obliterans-Syndrom) trat im ersten Jahr nach der Transplantation unter Tacrolimus nicht so häufig auf (2,86 % vs. 8,57 %). Die Überlebensrate nach einem Jahr betrug 80,8 % in der Tacrolimus-Gruppe und 83 % bei den mit Ciclosporin behandelten Patienten (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/die als Dauertropf verabreicht. Orales Tacrolimus wurde in Dosen von 0,15 mg/kg/die 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 %. Akute Abstoßungsreaktionen pro 100 Patiententage waren zahlenmäßig in der Tacrolimus-Gruppe seltener 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).

weiteren, in 2 Kliniken durchgeführten randomisierten Studie erhielten 26 Patienten Tacrolimus und 24 Ciclosporin. Tacrolimus wurde zu Behandlungsbeginn in einer Dosierung von 0,05 mg/kg/die als Dauertropf verabreicht. Orales Tacrolimus wurde in Dosen von 0,1 - 0,3 mg/kg/die 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 %) in der Tacrolimus-Gruppe größer (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001; 20:511).

In allen 3 Studien waren vergleichbare Überlebensraten zu verzeichnen. Die Häufigkeit akuter Abstoßungsreaktionen war in allen 3 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 durchgeföhrt, die sich gleichzeitig einer Pankreas- und Nierentransplantation unterzogen. Nach einem randomisierten Verfahren erhielten 103 Patienten Tacrolimus und 102 Ciclosporin. Die orale Initialdosis (per Protokoll) von Tacrolimus betrug 0,2 mg/kg/die und wurde zum Erreichen der angestrebten Talspiegel am 5. Tag nach der Transplantation (8 - 15 ng/ml) und nach 6 Monaten (5 - 10 ng/ml) entsprechend eingestellt. Unter Tacrolimus war nach 1 Jahr eine signifikant höhere Pankreasüberlebensrate zu verzeichnen als unter Ciclosporin (91,3 % vs. 74,5 %, $p < 0,0005$). Die Überlebensrate des Nierentransplantats war in beiden Gruppen etwa gleich. 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 zeigen bei 155 Patienten (65 Darmtransplantationen, 75 Transplantationen von Leber und Darm und 25 multiviszeralen Transplantationen) unter Tacrolimus und Prednison folgende Überlebensraten: 75 % nach 1 Jahr, 54 % nach 5 Jahren und 42 % nach 10 Jahren. In den ersten Jahren wurde orales Tacrolimus zu Behandlungsbeginn in einer Initialdosis von 0,3 mg/kg/die 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 Verfahren zugeschrieben: z. B. Methoden zur Früherkennung von EBV- und CMV-Infektionen, Knochenmarkvergrößerung, zusätzliche Gabe des

Interleukin-2-Antagonisten Daclizumab, niedrigere Anfangsdosen von Tacrolimus, die zu Talspiegeln zwischen 10 und 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 <Phantasiebezeichnung> Kapseln werden innerhalb von ca. 1 - 3 Stunden maximale Blutspiegel (C_{max}) erreicht. In manchen Fällen wird Tacrolimus anscheinend über einen längeren Zeitraum kontinuierlich resorbiert, so dass ein relativ flaches Resorptionsprofil entsteht. Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Tacrolimus liegt in der Größenordnung von 20 % - 25 %.

Bei Lebertransplantatempfängern kam es nach oraler Verabreichung von 0,30 mg/kg/die bei den meisten Patienten innerhalb von 3 Tagen zu Steady-state-Konzentrationen von

~~Phantasiebezeichnung~~ konnte nachgewiesen werden, dass äquivalente Dosen von <Phantasiebezeichnung> 0,5 mg, <Phantasiebezeichnung> 1 mg und <Phantasiebezeichnung> 5 mg Hartkapseln bioäquivalent sind.

Geschwindigkeit und Umfang der Resorption von Tacrolimus erreichen im Nüchternzustand die höchsten Werte. In Anwesenheit von Nahrung werden diese beiden Parameter verringert. Dieser Effekt kommt im Anschluss an eine Mahlzeit mit hohem Fettgehalt am stärksten zur Geltung. Nach einer Mahlzeit mit hohem Kohlenhydratgehalt ist er hingegen weniger stark ausgeprägt.

Bei stabilen Lebertransplantatempfängern verringerte sich die Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem <Phantasiebezeichnung> im Anschluss an eine Mahlzeit mit mittelgradigem Fettgehalt (34 % Kalorien). Dabei kam es im Vollblut zu einer Herabsetzung von AUC (27 %) und C_{max} (50 %) sowie zu einer Erhöhung von t_{max} (173 %).

Bei stabilen Nierentransplantatempfängern, die <Phantasiebezeichnung> unmittelbar nach einem normalen mitteleuropäischen Frühstück erhielten, trat die Wirkung auf die orale Bioverfügbarkeit weniger stark in Erscheinung. Demgegenüber waren im Vollblut eine Herabsetzung der AUC (2 - 12 %) und C_{max} (15 - 38 %) sowie eine Erhöhung von t_{max} (38 - 80 %) zu verzeichnen.

Der Gallefluss hat keinen Einfluss auf die Resorption von <Phantasiebezeichnung>.

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-Phasenmodell beschrieben werden. Im systemischen Kreislauf wird Tacrolimus in hohem Maße an die Erythrozyten gebunden, so dass 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 bei gesunden Probanden ca. 1300 l. Das auf der Grundlage von Vollblutkonzentrationen berechnete Verteilungsvolumen beträgt im Durchschnitt 47,6 l.

Tacrolimus ist eine durch eine niedrige Clearance gekennzeichnete Substanz. Die durchschnittliche Gesamtkörper-Clearance, die über Vollblutkonzentrationen ermittelt wurde, beträgt bei gesunden Probanden 2,25 l/h. Bei erwachsenen Leber-, Nieren- und Herztransplantationspatienten wurden Clearance-Werte von 4,1, 6,7 bzw. 3,9 l/h ermittelt. Bei Lebertransplantationspatienten im Kindesalter ist die Gesamtkörper-Clearance etwa doppelt so hoch als bei erwachsenen

Lebertransplantatempfängern. Faktoren wie ein niedriger Hämatokritwert und geringe Proteinkonzentrationen, die zu einer Zunahme ungebundener Fraktionen 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 aufzuweisen. 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

tionspatienten. Die kürzere Halbwertszeit bei Transplantatempfängern ist zum Teil auf eine höhere Clearance-Rate zurückzuführen.

Metabolisierung und Biotransformation

Tacrolimus wird in der Leber weitgehend metabolisiert, hauptsächlich durch das Cytochrom P450-3A4. Ferner unterliegt die Substanz 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 überhaupt keine Immunsuppression. Im systemischen Kreislauf liegt nur einer der inaktiven Metabolite in geringen Konzentrationen vor. Demnach leisten die Metabolite keinen Beitrag zur pharmakologischen Wirkung von Tacrolimus.

Ausscheidung

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei der Ratte und beim Pavian konnte in Toxizitätsstudien nachgewiesen werden, dass Nieren und Pankreas die wichtigsten toxikologischen Zielorgane von Tacrolimus sind. Bei der Ratte verursachte Tacrolimus toxische Wirkungen auf das Nervensystem und die Augen. Beim Kaninchen kam es nach intravenöser Verabreichung der Substanz zu reversiblen kardiotoxischen Erscheinungen.

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

Bei der Ratte beeinträchtigte Tacrolimus die Fertilität männlicher Tiere (Anzahl und Motilität des Sperma).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

[ist national auszufüllen]

6.2 Inkompatibilitäten

[ist national auszufüllen]

6.3 Dauer der Haltbarkeit

[ist national auszufüllen]

6.4 Besondere Lagerungshinweise

[ist national auszufüllen]

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

[ist national auszufüllen]

6.6 Besondere Entsorgungsmaßnahmen

[ist national auszufüllen]

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prograf und entsprechende Bezeichnungen (siehe Anhang I) 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

[ist national auszufüllen]

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

[ist national auszufüllen]

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, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> 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 <Phantasiebezeichnung> 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. <Phantasiebezeichnung> kann intravenös oder oral verabreicht werden. In der Regel beginnt man mit einer oralen Behandlung. Erforderlichenfalls kann der Kapselinhalt in Wasser suspendiert und über eine Magensonde zugeführt werden.

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

Art der Anwendung

Das Konzentrat darf erst nach Verdünnung mit einem geeigneten Träger als intravenöse Infusion verwendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

Dauer der Anwendung

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

Dosierungsempfehlungen – Lebertransplantation

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Erwachsene

Die orale Behandlung sollte mit einer Initialdosis von 0,10 - 0,20 mg/kg/die (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, z. B. morgens und abends) erfolgen. Die Einnahme der Kapseln sollte ca. 12 Stunden nach Abschluss der Operation beginnen.

Falls jedoch der klinische Zustand des Patienten keine Einnahme der Kapseln erlaubt, muss <Phantasiebezeichnung> intravenös in Form einer 24-Stunden-Dauerinfusion in Dosen von 0,01 - 0,05 mg/kg/Tag gegeben werden.

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Kinder

Als orale Initialdosis sind 0,30 mg/kg/Tag (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, z. B. morgens und abends) zu verabreichen. Falls jedoch der klinische Zustand des Patienten keine Einnahme der Kapseln erlaubt, muss <Phantasiebezeichnung> 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 Dosierung von <Phantasiebezeichnung> wird nach der Transplantation normalerweise reduziert. In manchen Fällen können gleichzeitig verabreichte immunsuppressive Medikamente abgesetzt werden, so dass der Patient <Phantasiebezeichnung> 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 Beherrschung von Abstoßungsreaktionen wurden bereits höhere <Phantasiebezeichnung>-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 <Phantasiebezeichnung>-Dosis gegebenenfalls herabgesetzt werden.

Nach einer Umstellung auf <Phantasiebezeichnung> muss die Behandlung mit der für die Basisimmunsuppression empfohlenen oralen Initialdosis beginnen.

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

Dosierungsempfehlungen – Nierentransplantation

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Erwachsene

Als orale Initialdosis sind 0,20 - 0,30 mg/kg/die (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, z. B. morgens und abends) zu verabreichen. Die orale Therapie sollte in den ersten 24 Stunden nach der Transplantation beginnen.

Falls der klinische Zustand des Patienten keine Einnahme der Kapseln erlaubt, muss <Phantasiebezeichnung> intravenös in Form einer 24-Stunden-Dauerinfusion in Dosen von 0,05 - 0,10 mg/kg/die gegeben werden.

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Kinder

Als orale Initialdosis sind 0,30 mg/kg/die (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, z. B. morgens und abends) zu verabreichen. Falls der klinische Zustand des Patienten keine Einnahme der Kapseln erlaubt, muss <Phantasiebezeichnung> intravenös in Form einer 24-Stunden-Dauerinfusion in einer Initialdosis von 0,075 - 0,100 mg/kg/die gegeben werden.

Dosisanpassung nach der Transplantation bei Erwachsenen und Kindern

Die Dosierung von <Phantasiebezeichnung> wird nach der Transplantation normalerweise reduziert. In manchen Fällen können gleichzeitig verabreichte immunsuppressive Medikamente abgesetzt werden, so dass der Patient <Phantasiebezeichnung> 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 Beherrschung von Abstoßungsreaktionen wurden bereits höhere <Phantasiebezeichnung>-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 <Phantasiebezeichnung>-Dosis gegebenenfalls herabgesetzt werden.

Nach einer Umstellung auf <Phantasiebezeichnung> muss die Behandlung mit der für die Basisimmunsuppression empfohlenen oralen Initialdosis beginnen.

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

Dosierungsempfehlungen – Herztransplantation

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Erwachsene

<Phantasiebezeichnung> kann in Verbindung mit Antikörperinduktion (ermöglicht einen späteren Beginn der Behandlung mit <Phantasiebezeichnung>) oder alternative bei klinisch stabilen Patienten ohne Antikörperinduktion verwendet werden.

Nach Antikörperinduktion ist die orale Therapie mit 0,075 mg/kg/die (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, z. B. morgens und abends) einzuleiten. Die orale Therapie sollte innerhalb von 5 Tagen nach der Transplantation beginnen, wenn sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat. Falls der klinische Zustand des Patienten keine Einnahme der Kapseln erlaubt, muss <Phantasiebezeichnung> intravenös in Form einer 24-Stunden-Dauerinfusion in Dosen von 0,01 - 0,02 mg/kg/die gegeben werden.

Veröffentlichten Daten zufolge wurde die orale Therapie mit <Phantasiebezeichnung> innerhalb von 12 Stunden nach der Transplantation aufgenommen. Dieses alternative Verfahren kam nur bei Patienten ohne Organversagen (z. B. ohne eingeschränkte Nierenfunktion) zur Anwendung. In solchen Fällen wurde die orale Anfangsdosis von 2 - 4 mg/die in Verbindung mit Mycophenolatmofetil und Kortikosteroiden oder mit Sirolimus und Kortikosteroiden gegeben.

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Kinder

Bei Herztransplantationen im Kindesalter wurde <Phantasiebezeichnung> mit und ohne Antikörperinduktion eingesetzt. Bei Patienten ohne Antikörperinduktion, die <Phantasiebezeichnung> zunächst intravenös erhalten, ist das Präparat in Initialdosen von 0,03 - 0,05 mg/kg/die als 24-Stunden-Dauerinfusion zu verabreichen. Dabei sollen Vollblutkonzentrationen von Tacrolimus zwischen 15 und 25 ng/ml erreicht werden. Die Umstellung auf eine orale Therapie sollte erfolgen, sobald die klinischen Umstände dies erlauben. Die orale Therapie ist 8 bis 12 Stunden nach dem Absetzen der intravenösen Infusion mit 0,30 mg/kg/die aufzunehmen.

Im Anschluss an eine Antikörperinduktion und bei oraler Anfangsbehandlung mit <Phantasiebezeichnung> empfiehlt sich eine Dosierung von 0,10 - 0,30 mg/kg/die (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, z. B. morgens und abends).

Dosisanpassung nach der Transplantation bei Erwachsenen und Kindern

Die Dosierung von <Phantasiebezeichnung> wird nach der Transplantation normalerweise reduziert. 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 Beherrschung von Abstoßungsreaktionen wurden bereits höhere <Phantasiebezeichnung>-Dosen, eine zusätzliche Kortikosteroidtherapie und kurzfristige Gaben monoklonaler/polyklonaler Antikörper eingesetzt.

Bei erwachsenen Patienten, die auf <Phantasiebezeichnung> umgestellt wurden, ist die orale Initialdosis von 0,15 mg/kg/die in zwei getrennten Gaben (z. B. morgens und abends) zu verabreichen. Bei Kindern, die auf <Phantasiebezeichnung> umgestellt wurden, sollen 0,20 - 0,30 mg/kg/die in zwei getrennten Gaben (z. B. morgens und abends) als orale Initialdosis verabreicht werden.

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

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 die orale <Phantasiebezeichnung>-Therapie mit 0,10 - 0,15 mg/kg/die aufgenommen. Nach Pankreastransplantationen wurden 0,2 mg/kg/die und nach Darmtransplantationen 0,3 mg/kg/die als orale Initialdosis gegeben.

Dosisanpassungen in speziellen Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

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.

Patienten im Kindesalter

In der Regel werden bei Kindern vergleichbare Blutspiegel erst nach Gabe von 1 ½- bis 2mal höherer Dosen erreicht.

Ältere Patienten

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

Umstellung von Ciclosporin auf <Phantasiebezeichnung>

Bei der Umstellung von Ciclosporin auf <Phantasiebezeichnung> ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5). Die Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> darf erst nach Prüfung der Ciclosporin-Blutspiegel und der klinischen Situation des Patienten aufgenommen werden. Solange hohe Ciclosporinspiegel vorliegen, darf <Phantasiebezeichnung> nicht verabreicht werden. In der Praxis wurde die Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> 12 bis 24 Stunden nach dem Absetzen von Ciclosporin begonnen. Wegen einer möglichen Beeinträchtigung der Ciclosporinclearance sind die Ciclosporinspiegel im Blut auch nach der Umstellung auf <Phantasiebezeichnung> zu überwachen.

Empfehlungen zu den angestrebten Talkonzentrationen im Vollblut

Die Dosierung 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 können 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 klinischen Praxis werden Vollblutkonzentrationen heute mit Immunassay-Methoden überwacht.

Nach der Transplantation ist eine Überwachung der Talspiegel von Tacrolimus geboten. Bei oraler Behandlung soll die Bestimmung der Talspiegel ca. 12 Stunden nach Verabreichung des Präparates, unmittelbar vor der nächsten Gabe, erfolgen. Die Häufigkeit der Blutspiegelbestimmungen richtet sich nach den klinischen Umständen. Da <Phantasiebezeichnung> ein Medikament mit einer langsamen Clearance aufweist, können Veränderungen der Blutspiegel erst mehrere Tage nach Anpassung der Dosierung in Erscheinung treten. In der ersten Zeit nach der Transplantation sind die Talspiegel etwa zweimal wöchentlich zu kontrollieren. Im Verlaufe der Erhaltungstherapie ist eine regelmäßige Bestimmung zu empfehlen. Die Bluttalspiegel von Tacrolimus sind auch nach Dosisanpassungen, Veränderungen der immunsuppressiven Medikation oder nach gleichzeitiger Verabreichung von Substanzen zu überwachen, welche die Vollblutkonzentrationen von Tacrolimus verändern können (siehe Abschnitt 4.5).

Die Angaben in klinischen Studien lassen darauf schließen, dass eine erfolgreiche Behandlung in den meisten Fällen möglich ist, wenn die Blutspiegel 20 ng/ml nicht überschreiten. Bei der Beurteilung von Vollblutspiegeln ist die klinische Situation des Patienten in Rechnung zu stellen.

In der klinischen Praxis liegen die Konzentrationen 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. Generell wurden während der Erhaltungstherapie von Leber-, Nieren- und Herztransplantatempfängern Konzentrationen zwischen 5 und 15 ng/ml verwendet.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Tacrolimus oder andere Macrolide.

Überempfindlichkeit gegen einen der Hilfsstoffe [*ist national umzusetzen*], insbesondere gegen Poly(oxyethylen)-60-rizinusöl oder strukturell verwandte Verbindungen.>

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In der ersten Phase nach der Transplantation sind folgende Parameter routinemäßig zu überwachen: Blutdruck, EKG, neurologischer Status, Sehvermögen, Blutzuckerspiegel (Nüchternwerte), Elektrolyte (insbesondere Kalium), Leber- und Nierenfunktion, hämatologische Parameter, Blutgerinnung und Plasmaproteine. Bei klinisch bedeutsamen Veränderungen ist eine Anpassung der

Plasmaproteine. Bei klinisch bedeutsamen Veränderungen ist eine Anpassung der immunsuppressiven Medikation zu erwägen.

Wegen möglicher Wechselwirkungen, die zu einer Herabsetzung der Tacrolimusspiegel im Blut und einer Abschwächung der klinischen Wirkung von Tacrolimus führen können, ist die Einnahme pflanzlicher Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, oder anderer Pflanzenheilmittel während einer Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> zu vermeiden (siehe 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

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.

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 Abschnitt 4.2 und 4.5).

In seltenen Fällen war eine als Kardiomyopathie bezeichnete Kammer- oder Septumhypertrophie zu beobachten. Diese Störung war in den meisten Fällen reversibel und trat hauptsächlich bei Kindern in Erscheinung, deren Tacrolimustalspiegel im Vollblut 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, besonders kleinere Kinder und Patienten unter einer massiven Immunsuppression z. B. mittels Echokardiogramm oder EKG vor und nach der Transplantation zu überwachen (z. B. nach 3 Monaten und nach 9 - 12 Monaten). Bei Entstehung von Anomalien kommt eine Herabsetzung der <Phantasiebezeichnung>-Dosis oder eine Umstellung auf ein anderes Immunsuppressivum in Betracht. Tacrolimus kann die QT-Zeit verlängern. Zur Zeit liegt kein eindeutiger Nachweis dafür vor, dass Tacrolimus Torsades de pointes hervorruft. Bei Patienten mit einem kongenitalen Long QT Syndrome oder mit Verdacht auf diese Anomalie ist Vorsicht geboten.

Unter <Phantasiebezeichnung> wurde über EBV-verwandte lymphoproliferative Erkrankungen berichtet. Auf <Phantasiebezeichnung> umgestellte Patienten sollten nicht gleichzeitig Antilymphozyten erhalten. Es wurde berichtet, dass EBV-VCA-negative Kinder unter 2 Jahren ein erhöhtes Risiko in Bezug auf die Entstehung einer lymphoproliferativen Erkrankung aufweisen. Diese Patientengruppe sollte daher vor Aufnahme einer Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> einer EBV-VCA-Serologie unterzogen werden. Während der Behandlung empfiehlt sich eine sorgfältige Überwachung mit EBV-PCR. Die EBV-PCR-Werte können monatelang positiv sein, sind jedoch alleine noch kein Hinweis auf das Vorliegen einer lymphoproliferativen Erkrankung oder eines Lymphoms.

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

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

Bei versehentlicher arterieller oder perivasaler Verabreichung kann das rekonstituierte <Phantasiebezeichnung> 5 mg/ml Infusionslösungskonzentrat an der Injektionsstelle

~~Reizerscheinungen auslösen.~~

<Phantasiebezeichnung> 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Poly(oxyethylen)-60-rizinusöl, das anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen soll. Bei Patienten, die vorher intravenöse Injektionen oder Infusionen von Präparaten mit Poly(oxyethylen)-rizinusöl-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 <Phantasiebezeichnung> 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung oder durch vorausgehende Verabreichung eines Antihistaminikums verringern.

Der Alkoholgehalt (638 mg/ml) von <Phantasiebezeichnung> 5 mg/ml Infusionslösungskonzentrat ist zu beachten.

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. Es empfiehlt sich daher, die Tacrolimus-Blutspiegel bei gleichzeitiger Verabreichung von Substanzen, die den CYP3A-Stoffwechsel verändern können, zu überwachen und die Tacrolimus-Dosis zur Aufrechterhaltung gleichmäßiger Konzentrationen entsprechend einzustellen (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Stoffwechsellinhibitoren

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

Eine stark ausgeprägte Wechselwirkung wurde mit Antimykotika wie Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol und Voriconazol sowie mit dem Macrolid-Antibiotikum Erythromycin und HIV-Proteasehemmern (z. B. Ritonavir) beobachtet. Bei gleichzeitiger Verwendung solcher Substanzen muss die Tacrolimus-Dosis in nahezu allen Fällen herabgesetzt werden.

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

In vitro konnte gezeigt werden, dass folgende Substanzen potentielle Hemmstoffe des Tacrolimus-Stoffwechsels sind: Bromocriptin, Kortison, Dapson, Ergotamin, Gestoden, Lidocain, Mephenytoin, Miconazol, Midazolam, Nilvadipin, Norethindron, Chinidin, Tamoxifen und (Triacetyl)oleandomycin. Es wurde berichtet, dass Grapefruitsaft den Tacrolimus-Blutspiegel erhöht und ist daher zu vermeiden.

Stoffwechselinduktoren

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

Eine stark ausgeprägte Wechselwirkung wurde mit Rifampicin, Phenytoin oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) festgestellt. Hier sind in fast allen Fällen höhere Tacrolimus-Dosen erforderlich. Auch mit Phenobarbital wurden klinisch bedeutsame Wechselwirkungen beobachtet. Unter Erhaltungsdosen von Kortikosteroiden war eine Herabsetzung der Tacrolimus-Blutspiegel zu beobachten. Eingesetzt wird, kann die Konzentration von Tacrolimus im Blut erhöhen oder senken.

Carbamazepin, Metamizol und Isoniazid können die Tacrolimuskonzentrationen im Blut herabsetzen.

Wirkung von Tacrolimus auf den Stoffwechsel anderer Arzneimittel

Tacrolimus ist als CYP3A4-Hemmer bekannt. Die gleichzeitige Anwendung von Tacrolimus mit Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, kann 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 Verabreichung von Ciclosporin und Tacrolimus nicht empfohlen. Bei Patienten, die Tacrolimus im Anschluss an eine Ciclosporin-Behandlung erhalten, ist ebenfalls Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

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

Da Tacrolimus die Clearance von Steroid-Kontrazeptiva herabsetzt und damit eine stärkere Hormonbelastung verursacht, 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 von Tierversuchen lassen darauf schließen, dass Tacrolimus die Clearance von Pentobarbital und Antipyrin verringern und die Halbwertszeit dieser Substanzen verlängern kann.

Andere Wechselwirkungen die zu klinisch ungünstigen Effekten führen

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

Die Wirksamkeit von Impfungen kann durch Immunsuppressiva beeinträchtigt werden. Eine während der Behandlung mit Tacrolimus durchgeführte Impfung kann sich als weniger wirksam erweisen. Lebendimpfstoffe sollen nicht gegeben werden.

Anmerkungen zur Proteinbindung

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die Ergebnisse von Untersuchungen am Menschen lassen erkennen, dass Tacrolimus die Plazentaschranke durchquert. Die Resultate einer geringen Zahl von Untersuchungen an Transplantationspatienten liefern keinen Hinweis darauf, dass unter Tacrolimus im Vergleich zu anderen Immunsuppressiva ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen auf den Verlauf und das Ergebnis der Schwangerschaft besteht. Bisher sind keine anderen einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar. Da eine solche Therapie unerlässlich ist, kommt die Verabreichung von Tacrolimus an Schwangere in Betracht, wenn keine sicherere Alternative zur Verfügung steht und wenn das potenzielle Risiko für den Fötus durch den wahrgenommenen Nutzen einer solchen Behandlung gerechtfertigt ist. Bei Belastung *in utero* empfiehlt sich eine Überwachung des Neugeborenen auf eventuelle schädliche Wirkungen von Tacrolimus (insbesondere hinsichtlich seiner Wirkung auf die Nieren). Es besteht das Risiko einer Frühgeburt (< Woche 37) und einer Hyperkaliämie des Neugeborenen, die allerdings spontan wieder zum Verschwinden kommt. Bei Ratte und Kaninchen verursachte Tacrolimus in Dosen, die auf das Muttertier toxisch wirken, eine embryofetale Toxizität (siehe Abschnitt 5.3). Bei der Ratte beeinträchtigte die Substanz die männliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

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

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Entfällt.

4.8 Nebenwirkungen

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

Viele der nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen sind reversibel und/oder sprechen auf eine Herabsetzung der Dosis an. Bei einer oralen Behandlung dürfte die Häufigkeit von Nebenwirkungen geringer sein als bei intravenöser Verabreichung. Nachfolgend werden die Nebenwirkungen von <Phantasiebezeichnung> nach ihrer Häufigkeit in absteigender Reihenfolge aufgeführt: sehr häufig (> 1/10), häufig (> 1/100, < 1/10), gelegentlich (> 1/1000, < 1/100), selten (> 1/10000, < 1/1000), sehr selten (< 1/10000, einschließlich vereinzelte Fälle).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

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

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen

Bei Patienten, welche mit Immunsuppressiva behandelt werden, erhöht sich das Risiko einer Tumorentwicklung. Es wurde über gutartige oder bösartige Neoplasmen einschließlich EBV-verwandte lymphoproliferative Erkrankungen und Hauttumoren unter Einnahme von Tacrolimus berichtet.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Anämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Leukozytose, abnorme Erythrozytenwerte
Gelegentlich: Blutgerinnungsstörungen, abnorme Gerinnungs- und Blutungswerte, Panzytopenie, Neutropenie
Selten: Thrombotische thrombozytopenische Purpura, Hypoprothrombinämie

Erkrankungen des Immunsystems

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

Endokrine Erkrankungen

Selten: Hirsutismus

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Hyperglykämische Zustände, Diabetes mellitus, Hyperkaliämie
Häufig: Hypomagnesiämie, Hypophosphatämie, Hypokaliämie, Hypokalzämie, Hyponatriämie, Flüssigkeitsüberbelastung, Hyperurikämie, Appetitverminderung, Anorexie, 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, Affektstörungen, Alpträume, Halluzinationen, Geisteskrankheiten
Gelegentlich: Psychotische Störung

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Tremor, Kopfschmerzen
Häufig: Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen, Parästhesien und Dysästhesien, Periphere Neuropathien, Schwindelgefühl, Schreibstörung, Störungen des Nervensystems
Gelegentlich: Koma, Blutungen im Zentralnervensystem und Apoplexie, Paralyse und Paresen, Enzephalopathie, Sprachstörungen, Amnesie
Selten: Erhöhter Tonus
Sehr selten: Myasthenie

Augenerkrankungen

Häufig: Verschwommenes Sehen, Photophobie, Augenerkrankungen
Gelegentlich: Katarakt
Selten: Blindheit

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Tinnitus
Gelegentlich: Hörschwäche
Selten: Neurosensorische Taubheit

Sehr selten: Eingeschränktes Hörvermögen

Herzerkrankungen

Häufig: Ischämische Störungen der Herzkranzgefäße, Tachykardie

Gelegentlich: Kammerarrhythmie und Herzstillstand, Herzinsuffizienz, Myokardiopathie, Kammerhypertrophie, supraventrikuläre Arrhythmien, Palpitatio, Anomalien im EKG, abnorme Herz- und Pulsfrequenz

Selten: Perikarderguss

Sehr selten: Anomalien im Echokardiogramm

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Hypertonie

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

Gelegentlich: Infarkt, tiefe Venenthrombose, Schock

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

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

Gelegentlich: Ateminsuffizienz, Erkrankungen der Atemwege, Asthma

Selten: Akutes Atemnotsyndrom

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Durchfall, Übelkeit

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

Gelegentlich: **Bensignaralyticus**, Peritonitis, akute und chronische Pankreatitis, erhöhte Blut-amylasewerte, gastroösophagealer Reflux, beeinträchtigte Magenentleerung

Selten: Subileus, Pankreaspseudozyste

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Anomalien von Leberenzymen und Leberfunktion, Cholestase und Ikterus, Leberzellschaden und Hepatitis, Cholangitis

Selten: Thrombose der Leberarterie, mit Venenverschluss einhergehende Lebererkrankung

Sehr selten: Leberinsuffizienz, Gallengangstenose

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Pruritus, Exanthem, Alopezie, Akne, starkes Schwitzen

Gelegentlich: Dermatitis, Photosensibilität

Selten: Epidermolysis acuta toxica (Lyell-Syndrom)

Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Gliederschmerzen, Rückenschmerzen

Gelegentlich: Gelenkerkrankungen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig: Nierenfunktionsstörung

Häufig: Niereninsuffizienz, akute Niereninsuffizienz, Oligurie, Tubulusnekrose, toxische Nephropathie, Veränderungen des Harns, Störungen von Harnblase und Harnröhre

Gelegentlich: Anurie, hämolytisch-urämisches Syndrom

Sehr selten: Nephropathie, hämorrhagische Blasenentzündung

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Dysmenorrhö und Uterusblutungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenische Zustände, fieberhafte Störungen, Ödem, Schmerzen und Beschwerden, erhöhte Blutspiegel der alkalischen Phosphatase, Gewichtszunahme, gestörtes Empfinden der Körpertemperatur

Gelegentlich: Multiples Organversagen, grippeartige Erkrankung, Temperaturunverträglichkeit, Druckgefühl in der Brust, Zitterigkeit, Krankheitsgefühl, erhöhte Laktatdehydrogenasekonzentrationen im Blut,

Selten: ~~Ödem, Sturz, Beklemmung~~ in der Brust, beeinträchtigte Beweglichkeit, Ulkus

Sehr selten: Zunahme des Fettgewebes

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Häufig: Primäre Funktionsstörung des Transplantats

4.9 Überdosierung

Bisher liegen nur wenige Erfahrungen mit Überdosierung vor. Es wurde über mehrere Fälle berichtet, in denen das Präparat versehentlich in zu hohen Dosen eingenommen wurde. Dabei wurden unter anderem folgende Symptome beobachtet: Tremor, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Infektionen, Urtikaria, Lethargie, Anstieg des Blutharnstickstoffs, erhöhte Serumkreatinin- und Alaninaminotransferasespiegel.

Ein spezifisches Antidot zu <Phantasiebezeichnung> 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. Hingegen 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: Macrolid-Immunsuppressivum; ATC-Code: L04A A05

Wirkungsmechanismus 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 und inhibiert Calcineurin. Dies führt zu einer calciumabhängigen Hemmung der Transduktionsbahnen der T-Zellen-Signale 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

<Phantasiebezeichnung> 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. Im Großen und Ganzen entsprach das Sicherheitsprofil von Tacrolimus in diesen veröffentlichten Studien den Beobachtungen in den großen Studien, in denen die Substanz bei Leber-, Nieren- und Herztransplantatempfängern zur Basisimmunsuppression verwendet wurde. Über die Wirksamkeit dieser Behandlung in den größten Studien wird im folgenden berichtet.

Lungentransplantation

In einer Zwischenanalyse über eine kürzlich durchgeführte, multizentrische Studie wird 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/die als Dauertropf verabreicht. Orales Tacrolimus wurde in Dosen von 0,05 - 0,3 mg/kg/die 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 (Bronchiolitis obliterans-Syndrom) trat im ersten Jahr nach der Transplantation unter Tacrolimus nicht so häufig auf (2,86 % vs. 8,57 %). Die Überlebensrate nach einem Jahr betrug 80,8 % in der Tacrolimus-Gruppe und 83 % bei den mit Ciclosporin behandelten Patienten (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/die als Dauertropf verabreicht. Orales Tacrolimus wurde in Dosen von 0,15 mg/kg/die 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 %. Akute Abstoßungsreaktionen pro 100 Patiententage waren zahlenmäßig in der Tacrolimus-Gruppe seltener 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 2 Kliniken durchgeführten randomisierten Studie erhielten 26 Patienten Tacrolimus und 24 Ciclosporin. Tacrolimus wurde zu Behandlungsbeginn in einer Dosierung von 0,05 mg/kg/die als Dauertropf verabreicht. Orales Tacrolimus wurde in Dosen von 0,1 - 0,3 mg/kg/die 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 %) in der Tacrolimus-Gruppe größer (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001; 20:511).

In allen 3 Studien waren vergleichbare Überlebensraten zu verzeichnen. Die Häufigkeit akuter Abstoßungsreaktionen war in allen 3 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. Nach einem randomisierten Verfahren erhielten 103 Patienten Tacrolimus und 102 Ciclosporin. Die orale Initialdosis (per Protokoll) von Tacrolimus betrug 0,2 mg/kg/die und wurde zum Erreichen der angestrebten Talspiegel am 5. Tag nach der Transplantation (8 - 15 ng/ml) und nach 6 Monaten (5 - 10 ng/ml) entsprechend eingestellt. Unter Tacrolimus war nach 1 Jahr eine signifikant höhere Pankreasüberlebensrate zu verzeichnen als unter Ciclosporin (91,3 % vs. 74,5 %, $p < 0,0005$). Die Überlebensrate des Nierentransplantats war in beiden Gruppen etwa gleich. 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 zeigen bei 155 Patienten (65 Darmtransplantationen, 75 Transplantationen von Leber und Darm und 25 multiviszeralen Transplantationen) unter

Tacrolimus und Prednison folgende Überlebensraten: 75 % nach 1 Jahr, 54 % nach 5 Jahren und 42 % nach 10 Jahren. In den ersten Jahren wurde orales Tacrolimus zu Behandlungsbeginn in einer Initialdosis von 0,3 mg/kg/die 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 Verfahren zugeschrieben: z. B. Methoden zur Früherkennung von EBV- und CMV-Infektionen, Knochenmarkvergrößerung, zusätzliche Gabe des Interleukin-2-Antagonisten Daclizumab, niedrigere Anfangsdosen von Tacrolimus, die zu Talspiegeln zwischen 10 und 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 <Phantasiebezeichnung> Kapseln werden innerhalb von ca. 1 - 3 Stunden maximale Blutspiegel (C_{max}) erreicht. In manchen Fällen wird Tacrolimus anscheinend über einen längeren Zeitraum kontinuierlich resorbiert, so dass ein relativ flaches Resorptionsprofil entsteht. Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Tacrolimus liegt in der Größenordnung von 20 % - 25 %.

Bei Lebertransplantatempfängern kam es nach oraler Verabreichung von 0,30 mg/kg/die bei den meisten Patienten innerhalb von 3 Tagen zu Steady-state-Konzentrationen von

~~Phantasiebezeichnung~~ konnte nachgewiesen werden, dass äquivalente Dosen von <Phantasiebezeichnung> 0,5 mg, <Phantasiebezeichnung> 1 mg und <Phantasiebezeichnung> 5 mg Hartkapseln bioäquivalent sind.

Geschwindigkeit und Umfang der Resorption von Tacrolimus erreichen im Nüchternzustand die höchsten Werte. In Anwesenheit von Nahrung werden diese beiden Parameter verringert. Dieser Effekt kommt im Anschluss an eine Mahlzeit mit hohem Fettgehalt am stärksten zur Geltung. Nach einer Mahlzeit mit hohem Kohlenhydratgehalt ist er hingegen weniger stark ausgeprägt.

Bei stabilen Lebertransplantatempfängern verringerte sich die Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem <Phantasiebezeichnung> im Anschluss an eine Mahlzeit mit mittelgradigem Fettgehalt (34 % Kalorien). Dabei kam es im Vollblut zu einer Herabsetzung von AUC (27 %) und C_{max} (50 %) sowie zu einer Erhöhung von t_{max} (173 %).

Bei stabilen Nierentransplantatempfängern, die <Phantasiebezeichnung> unmittelbar nach einem normalen mitteleuropäischen Frühstück erhielten, trat die Wirkung auf die orale Bioverfügbarkeit weniger stark in Erscheinung. Demgegenüber waren im Vollblut eine Herabsetzung der AUC (2 - 12 %) und C_{max} (15 - 38 %) sowie eine Erhöhung von t_{max} (38 - 80 %) zu verzeichnen.

Der Gallefluss hat keinen Einfluss auf die Resorption von <Phantasiebezeichnung>.

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-Phasenmodell beschrieben werden. Im systemischen Kreislauf wird Tacrolimus in hohem Maße an die Erythrozyten gebunden, so dass 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 bei gesunden Probanden ca. 1300 l. Das auf der Grundlage von Vollblutkonzentrationen berechnete Verteilungsvolumen beträgt im Durchschnitt 47,6 l.

Tacrolimus ist eine durch eine niedrige Clearance gekennzeichnete Substanz. Die durchschnittliche Gesamtkörper-Clearance, die über Vollblutkonzentrationen ermittelt wurde, beträgt bei gesunden Probanden 2,25 l/h. Bei erwachsenen Leber-, Nieren- und Herztransplantationspatienten wurden Clearance-Werte von 4,1, 6,7 bzw. 3,9 l/h ermittelt. Bei Lebertransplantationspatienten im Kindesalter ist die Gesamtkörper-Clearance etwa doppelt so hoch als bei erwachsenen

Lebertransplantatempfängern. Faktoren wie ein niedriger Hämatokritwert und geringe Proteinkonzentrationen, die zu einer Zunahme ungebundener Fraktionen von Tacrolimus führen, oder eine durch Behandlung mit Kortikosteroiden herbeigeführte Verstärkung des Metabolismus sollen für

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 aufzuweisen. 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 in der Leber weitgehend metabolisiert, hauptsächlich durch das Cytochrom P450-3A4. Ferner unterliegt die Substanz 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 überhaupt keine Immunsuppression. Im systemischen Kreislauf liegt nur einer der inaktiven Metabolite in geringen Konzentrationen vor. Demnach leisten die Metabolite keinen Beitrag zur pharmakologischen Wirkung von Tacrolimus.

Ausscheidung

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei der Ratte und beim Pavian konnte in Toxizitätsstudien nachgewiesen werden, dass Nieren und Pankreas die wichtigsten toxikologischen Zielorgane von Tacrolimus sind. Bei der Ratte verursachte Tacrolimus toxische Wirkungen auf das Nervensystem und die Augen. Beim Kaninchen kam es nach intravenöser Verabreichung der Substanz zu reversiblen kardiotoxischen Erscheinungen.

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

Bei der Ratte beeinträchtigte Tacrolimus die Fertilität männlicher Tiere (Anzahl und Motilität des Sperma).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

[ist national auszufüllen]

6.2 Inkompatibilitäten

[ist national auszufüllen]

6.3 Dauer der Haltbarkeit

[ist national auszufüllen]

6.4 Besondere Lagerungshinweise

[ist national auszufüllen]

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

[ist national auszufüllen]

6.6 Besondere Entsorgungsmaßnahmen

[ist national auszufüllen]

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL 0,5 mg KAPSELN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prograf und entsprechende Bezeichnungen (siehe Anhang I) 0,5 mg Hartkapseln
[Siehe Anhang I – ist national auszufüllen]
Tacrolimus

2. WIRKSTOFF(E)

[ist national auszufüllen]

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

[ist national auszufüllen]

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

[ist national auszufüllen]

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEIS(E), FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: {MM/YYYY}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

[ist national auszufüllen]

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

[ist national auszufüllen]

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[Siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[ist national auszufüllen]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[ist national auszufüllen]

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERFOLIE 0,5 mg KAPSELN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prograf und entsprechende Bezeichnungen (siehe Anhang I) 0,5 mg Hartkapseln
[Siehe Anhang I – ist national auszufüllen]
Tacrolimus

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[Siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: {MM/YYYY}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ALUMINIUMUMHÜLLUNG 0,5 mg KAPSELN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Prograf und entsprechende Bezeichnungen (siehe Anhang I) 0,5 mg Hartkapseln
[Siehe Anhang I – ist national auszufüllen]
Tacrolimus
Zum Einnehmen.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP: {MM/YYYY}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot: {Nummer}

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

[ist national auszufüllen]

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL 1 mg KAPSELN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prograf und entsprechende Bezeichnungen (siehe Anhang I) 1 mg Hartkapseln
[Siehe Anhang I – ist national auszufüllen]
Tacrolimus

2. WIRKSTOFF(E)

[ist national auszufüllen]

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

[ist national auszufüllen]

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

[ist national auszufüllen]

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEIS(E), FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: {MM/YYYY}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

[ist national auszufüllen]

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

[ist national auszufüllen]

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[Siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[ist national auszufüllen]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[ist national auszufüllen]

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERFOLIE 1 mg KAPSELN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prograf und entsprechende Bezeichnungen (siehe Anhang I) 1 mg Hartkapseln
[Siehe Anhang I – ist national auszufüllen]
Tacrolimus

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[Siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: {MM/YYYY}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ALUMINIUMUMHÜLLUNG 1 mg KAPSELN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Prograf und entsprechende Bezeichnungen (siehe Anhang I) 1 mg Hartkapseln
[Siehe Anhang I – ist national auszufüllen]
Tacrolimus
Zum Einnehmen.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP: {MM/YYYY}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot: {Nummer}

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

[ist national auszufüllen]

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL 5 mg KAPSELN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prograf und entsprechende Bezeichnungen (siehe Anhang I) 5 mg Hartkapseln
[Siehe Anhang I – ist national auszufüllen]
Tacrolimus

2. WIRKSTOFF(E)

[ist national auszufüllen]

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

[ist national auszufüllen]

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

[ist national auszufüllen]

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEIS(E), FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: {MM/YYYY}

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

[ist national auszufüllen]

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

[ist national auszufüllen]

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[Siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[ist national auszufüllen]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[ist national auszufüllen]

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERFOLIE 5 mg KAPSELN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prograf und entsprechende Bezeichnungen (siehe Anhang I) 5 mg Hartkapseln
[Siehe Anhang I – ist national auszufüllen]
Tacrolimus

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[Siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: {MM/YYYY}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

5. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ALUMINIUMUMHÜLLUNG 5 mg KAPSELN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Prograf und entsprechende Bezeichnungen (siehe Anhang I) 5 mg Hartkapseln
[Siehe Anhang I – ist national auszufüllen]
Tacrolimus
Zum Einnehmen.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP: {MM/YYYY}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot: {Nummer}

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

[ist national auszufüllen]

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**FALTSCHACHTEL 5 mg/ml KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER
INFUSIONSLÖSUNG**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prograf und entsprechende Bezeichnungen (siehe Anhang I) 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

[Siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Tacrolimus

2. WIRKSTOFF(E)

[ist national auszufüllen]

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

[ist national auszufüllen]

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

[ist national auszufüllen]

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung.

[Anwendungsmethode ist national auszufüllen]

Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND
NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEIS(E), FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis: {MM/YYYY}

Nach Rekonstitution: *[ist national auszufüllen]*

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

[ist national auszufüllen]

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

[ist national auszufüllen]

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

[Siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.: {Nummer}

14. VERKAUFABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

[ist national auszufüllen]

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

[ist national auszufüllen]

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

**AMPULLENETIKETT 5 mg/ml KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER
INFUSIONSLÖSUNG**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Prograf und entsprechende Bezeichnungen (siehe Anhang I) 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

[Siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Tacrolimus

Intravenöse Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

EXP: {MM/YYYY}

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot: {Nummer}

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

[ist national auszufüllen]

6. WEITERE ANGABEN

[ist national auszufüllen]

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Prograf und entsprechende Bezeichnungen (siehe Anhang I) 0,5 mg Hartkapseln

Prograf und entsprechende Bezeichnungen (siehe Anhang I) 1 mg Hartkapseln

Prograf und entsprechende Bezeichnungen (siehe Anhang I) 5 mg Hartkapseln

[Siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Tacrolimus

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist <Phantasiebezeichnung> und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von <Phantasiebezeichnung> beachten?
3. Wie ist <Phantasiebezeichnung> einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist <Phantasiebezeichnung> aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST <PHANTASIEBEZEICHNUNG> UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

<Phantasiebezeichnung> gehört zu einer Gruppe von Medikamenten, die Immunsuppressiva genannt werden. Nach erfolgter Organtransplantation (z. B. Leber-, Nieren- oder Herztransplantation) versucht Ihr Immunsystem, das neue Organ abzustößen. <Phantasiebezeichnung> soll Ihr Immunsystem unter Kontrolle halten und Ihrem Körper die Annahme des transplantierten Organs ermöglichen. <Phantasiebezeichnung> wird oft in Verbindung mit anderen Medikamenten verwendet, die das Immunsystem ebenfalls unterdrücken.

Vielleicht erhalten Sie <Phantasiebezeichnung> auch zur Behandlung einer Abstoßung Ihres Leber-, Nieren- oder Herztransplantats oder eines anderen transplantierten Organs oder weil die Immunreaktion Ihres Körpers durch eine vorausgehende Therapie nicht beherrscht werden konnte.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON <PHANTASIEBEZEICHNUNG> BEACHTEN?

<Phantasiebezeichnung> darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen Tacrolimus oder einen der sonstigen Bestandteile von <Phantasiebezeichnung> sind;
- wenn allergisch (überempfindlich) gegen Antibiotika der Untergruppe der Macrolid-Antibiotika sind.

Bei der Einnahme von <Phantasiebezeichnung> ist besondere Vorsicht erforderlich.

- Um die Abstoßung des transplantierten Organs zu verhindern, müssen Sie <Phantasiebezeichnung> täglich einnehmen, so lange Ihr Immunsystem unterdrückt werden muss. Bleiben Sie dabei mit Ihrem Arzt in Verbindung.

- Im Verlaufe der Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> möchte Ihr Arzt vielleicht von Zeit zu Zeit gewisse Untersuchungen durchführen (z. B. Blut- und Harnuntersuchungen, Prüfung der Herzfunktion, der Augen und des Nervensystems). Das ist ganz normal und ermöglicht es Ihrem Arzt, die Dosierung von <Phantasiebezeichnung> richtig einzustellen.
- Pflanzliche Heilmittel wie Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) oder andere Pflanzenprodukte können die Wirksamkeit von <Phantasiebezeichnung> beeinträchtigen und die für Sie erforderliche Dosierung beeinflussen und sind daher zu vermeiden. Im Zweifelsfall fragen Sie bitte vor Verwendung solcher Produkte oder Heilmittel Ihren Arzt.
- Wenn Sie Leberbeschwerden haben oder an einer Krankheit litten, die Ihre Leber geschädigt haben könnte, so teilen Sie dies bitte Ihrem Arzt mit, da dadurch die Dosierung von <Phantasiebezeichnung> beeinflusst werden könnte.
- Verständigen Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie länger als einen Tag Durchfall haben. Eine Anpassung der Dosierung von <Phantasiebezeichnung> könnte erforderlich sein.
- Wegen des Risikos bösartiger Hautveränderungen unter einer Behandlung mit Immunsuppressiva müssen Sie zur Einschränkung der Einwirkung von Sonnenlicht und UV-Licht geeignete Kleidung tragen und ein Sonnenschutzmittel mit einem hohen Schutzfaktor verwenden.
- Informieren Sie bitte Ihren Arzt vor einer eventuell erforderlichen Impfung. Ihr Arzt wird Sie entsprechend beraten.

Bei Einnahme von <Phantasiebezeichnung> mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel oder Medikamente pflanzlicher Herkunft handelt.

Solche Medikamente können die Konzentration von <Phantasiebezeichnung> im Blut beeinflussen, wie <Phantasiebezeichnung> die Blutkonzentration anderer Medikamente verändern kann.

Möglicherweise muss die Dosierung von <Phantasiebezeichnung> dann erhöht oder herabgesetzt werden. Insbesondere müssen Sie Ihren Arzt verständigen, wenn Sie Medikamente mit folgenden Wirksubstanzen einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben:

- Antimykotika und Antibiotika, vor allem sogenannte Macrolid-Antibiotika zur Behandlung von Infektionen, z. B. Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Clotrimazol, Erythromycin, Clarithromycin, Josamycin und Rifampicin
- HIV-Protease-Hemmer, z. B. Ritonavir
- Omeprazol (zur Behandlung von Geschwüren)
- Hormone wie Ethinylestradiol (z. B. orale Empfängnisverhütungsmittel) oder Danazol
- Medikamente gegen Bluthochdruck oder Herzbeschwerden wie Nifedipin, Nifedipin, Nifedipin, Diltiazem und Verapamil
- Medikamente, die zur Behandlung erhöhter Cholesterin- und Triglyceridspiegel eingesetzt werden, sogenannte „Statine“
- die Antiepileptika Phenytoin oder Phenobarbital
- die Kortikosteroide Prednisolon und Methylprednisolon
- das Antidepressivum Nefazodon
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

<Phantasiebezeichnung> darf nicht zusammen mit Ciclosporin eingenommen werden.

Ihr Arzt muss auch wissen, ob Sie während einer Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> kaliumhaltige Nahrungsmittelzusatzstoffe oder kaliumsparende Diuretika (z. B. Amilorid, Triamteren oder Spironolacton), gewisse Schmerzmittel (sogenannte nichtsteroidale Antiphlogistika wie Ibuprofen), Antikoagulanzen oder Medikamente zur oralen Behandlung von Diabetes mellitus einnehmen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von <Phantasiebezeichnung> und Ibuprofen, Amphotericin B oder antiviralen Substanzen (z. B. Aciclovir) kann es zu einer Verschlechterung von Nierenleiden oder Erkrankungen des Nervensystems kommen.

Bei Einnahme von <Phantasiebezeichnung> zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Im allgemeinen soll <Phantasiebezeichnung> auf den leeren Magen oder mindestens 1 Stunde vor bzw. 2 - 3 Stunden nach der Mahlzeit eingenommen werden. Grapefruit und Grapefruitsaft sind bei Einnahme von <Phantasiebezeichnung> zu vermeiden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn eine Schwangerschaft geplant ist oder bereits besteht, fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

<Phantasiebezeichnung> wird in der Muttermilch ausgeschieden. Deshalb sollte während der Einnahme von <Phantasiebezeichnung> nicht gestillt werden.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie nach Einnahme von <Phantasiebezeichnung> schwindelig oder schläfrig sind oder verschwommen sehen. Diese Wirkungen sind bei Einnahme von <Phantasiebezeichnung> zusammen mit Alkohol häufiger zu beobachten.

3. WIE IST <PHANTASIEBEZEICHNUNG> EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie <Phantasiebezeichnung> immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die Anfangsdosis zur Verhinderung einer Abstoßung Ihres Transplantats wird von Ihrem Arzt unter Berücksichtigung Ihres Körpergewichts berechnet. Die Anfangsdosen gleich nach der Transplantation liegen je nach dem transplantierten Organ gewöhnlich im Bereich von

0,075 - 0,30 mg/kg Körpergewicht./Tag.

Die Dosierung von <Phantasiebezeichnung> hängt von Ihrem Allgemeinzustand und von der Art der gleichzeitig verabreichten anderen Immunsuppressiva ab. Damit Ihr Arzt die richtige Dosis ermitteln und von Zeit zu Zeit einstellen kann, muss er regelmäßig Blutuntersuchungen durchführen. Sobald sich Ihr Zustand stabilisiert hat, wird Ihr Arzt gewöhnlich die Dosierung von <Phantasiebezeichnung> herabsetzen. Ihr Arzt sagt Ihnen genau, wie viele Kapseln Sie schlucken müssen und wie oft Sie <Phantasiebezeichnung> einnehmen müssen.

<Phantasiebezeichnung> ist täglich zweimal einzunehmen, gewöhnlich morgens und abends. Die Kapseln sind unzerkaut mit einem Glas Wasser zu schlucken. Das in der Folie vorhandene Trocknungsmittel darf nicht geschluckt werden.

Wenn Sie eine größere Menge von <Phantasiebezeichnung> eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie versehentlich eine größere Menge <Phantasiebezeichnung> eingenommen haben, suchen Sie sofort Ihren Arzt oder die Notfallabteilung des nächstgelegenen Krankenhauses auf.

Wenn Sie die Einnahme von <Phantasiebezeichnung> vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Wenn Sie vergessen haben, die Kapseln einzunehmen, warten Sie bis zu dem für die nächste Einnahme vorgesehenen Zeitpunkt und setzen Sie die Behandlung ganz normal fort.

Wenn Sie die Einnahme von <Phantasiebezeichnung> abbrechen

Bei Beendigung der Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> kann sich das Risiko einer Abstoßung Ihres Transplantats erhöhen. Die Behandlung darf nur auf Anweisung Ihres Arztes abgebrochen werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann <Phantasiebezeichnung> Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die möglichen Nebenwirkungen werden in folgende Kategorien eingeteilt:

Sehr häufige Nebenwirkungen treten bei mehr als 1 von 10 Patienten auf.

Häufige Nebenwirkungen sind in weniger als 1 von 10, aber in mehr als 1 von 100 Fällen zu beobachten.

Gelegentliche Nebenwirkungen kommen in weniger als 1 von 100, aber in mehr als 1 von 1000 Fällen vor.

Seltene Nebenwirkungen werden bei weniger als 1 von 1000, aber mehr als 1 von 10000 Patienten beobachtet.

Sehr seltene Nebenwirkungen sind in weniger als 1 von 10000 Fällen zu verzeichnen.

<Phantasiebezeichnung> schwächt die Abwehrmechanismen Ihres Körpers ab, damit Ihr Transplantat nicht abgestoßen wird. Infolgedessen kann Ihr Körper auch Infektionen nicht mehr so gut bekämpfen. Daher können Sie während einer Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> gegen Infektionen anfälliger sein.

Schwerwiegende Nebenwirkungen, einschließlich allergische und anaphylaktische Reaktionen wurden berichtet. Gutartige und bösartige Tumore wurden in Folge der Immunsuppression nach Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> berichtet.

Bluterkrankungen und Störungen des lymphatischen Systems

Häufig:	Geringere Anzahl von Blutkörperchen (Blutplättchen, rote und weiße Blutkörperchen), erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen, Veränderungen der Anzahl roter Blutkörperchen
Gelegentlich:	Veränderungen der Blutgerinnung, Verringerung der Anzahl aller Blutkörperchen
Selten:	Geringfügige Hautblutungen durch Blutgerinnsel

Stoffwechsel und Ernährungsstörungen

Sehr häufig:	Erhöhte Blutzuckerwerte, Diabetes mellitus, erhöhte Kaliumkonzentrationen im Blut
Häufig:	Verringerte Konzentrationen von Magnesium, Phosphat, Kalium, Calcium oder Natrium im Blut, Flüssigkeitsüberbelastung, erhöhte Harnsäure- oder Fettspiegel im Blut, verringerter Appetit, erhöhte Säurewerte des Blutes, andere Veränderungen der Blutsalze
Gelegentlich:	Dehydrierung, verringerte Eiweiß- oder Zuckerwerte im Blut, erhöhte Phosphatspiegel im Blut

Psychiatrische Störungen

Sehr häufig:	Schlafstörungen
Häufig:	Angsterscheinungen, Verwirrtheit und Desorientiertheit, Depression, Stimmungsschwankungen, Alpträume, Halluzinationen, Geisteskrankheiten

Störungen des Nervensystems

Sehr häufig:	Zittern, Kopfschmerzen
Häufig:	Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen, Prickeln und Taubsein (manchmal schmerzhaft) von Händen und Füßen, Schwindelgefühle, Schreibstörungen, Störungen des Nervensystems
Gelegentlich:	Koma, Hirnblutungen, Schlaganfall, Lähmung, Störungen im Gehirn, Sprachstörungen, Gedächtnisausfall
Selten:	Starke Muskelsteifigkeit
Sehr selten:	Muskelschwäche

Augenerkrankungen

Häufig: Verschwommenes Sehen, verstärkte Lichtempfindlichkeit, Augenerkrankungen
Gelegentlich: Linsentrübung
Selten: Blindheit

Ohrenerkrankungen

Häufig: Ohrensausen
Gelegentlich: Vermindertes Hörvermögen
Selten: Taubheit

Herzkrankungen

Häufig: Verringerte Durchblutung der Herzgefäße, beschleunigte Herzaktivität
Gelegentlich: Unregelmäßiger Herzschlag, Herzstillstand, verminderte Herzleistung, Herzmuskelerkrankungen, Herzmuskelvergrößerung, starkes Herzklopfen, abnormales EKG, Anomalien von Herz- und Pulsfrequenz
Selten: Flüssigkeitsansammlung um das Herz
Sehr selten: Anomalien im Echokardiogramm

Blutgefäßerkrankungen

Sehr häufig: Erhöhter Blutdruck
Häufig: Blutungen, teilweise oder vollständige Verstopfung von Blutgefäßen, herabgesetzter Blutdruck
Gelegentlich: Blutgerinnsel in einer Arm- oder Beinvene, Schock

Erkrankungen der Atemwege

Häufig: Kurzatmigkeit, Veränderungen des Lungengewebes, Flüssigkeitsansammlung um die Lunge, Rachenentzündungen, Husten, grippeartige Symptome
Gelegentlich: Atembeschwerden, Erkrankungen der Atemwege, Asthma
Selten: Akute Atemlosigkeit

Magen-Darm-Störungen

Sehr häufig: Durchfall, Übelkeit
Häufig: Entzündungen oder Geschwüre in Verbindung mit Bauchschmerzen oder Durchfall, Magenblutungen, Entzündungen oder Geschwüre im Mund, Flüssigkeitsansammlung im Bauch, Erbrechen, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen, Verstopfung, Darmgase, Blähungen, lockere Stühle,
Gelegentlich: ~~Magenbeschwerden~~ Magenbeschwerden, erhöhte Blutkonzentrationen des Enzyms Amylase, Rückfluss des Mageninhalts in den Rachen, verlangsamte Magenentleerung
Selten: Zystenbildung in der Bauchspeicheldrüse

Leber- und Gallenblasenerkrankungen

Häufig: Veränderungen der Leberenzyme und Leberfunktion, Gelbfärbung der Haut infolge von Lebererkrankungen, Schädigung des Lebergewebes und Leberentzündungen
Selten: Durchblutungsstörungen in der Leber
Sehr selten: Leberversagen, Verengung der Gallengefäße

Hautkrankheiten

Häufig: Juckreiz, Ausschlag, Haarausfall, Akne, starkes Schwitzen
Gelegentlich: Dermatitis, brennendes Gefühl unter Sonneneinwirkung
Selten: Schwere Erkrankung mit Blasenbildung auf der Haut, im Mund, an den Augen und Geschlechtsorganen, verstärkter Haarwuchs

Knochen- und Gelenkerkrankungen

Häufig: Gelenkschmerzen, Schmerzen in den Gliedmaßen und im Rücken, Muskelkrämpfe
Gelegentlich: Gelenkerkrankungen

Erkrankungen von Nieren, Harnapparat und Geschlechtsorganen

Sehr häufig:	Nierenbeschwerden
Häufig:	Beeinträchtigte Nierenfunktion, verringerte Harnbildung, eingeschränktes oder schmerzhaftes Harnlassen
Gelegentlich:	Unfähigkeit zur Harnausscheidung, Menstruationsschmerz und abnorme Regelblutungen
Sehr selten:	Schmerzhaftes Harnlassen mit Blut im Urin

Den ganzen Körper betreffende Erkrankungen

Häufig:	Allgemeine Schwäche, Fieber, Flüssigkeitsansammlung im Körper, Schmerzen und Beschwerden, erhöhte Blutkonzentrationen des Enzyms alkalische Phosphatase, Gewichtszunahme, gestörtes Temperaturempfinden
Gelegentlich:	Versagen mehrerer Organe, grippeartige Erkrankung, erhöhte Empfindlichkeit gegen Wärme und Kälte, Druckgefühl auf der Brust, Zitterigkeit oder Krankheitsgefühl, Erhöhung der Konzentration des Enzyms Lactatdehydrogenase im Blut, Gewichtsverlust
Selten:	Durst, Stürzen, Beklemmung im Brustbereich, verringerte Beweglichkeit, Geschwüre
Sehr selten:	Zunahme des Fettgewebes

Störungen am Transplantat

Häufig:	Unzureichende Funktion des transplantierten Organs
---------	--

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST <PHANTASIEBEZEICHNUNG> AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen <Phantasiebezeichnung> nach dem auf dem Umkarton nach {Abkürzung verwendet für das Verfalldatum} [*ist national auszufüllen*] angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

[*ist national auszufüllen*]

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was <Phantasiebezeichnung> enthält

[*ist national auszufüllen*]

Wie <Phantasiebezeichnung> aussieht und Inhalt der Packung

[*ist national auszufüllen*]

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[*ist national auszufüllen*]

Dieses Arzneimittel wurde in den EEA-Mitgliedstaaten unter folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Prograf:

Österreich, Zypern, Tschechische Republik, Dänemark, Deutschland, Griechenland, Spanien, Finnland, Frankreich, Ungarn, Irland, Italien, Norwegen, Polen, Portugal, Slowakei, Slovenien, Schweden, Vereinigtes Königreich.

Prograft:

Belgien, Luxemburg, Niederlande.

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt am (MM/YYYY)

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Prograf und entsprechende Bezeichnungen (siehe Anhang I) 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Siehe Anhang I – ist national auszufüllen] Tacrolimus

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist <Phantasiebezeichnung> und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von <Phantasiebezeichnung> beachten?
3. Wie ist <Phantasiebezeichnung> anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist <Phantasiebezeichnung> aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST <PHANTASIEBEZEICHNUNG> UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

<Phantasiebezeichnung> gehört zu einer Gruppe von Medikamenten, die Immunsuppressiva genannt werden. Nach erfolgter Organtransplantation (z. B. Leber-, Nieren- oder Herztransplantation) versucht Ihr Immunsystem, das neue Organ abzustößen. <Phantasiebezeichnung> soll Ihr Immunsystem unter Kontrolle halten und Ihrem Körper die Annahme des transplantierten Organs ermöglichen. <Phantasiebezeichnung> wird oft in Verbindung mit anderen Medikamenten verwendet, die das Immunsystem ebenfalls unterdrücken.

Vielleicht erhalten Sie <Phantasiebezeichnung> auch zur Behandlung einer Abstoßung Ihres Leber-, Nieren- oder Herztransplantats oder eines anderen transplantierten Organs oder weil die Immunreaktion Ihres Körpers durch eine vorausgehende Therapie nicht beherrscht werden konnte.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON <PHANTASIEBEZEICHNUNG> BEACHTEN?

<Phantasiebezeichnung> darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen Tacrolimus oder ein Antibiotikum der Untergruppe der Macrolid-Antibiotika sind;
- wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen einen der sonstigen Bestandteile < ist national umzusetzen>, insbesondere gegen Poly(oxyethylen)-60-rizinusöl oder ähnliche Substanzen sind.>

Bei der Anwendung von <Phantasiebezeichnung> ist besondere Vorsicht erforderlich.

- Im Verlaufe der Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> möchte Ihr Arzt vielleicht von Zeit zu Zeit gewisse Untersuchungen durchführen (z. B. Blut- und Harnuntersuchungen, Prüfung der Herzfunktion, der Augen und des Nervensystems). Das ist ganz normal und ermöglicht es Ihrem Arzt, die Dosierung von <Phantasiebezeichnung> richtig einzustellen.

<Phantasiebezeichnung> wird in der Muttermilch ausgeschieden. Deshalb sollte während der Einnahme von <Phantasiebezeichnung> nicht gestillt werden.

Wichtige Angaben über Bestandteile von <Phantasiebezeichnung>

- <Phantasiebezeichnung> enthält Poly(oxyethylen)-60-rizinusöl, das in wenigen Fällen zu einer schweren allergischen Reaktion führen kann. Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie solche Probleme früher bereits hatten.
- Der Alkoholgehalt (638 mg pro ml) von <Phantasiebezeichnung> 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusions ist in Rechnung zu beachten.

3. WIE IST <PHANTASIEBEZEICHNUNG> ANZUWENDEN?

Die Anfangsdosis zur Verhinderung einer Abstoßung Ihres Transplantats wird von Ihrem Arzt unter Berücksichtigung Ihres Körpergewichts berechnet. Die intravenösen Anfangsdosen gleich nach der Transplantation liegen je nach dem transplantierten Organ gewöhnlich im Bereich von

0,01 - 0,10 mg/kg Körpergewicht/Tag.

<Phantasiebezeichnung> muss vor Anwendung als intravenöse Infusion verdünnt werden. Sie erhalten <Phantasiebezeichnung> als 24-Stunden-Dauertropf und nie als Kurzinjektion.

<Phantasiebezeichnung> kann eine leichte Reizung hervorrufen, wenn es nicht direkt in die Vene infundiert wird.

Die Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> darf höchstens 7 Tage dauern. Ihr Arzt wird Ihnen zur Weiterbehandlung <Phantasiebezeichnung> Kapseln verordnen.

Die Dosierung von <Phantasiebezeichnung> hängt von Ihrem Allgemeinzustand und von der Art der gleichzeitig verabreichten anderen Immunsuppressiva ab. Damit Ihr Arzt die richtige Dosis ermitteln und von Zeit zu Zeit einstellen kann, muss er regelmäßig Blutuntersuchungen durchführen.

Wenn Sie eine größere Menge von <Phantasiebezeichnung> erhalten haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von <Phantasiebezeichnung> erhalten haben als Sie sollten, wird Ihr Arzt die nächste Dosis entsprechend einstellen.

Wenn Sie die Anwendung von <Phantasiebezeichnung> abbrechen

Bei Beendigung der Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> kann sich das Risiko einer Abstoßung Ihres Transplantats erhöhen. Die Behandlung darf nur auf Anweisung Ihres Arztes abgebrochen werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann <Phantasiebezeichnung> Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die möglichen Nebenwirkungen werden in folgende Kategorien eingeteilt:

Sehr häufige Nebenwirkungen treten bei mehr als 1 von 10 Patienten auf.

Häufige Nebenwirkungen sind in weniger als 1 von 10, aber in mehr als 1 von 100 Fällen zu beobachten.

Gelegentliche Nebenwirkungen kommen in weniger als 1 von 100, aber in mehr als 1 von 1000 Fällen vor.

Seltene Nebenwirkungen werden bei weniger als 1 von 1000, aber mehr als 1 von 10000 Patienten beobachtet.

Sehr seltene Nebenwirkungen sind in weniger als 1 von 10000 Fällen zu verzeichnen.

<Phantasiebezeichnung> schwächt die Abwehrmechanismen Ihres Körpers ab, damit Ihr Transplantat nicht abgestoßen wird. Infolgedessen kann Ihr Körper auch Infektionen nicht mehr so gut bekämpfen. Daher können Sie während einer Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> gegen Infektionen anfälliger sein.

Schwerwiegende Nebenwirkungen, einschließlich allergische und anaphylaktische Reaktionen wurden berichtet. Gutartige und bösartige Tumore wurden in Folge der Immunsuppression nach Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> berichtet.

Bluterkrankungen und Störungen des lymphatischen Systems

Häufig:	Geringere Anzahl von Blutkörperchen (Blutplättchen, rote und weiße Blutkörperchen), erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen, Veränderungen der Anzahl roter Blutkörperchen
Gelegentlich:	Veränderungen der Blutgerinnung, Verringerung der Anzahl aller Blutkörperchen
Selten:	Geringfügige Hautblutungen durch Blutgerinnsel

Stoffwechsel und Ernährungsstörungen

Sehr häufig:	Erhöhte Blutzuckerwerte, Diabetes mellitus, erhöhte Kaliumkonzentrationen im Blut
Häufig:	Verringerte Konzentrationen von Magnesium, Phosphat, Kalium, Calcium oder Natrium im Blut, Flüssigkeitsüberbelastung, erhöhte Harnsäure- oder Fettspiegel im Blut, verringerter Appetit, erhöhte Säurewerte des Blutes, andere Veränderungen der Blutsalze
Gelegentlich:	Dehydrierung, verringerte Eiweiß- oder Zuckerwerte im Blut, erhöhte Phosphatspiegel im Blut

Psychiatrische Störungen

Sehr häufig:	Schlafstörungen
Häufig:	Angsterscheinungen, Verwirrtheit und Desorientiertheit, Depression, Stimmungsschwankungen, Alpträume, Halluzinationen, Geisteskrankheiten

Störungen des Nervensystems

Sehr häufig:	Zittern, Kopfschmerzen
Häufig:	Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen, Prickeln und Taubsein (manchmal schmerzhaft) von Händen und Füßen, Schwindelgefühle, Schreibstörungen, Störungen des Nervensystems
Gelegentlich:	Koma, Hirnblutungen, Schlaganfall, Lähmung, Störungen im Gehirn, Sprachstörungen, Gedächtnisausfall
Selten:	Starke Muskelsteifigkeit
Sehr selten:	Muskelschwäche

Augenerkrankungen

Häufig:	Verschwommenes Sehen, verstärkte Lichtempfindlichkeit, Augenerkrankungen
Gelegentlich:	Linsentrübung
Selten:	Blindheit

Ohrenerkrankungen

Häufig:	Ohrensausen
Gelegentlich:	Vermindertes Hörvermögen
Selten:	Taubheit

Herzkrankungen

Häufig:	Verringerte Durchblutung der Herzgefäße, beschleunigte Herzaktivität
---------	--

Gelegentlich: Unregelmäßiger Herzschlag, Herzstillstand, verminderte Herzleistung, Herzmuskelerkrankungen, Herzmuskelvergrößerung, starkes Herzklopfen, abnormales EKG, Anomalien von Herz- und Pulsfrequenz
Selten: Flüssigkeitsansammlung um das Herz
Sehr selten: Anomalien im Echokardiogramm

Blutgefäßerkrankungen

Sehr häufig: Erhöhter Blutdruck
Häufig: Blutungen, teilweise oder vollständige Verstopfung von Blutgefäßen, herabgesetzter Blutdruck
Gelegentlich: Blutgerinnsel in einer Arm- oder Beinvene, Schock

Erkrankungen der Atemwege

Häufig: Kurzatmigkeit, Veränderungen des Lungengewebes, Flüssigkeitsansammlung um die Lunge, Rachenentzündungen, Husten, grippeartige Symptome
Gelegentlich: Atembeschwerden, Erkrankungen der Atemwege, Asthma
Selten: Akute Atemlosigkeit

Magen-Darm-Störungen

Sehr häufig: Durchfall, Übelkeit
Häufig: Entzündungen oder Geschwüre in Verbindung mit Bauchschmerzen oder Durchfall, Magenblutungen, Entzündungen oder Geschwüre im Mund, Flüssigkeitsansammlung im Bauch, Erbrechen, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen, Verstopfung, Darmgase, Blähungen, lockere Stühle,
Gelegentlich: ~~Magenbeschwerden~~ Magenbeschwerden, erhöhte Blutkonzentrationen des Enzyms Amylase, Rückfluss des Mageninhalts in den Rachen, verlangsamte Magenentleerung
Selten: Zystenbildung in der Bauchspeicheldrüse

Leber- und Gallenblasenerkrankungen

Häufig: Veränderungen der Leberenzyme und Leberfunktion, Gelbfärbung der Haut infolge von Lebererkrankungen, Schädigung des Lebergewebes und Leberentzündungen
Selten: Durchblutungsstörungen in der Leber
Sehr selten: Leberversagen, Verengung der Gallengefäße

Hautkrankheiten

Häufig: Juckreiz, Ausschlag, Haarausfall, Akne, starkes Schwitzen
Gelegentlich: Dermatitis, brennendes Gefühl unter Sonneneinwirkung
Selten: Schwere Erkrankung mit Blasenbildung auf der Haut, im Mund, an den Augen und Geschlechtsorganen, verstärkter Haarwuchs

Knochen- und Gelenkerkrankungen

Häufig: Gelenkschmerzen, Schmerzen in den Gliedmaßen und im Rücken, Muskelkrämpfe
Gelegentlich: Gelenkerkrankungen

Erkrankungen von Nieren, Harnapparat und Geschlechtsorganen

Sehr häufig: Nierenbeschwerden
Häufig: Beeinträchtigte Nierenfunktion, verringerte Harnbildung, eingeschränktes oder schmerzhaftes Harnlassen
Gelegentlich: Unfähigkeit zur Harnausscheidung, Menstruationsschmerz und abnorme Regelblutungen
Sehr selten: Schmerzhaftes Harnlassen mit Blut im Urin

Den ganzen Körper betreffende Erkrankungen

Häufig:	Allgemeine Schwäche, Fieber, Flüssigkeitsansammlung im Körper, Schmerzen und Beschwerden, erhöhte Blutkonzentrationen des Enzyms alkalische Phosphatase, Gewichtszunahme, gestörtes Temperaturempfinden
Gelegentlich:	Versagen mehrerer Organe, grippeartige Erkrankung, erhöhte Empfindlichkeit gegen Wärme und Kälte, Druckgefühl auf der Brust, Zitterigkeit oder Krankheitsgefühl, Erhöhung der Konzentration des Enzyms Lactatdehydrogenase im Blut, Gewichtsverlust
Selten:	Durst, Stürzen, Beklemmung im Brustbereich, verringerte Beweglichkeit, Geschwüre
Sehr selten:	Zunahme des Fettgewebes

Störungen am Transplantat

Häufig: Unzureichende Funktion des transplantierten Organs

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST <PHANTASIEBEZEICHNUNG> AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen <Phantasiebezeichnung> nach dem auf dem Umkarton nach {Abkürzung verwendet für das Verfalldatum} [*ist national auszufüllen*] angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

[*ist national auszufüllen*]

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was <Phantasiebezeichnung> enthält

- Der Wirkstoff ist Tacrolimus.
- Die sonstigen Bestandteile sind [*ist national auszufüllen*].

Wie <Phantasiebezeichnung> aussieht und Inhalt der Packung

[*ist national auszufüllen*]

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[*ist national auszufüllen*]

Dieses Arzneimittel wurde in den EEA-Mitgliedsstaaten unter folgenden Bezeichnungen zugelassen:

Prograf:

Österreich, Zypern, Tschechische Republik, Dänemark, Deutschland, Griechenland, Spanien, Finnland, Frankreich, Ungarn, Irland, Italien, Norwegen, Polen, Portugal, Slowakei, Slovenien, Schweden, Vereinigtes Königreich.

Prograft:

Belgien, Luxemburg, Niederlande.

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt am (MM/YYYY)