

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Prograf 0,5 mg Kapseln

Prograf 1 mg Kapseln

Prograf 5 mg Kapseln

Wirkstoff: Tacrolimus

2. Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

Diese Arzneimittel enthalten einen Stoff, dessen Wirkungen zur Verhinderung der Transplantatabstoßung von Leber und Niere in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt sind. Der pharmazeutische Unternehmer hat deshalb der zuständigen Bundesoberbehörde einen Erfahrungsbericht nach § 49 Abs. 6 AMG vorzulegen.

3. Zusammensetzung der Arzneimittel

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Stoffgruppe: Makrolid

Indikationsgruppe: Selektives Immunsuppressivum

ATC-Code: L04A A05

3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil

Prograf 0,5 mg Kapseln

1 Kapsel enthält:

0,5 mg Tacrolimus

Prograf 1 mg Kapseln

1 Kapsel enthält:

1 mg Tacrolimus

Prograf 5 mg Kapseln

1 Kapsel enthält:

5 mg Tacrolimus

3.3 Sonstige Bestandteile

Prograf 0,5 mg Kapseln

Poly(O-2-hydroxypropyl, O-methyl)cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose 1 H₂O, Magnesiumstearat, Gelatine, Titandioxid (E 171) und Eisen(III)-oxid (E 172), Natriumdodecylsulfat, gereinigtes Wasser, Drucktinte: Schellack, Phospholipide aus Sojabohnen, Dimeticon, Eisen(III)-oxid (E 172).

Prograf 1 mg Kapseln

Lactose-Monohydrat, Gelatine, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Methylhydroxypropylcellulose, gereinigtes Wasser, Titandioxid (E 171).

Prograf 5 mg Kapseln

Lactose-Monohydrat, Gelatine, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Methylhydroxypropylcellulose, gereinigtes Wasser, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172).

4. Anwendungsgebiete

Tacrolimus ist in Kombination mit Kortikosteroiden zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung (Induktionstherapie und Basisimmunsuppression) nach Nieren- und Lebertransplantation angezeigt. In der Regel wird Tacrolimus in Kombination mit Kortikosteroiden und in den ersten Monaten nach der Transplantation mit anderen Immunsuppressiva (z.B. Azathioprin) kombiniert. Im Rahmen der üblichen immunsuppressiven Therapie in den ersten postoperativen Monaten kann bei erwachsenen Patienten gelegentlich die Basisimmunsuppression als eine Monotherapie mit Tacrolimus fortgeführt werden.

Weiterhin ist Tacrolimus zur Behandlung der manifesten, steroidresistenten Transplantatabstoßung (Fortbestehen einer Abstoßungsreaktion trotz kurzfristiger, hochdosierter Kortikosteroidgabe) nach Lebertransplantation angezeigt (Rejektionstherapie), die unter einer auf Ciclosporin basierenden Basisimmunsuppression auftrat. Ein vorausgegangener, erfolgloser Behandlungsversuch mit Antilymphozytenantikörpern (z.B. OKT3) steht einer Rejektionstherapie mit Tacrolimus nicht entgegen.

Hinweis:

Vor Einleitung einer Therapie von chronischen Abstoßungsreaktionen mit Tacrolimus ist sicherzustellen, daß noch keine ausgeprägte und irreversible Reduktion der Gallengänge (sog. "vanishing bile duct syndrome") stattgefunden hat.

Ferner ist bei manifester Transplantatabstoßung nach Nierentransplantation ein Behandlungsversuch mit Tacrolimus zur Organerhaltung bzw. zur Wiederherstellung oder Verbesserung der Organfunktion angezeigt, wenn nach Steroidresistenz bei einer auf Ciclosporin basierenden Basisimmunsuppression keine andere Therapiealternative zur Verfügung steht. Sofern verfügbar bzw. angezeigt, sind übliche Rejektionstherapien mit Antilymphozytenantikörpern (z.B. OKT3) beim gegenwärtigen Erkenntnisstand einem Behandlungsversuch mit Tacrolimus vorzuziehen.

5. Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Tacrolimus und strukturverwandten Verbindungen und/oder einen der anderen Kapselinhaltsstoffe.

Tacrolimus soll nicht gleichzeitig mit Ciclosporin eingenommen werden (vgl. Ziffer 7).

Nach Lebertransplantationen ist Tacrolimus bei chronischen Abstoßungsreaktionen mit ausgeprägter und irreversibler Reduktion der Gallengänge ("vanishing bile duct syndrome") nicht angezeigt.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

Die Kapseln dürfen in der Schwangerschaft nur bei vitaler Indikation angewendet werden. Im Tierversuch traten bei Tacrolimus embryotoxische und teratogene Effekte auf (vgl. Ziffer 13.2).

Vor Beginn der Behandlung muß eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Während der Behandlung müssen sichere Maßnahmen zur Empfängnisverhütung getroffen werden (siehe hierzu auch Ziffer 7).

Bei der Anwendung von Tacrolimus in der Stillzeit muß abgestellt werden, da eine Schädigung des Säuglings durch die aufgenommene Menge von Tacrolimus nicht ausgeschlossen werden kann.

6. Nebenwirkungen

Bei den im Zusammenhang mit Immunsuppressiva beobachteten Nebenwirkungen sollten immer auch die Komplexität und die Schwere der Grunderkrankung beachtet werden. So ist zu bedenken, daß z.B. der Gesamtstoffwechsel schwer beeinträchtigt sein kann und sich erst im Laufe der Zeit nach der Transplantation wieder normalisiert. Transplantationspatienten wird ferner eine Vielzahl von anderen Medikamenten verabreicht, die ihrerseits ein Risikopotential für den Patienten darstellen können.

Nachfolgend werden alle Nebenwirkungen - aufgeteilt nach Organsystem und nach Häufigkeit - angegeben, bei denen ein möglicher Kausalzusammenhang mit der Tacrolimus-Therapie während einer 12-monatigen Behandlungszeit nicht ausgeschlossen werden kann. Die Häufigkeit eines Teils der Nebenwirkungen nimmt im Laufe der Zeit ab.

Die meisten der nachfolgend aufgelisteten Nebenwirkungen sind reversibel und/oder dosisabhängig.

Nervensystem und Sinnesorgane:

Häufig:

Tremor, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Parästhesie, depressive Zustände, Verwirrtheit, Koordinationsstörungen, Nervosität, Agitation, Schwindelgefühl, Traumstörungen, Störungen des Sehvermögens, Lichtempfindlichkeit, Amblyopie.

Gelegentlich:

Neuropathie, Somnolenz, Angstzustände, Amnesie, Denkstörungen, erhöhter Muskeltonus, Hypästhesie, Katarakt, Hörstörungen (z.B. Tinnitus, Ohrenschmerzen), Krampfanfälle, Gefühlsschwankungen, psychotische Störungen, Enzephalopathie.

Selten:

Hyporeflexie, Migräne, abnormaler EEG-Befund, Mundtrockenheit, Taubheit, Paralyse einschließlich Tetraplegie, Bewegungsstörungen, Sprachstörungen (z.B. Dysarthrie, Aphasie), Koma, Entzündungen des Auges, Konjunktividen, Glaukom, Halluzinationen.

In Einzelfällen:

Stupor, Hostilität, Hirninfarkt, Hirnödem, Meningitis, Neuralgie, zerebrale Blutungen, vorübergehende Rindenblindheit, Refraktionsanomalien, Retinopathien, Glaskörpertrübung, Meige-Syndrom (Blepharospasmus mit lokaler Muskeldystonie im Bereich von Mund und Kiefer), Störungen des Geschmackssinnes.

Bei Lebertransplantationspatienten, insbesondere mit eingeschränkter Leberfunktion, besteht ein erhöhtes Risiko, neurotoxische Symptome zu entwickeln. Die gleichzeitige Gabe von anderen potentiell neurotoxischen Arzneimitteln sowie Infektionen des Nervensystems können hierzu ebenfalls beitragen.

Niere:

Häufig:

Niereninsuffizienz, Anstieg der Kreatinin- und Harnstoffspiegel im Blut, Oligurie, Nephropathien.

Gelegentlich:

Nierenversagen, biopsieverifizierte Nierenschädigungen (z.B. Nekrosen der Tubuli), Hydronephrose.

Selten:

Hämaturie, Proteinurie, Albuminurie, Anurie, Tubulopathie, Glomerulitis.

In Einzelfällen:

Polyurie, hämolytisch-urämisches Syndrom, Urolithiasis, Hydronephrose, Glomerulopathie, Nephritis.

Nierenfunktionsstörungen können während der gesamten Behandlungszeit auftreten. Es ist zu beachten, daß Nierenfunktionsstörungen nach Nierentransplantation auch Anzeichen einer Abstoßung sein können. Eine fortlaufende Überwachung der Nierenfunktion ist erforderlich.

Stoffwechsel und Elektrolyte:

Häufig:

Hyperglykämie, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie, Diabetes mellitus mit vereinzelt diabetischem Koma und Gangrän als Folgeerkrankung, Hypokaliämie, Hypokalzämie.

Gelegentlich:

Hypo- sowie Hyperphosphatämie, Hyperbilirubinämie, Hypoproteinämie, Anstieg der alkalischen Phosphatase, Hyperurikämie einschließlich vereinzelt akutem Gichtanfall, Hyponatriämie, Störungen des Säure-Basen-Haushalts, Ödeme, Elektrolytstörungen.

Selten:

Dehydratation, Hyperlipidämie, Hypoglykämie, Hyperkalzämie, Hypermagnesiämie, Anstieg der Amylase, Gewichtsveränderungen, Hypervolämie.

In Einzelfällen:

Anstieg der Kreatinphosphokinase.

Eine fortlaufende Überwachung der Glukosewerte ist erforderlich. Es gibt Hinweise darauf, daß hohe Spitzenspiegel von Tacrolimus (C_{max}) die Entwicklung eines Diabetes mellitus begünstigen können.

Als Ursache für Störungen des Glukosestoffwechsels sollten neben Tacrolimus auch andere diabetogene Faktoren (z.B. Kortikosteroide) in Betracht gezogen werden.

Verdauungssystem und Leber:

Häufig:

Übelkeit, Appetitveränderungen, Durchfall, erhöhte Leberwerte, Dyspepsie, Erbrechen (auch blutig), Obstipation, Cholangitis.

Gelegentlich:

Hepatitis, Gelbsucht, Aszites, Ileus, Entzündungen (ohne Erregernachweis) sowie Funktionsstörungen des Gastro-Intestinal-Traktes.

Selten:

Schwere Leberfunktionsstörungen bis hin zum Leberversagen, Schädigungen des Lebergewebes (einschließlich Nekrosen und Zirrhosen), Ösophagitis, Dysphagie, Pankreatitis.

In Einzelfällen:

Magengeschwür, Hepatomegalie, fäkale Inkontinenz, eosinophile Enteritis, Gallengangs- und Gallenblasenschädigungen.

Es ist zu beachten, daß Leberfunktionsstörungen nach Lebertransplantation auch Anzeichen einer Abstoßung sein können. Eine fortlaufende Überwachung der Leberfunktion ist erforderlich.

Herz-Kreislauf-System:

Häufig:

Bluthochdruck.

Gelegentlich:

Abnormaler EKG-Befund, Vasodilatation, erniedrigter Blutdruck, Tachykardie.

Selten:

Thrombophlebitis, Schock, Bradykardie, Synkope, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, Kardiomegalie, Hypertrophien der Herzventrikel und/oder des Herzseptums sowie Kardiomyopathien (s.u.).

In Einzelfällen:

Gefäßkrankheiten (wie z.B. Stenosen großer Gefäße [Budd-Chiari-Syndrom, Stenose der Arteria carotis interna etc.] oder auch der Herzkranzgefäße mit ihren Folgen [Angina pectoris, Myokardinfarkt etc.]), Ischämien (z.B. im Gehirn), Thrombosen, Embolien, Vorhof- und Kammerflimmern des Herzens (einschließlich Herzstillstand), Perikarditis, Perikarderguß.

Hinweis:

Hypertrophien der Herzventrikel und/oder des Herzseptums sowie Kardiomyopathien sind in seltenen Fällen im Zusammenhang mit der Verabreichung von Prograf Kapseln beobachtet worden. In der Mehrzahl der zumeist reversiblen Fälle handelt es sich um Kinder und Heranwachsende und/oder Patienten mit hohen Tacrolimus-Blutspiegeln ("trough levels" > 25 ng/ml). Als weitere begünstigende Faktoren für diese Befunde kommen u.a. eine vorbestehende Herzerkrankung, genetische Einflüsse sowie Hypervolämie in Betracht. Entsprechende Risikopatienten sollten regelmäßig überwacht werden (z.B. mittels Echokardiogramm, EKG). Falls ein solches Krankheitsbild auftritt, sollte - falls klinisch indiziert - eine Herabsetzung der Dosis von Prograf Kapseln oder die Umstellung auf ein anderes Basisimmunsuppressivum in Erwägung gezogen werden.

Blut und blutbildendes System:

Häufig:

Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytose.

Gelegentlich:

Leukozytopenie, Blutungen (z.B. im Magen-Darm-Trakt), Blutgerinnungsstörungen.

Selten:

Panzytopenie, Thrombozytose, Thrombozythämie, Eosinophilie, Splenomegalie.

In Einzelfällen:

Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, aplastische Anämie, hämolytische Anämie, Störungen des blutbildenden Systems.

Haut:

Häufig:

Pruritus, Alopezie, Schwitzen, Exantheme.

Gelegentlich:

Hirsutismus, Photosensibilität, Erythema, Akne.

Selten:

Gynäkomastie, Urtikaria.

In Einzelfällen:

toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Erythema exsudativum multiforme majus (Stevens-Baader-Fiessinger-Johnson-Syndrom), Erythema nodosum, Störungen des Nagelwachstums.

Atmungsorgane:

Gelegentlich:

Atemnot, Lungenfunktionsstörungen (meist im Zusammenhang mit Infektionen), Atelektase, Pleuraerguß, Asthma.

Selten:

Lungenödem, Apnoe.

In Einzelfällen:

Lungenfibrose, Pleuraerguß, Pneumothorax, Brustfellentzündung.

Bewegungsapparat:

Häufig:

Gelenkschmerzen.

Gelegentlich:

Muskelkrampf, Myasthenie.

Selten:

Arthrose, Osteoporose.

In Einzelfällen:

Myopathie, Arthritis, aseptische Knochennekrose (z.B. Hüftkopfnekrose).

Sonstiges:

Häufig:

Asthenie, Schmerzen (z.B. im Brustkorb und Bauchraum), Fieber.

Selten:

Unwohlsein, Peritonitis.

In Einzelfällen:

Prostatabeschwerden, Störungen der Schild- und Nebenschilddrüsenfunktion, Inkontinenz, Menstruationsstörungen.

Infektionen:

Nach Verabreichung von Tacrolimus ist häufig das Risiko von viralen, bakteriellen, mykotischen sowie protozoalen Infektionen erhöht; auch können sich präexistente Infektionen verschlechtern. Sie können sich lokal (z.B. Abszeß oder Pneumonie) oder systemisch (z.B. Sepsis) manifestieren.

Es sollte insbesondere bei hohen Dosierungen über einen längeren Zeitraum das Risiko einer Überimmunsuppression berücksichtigt werden (siehe auch nächsten Absatz und Ziffer 7).

Benigne und maligne Veränderungen:

Im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Tacrolimus wurden benigne und maligne Veränderungen (z.B. lymphoproliferative Erkrankungen einschließlich maligner Lymphome, [Kaposi-]Sarkome und Hauttumoren, seltener auch maligne Erkrankungen des myeloischen Systems und solide epitheliale Tumoren sowie vereinzelt monoklonale Gammopathien) gemeldet.

Eine Immunsuppression führt unabhängig von dem dafür eingesetzten Medikament zu einer erhöhten Inzidenz von ca. 3-4 % von lymphoproliferativen Tumoren. Die lymphoproliferativen Tumoren unter Tacrolimus-Behandlung treten nach durchschnittlich 4,4 Monaten mit einer Gesamtinzidenz von 0,7-1,5 % zutage. Bei Kindern liegt die Inzidenz bei 4,7-6,2 %. Die Ursache liegt in einer verminderten Resistenz gegenüber Viren des Typs Epstein-Barr, Papilloma oder Herpes. Die Tumoren remittieren oft nach Absetzen oder nach Verminderung der immunsuppressiven Dosis. Auch die Induktion des Tumors ist deutlich von der initial eingesetzten Dosis abhängig.

Hinweis:

Es wurde berichtet, daß Epstein-Barr-Virus-seronegative Kleinkinder unter zwei Jahren ein erhöhtes Risiko in Bezug auf die Entstehung einer lymphoproliferativen Erkrankung aufweisen. Vor Beginn einer Therapie mit Tacrolimus bei Kleinkindern sollte daher eine EBV-Serologie durchgeführt werden. Während der Therapie empfiehlt sich eine sorgfältige Überwachung dieser Patienten.

Hypersensibilität / Allergenes Potential:

Unter der Anwendung von Tacrolimus kann es zu allergischen und anaphylaktoiden Reaktionen kommen. Diese können sich z.B. als Juckreiz oder Hitzegefühl, seltener als Hautausschläge (z.B. Flush) oder auch Schockzustände, in Einzelfällen als interstitielle Pneumonie bzw. Pneumonie mit eosinophilen Infiltraten äußern. Mit anaphylaktoiden Reaktionen muß auch ohne vorangegangenen Kontakt mit Tacrolimus bzw. Prograf Kapseln gerechnet werden.

Im Tierversuch wurde an Pavianen nach intravenöser Gabe sehr hoher Dosen von Tacrolimus (50 mg/kg Körpergewicht) Schockzustände beobachtet.

Autoimmunprozesse:

Die Beobachtungen von Vaskulitiden, Lyell-Syndromen (s.o.) sowie Stevens-Baader-Fiessinger-Johnson-Syndromen (Erythema exsudativum multiforme majus) (s.o.) in Einzelfällen lassen eine Mitbeteiligung von Tacrolimus an Autoimmunprozessen trotz seiner immunsuppressiven Wirkung wahrscheinlich erscheinen.

Verkehrshinweis

Im zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung von Tacrolimus kann es zu unerwünschten Wirkungen auf das Nervensystem und das Herz-Kreislauf-System kommen (s.o.). Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, daß beim Auftreten solcher Effekte seine Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein kann. Dieses gilt in verstärktem Maße zu Behandlungsbeginn, bei Wechsel des Immunsuppressivums sowie im Zusammenwirken mit Alkohol. Der Patient sollte angewiesen werden, beim Auftreten entsprechender Nebenwirkungen immer mit dem behandelnden Arzt Rücksprache zu halten.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

a) In vitro- und tierexperimentelle Untersuchungen sowie theoretisch abgeleitete Interaktionen

Tacrolimus wird hauptsächlich durch das Isoenzym Cytochrom P450 3A4 in der Leber metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Substanzen oder pflanzlichen Heilmitteln, die als Hemmer oder Induktoren von CYP 3A4 bekannt sind, kann den Stoffwechsel von Tacrolimus und folglich die Blutwerte von Tacrolimus erhöhen oder senken.

Substanzen oder pflanzliche Heilmittel, welche das Cytochrom P450 3A4-System hemmen:

Bromocriptin, Chinolin, Dapson, Ergotamin, Gestoden, Johanniskraut, Kortison, Lidocain, Mephenytoin, Miconazol, Midazolam, Norethindron, Oleandomycin, Tamoxifen, Verapamil etc. können die Konzentration von Tacrolimus im Blut erhöhen.

Stoffe mit induzierender Wirkung auf das Cytochrom P450 3A4-System:

Carbamazepin, Isoniazid und Metamazol etc. können die Konzentration von Tacrolimus im Blut erniedrigen.

Hemmende Wirkung von Tacrolimus auf Substanzen, deren Stoffwechsel abhängig ist vom Cytochrom P450 3A4:

Tacrolimus besitzt einen starken hemmenden Effekt auf das Isoenzym CYP 3A4. Die gleichzeitige Anwendung von Tacrolimus mit Substanzen, welche durch CYP 3A4 metabolisiert werden, kann den Stoffwechsel dieser Substanzen hemmen (z.B. Kortikosteroide und Testosteron). Orale Kontrazeptiva können daher ihre empfängnisverhütende Wirkung einbüßen (vgl. Ziffer 5).

An Tieren beobachtete Interaktionen:

Bei Ratten wurden eine verminderte Clearance und verlängerte Halbwertszeiten von Pentobarbital und Antipyrin beobachtet.

Tacrolimus wird in hohem Ausmaß an Plasmaproteine gebunden. Mögliche Interaktionen mit anderen Arzneistoffen, die ihrerseits eine hohe Plasmaeiweißbindung aufweisen, sollte vermieden werden (z.B. orale Antikoagulantien, orale Antidiabetika, nicht-steroidale Antiphlogistika).

Pharmakodynamische Interaktionen (Synergistische Effekte):

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Tacrolimus und anderen Verbindungen mit bekannter nephrotoxischer oder neurotoxischer Wirkung ist Vorsicht geboten (z.B. Aminoglykoside, Gyrasehemmer, Vancomycin, Cotrimoxazol, nicht-steroidale Antiphlogistika, Ganciclovir oder Aciclovir).

Durch kaliumreiche Ernährung sowie die Gabe kaliumhaltiger Arzneimittel oder kaliumsparender Diuretika (z.B. Amilorid, Spironolacton, Triamteren) kann eine potentiell unter der Tacrolimus-Therapie auftretende Hyperkaliämie verstärkt werden.

Zu möglichen Interaktionen zwischen Tacrolimus und Nahrung (mittelgradig fetthaltige Mahlzeit) siehe Ziffer 13.4.

Interaktionen mit Impfstoffen:

Die Wirksamkeit von Impfungen kann durch Tacrolimus beeinträchtigt werden; Lebendimpfstoffe sollten nicht gegeben werden.

b) Klinisch relevante Interaktionen

Die folgenden Interaktionen zwischen Tacrolimus und anderen zeitgleich eingesetzten Substanzen wurden klinisch beobachtet. Der zugrunde liegende Interaktionsmechanismus ist bekannt. Bei den mit Sternchen gekennzeichneten Substanzen ist eine Tacrolimus-Dosisanpassung bei fast allen Patienten notwendig. Bei den restlichen aufgelisteten Substanzen kann eine Dosisanpassung in einzelnen Fällen nötig sein.

Folgende Stoffe mit induzierender Wirkung auf das Cytochrom P450 3A4-System erniedrigen den Blutspiegel von Tacrolimus:

Rifampicin*, Phenytoin*, Phenobarbital.

Die folgenden CYP 3A4 hemmenden Substanzen verursachen eine Erhöhung des Tacrolimus-Blutspiegels:

Azol-Antimykotika (z.B. Clotrimazol, Fluconazol*, Itraconazol*, Ketoconazol*), Macrolid-Antibiotika (z.B. Clarithromycin, Erythromycin*, Josamycin), Calciumantagonisten (z.B. Diltiazem, Nifedipin, Nicardipin), HIV-Proteasehemmer (z.B. Indinavir, Ritonavir, Saquinavir), Nefazodon, Danazol, Omeprazol, Ethinylestradiol.

Tacrolimus erhöht den Blutspiegel von Phenytoin.

Bei gleichzeitiger Gabe von Methylprednisolon und Tacrolimus wurden sowohl erhöhte als auch gesenkte Tacrolimus-Spiegel im Blut gefunden.

Erhöhte Nephrotoxizität wurde bei der Anwendung der beiden nachfolgenden Substanzen mit Tacrolimus beobachtet: Amphotericin B und Ibuprofen.

Bei der gleichzeitigen Verabreichung mit Tacrolimus verlängert sich die Halbwertszeit von Ciclosporin. Ferner kann die Kombination der beiden Arzneimittel zu synergistischen/additiven nephrotoxischen Effekten führen. Deshalb ist die gleichzeitige Gabe von Ciclosporin und Tacrolimus zu vermeiden (vgl. Ziffer 5). Patienten, die zuvor mit Ciclosporin behandelt worden sind und auf Tacrolimus umgestellt werden, sollten während der ersten Tage der Behandlung mit Tacrolimus sorgfältig überwacht werden.

Prograf Kapseln sollten nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden, da angenommen werden muß, daß in solchen Fällen die Blutspiegel von Tacrolimus (durch Enzyminhibition des im Grapefruitsaft enthaltenen Flavonoids Naringenin) erheblich ansteigen können.

8. Warnhinweise

Die Einstellung von Patienten auf Tacrolimus sowie Dosisanpassungen sollten nur von Ärzten, die mit der immunsuppressiven Therapie und der Behandlung von Transplantationspatienten vertraut sind, in entsprechend ausgestatteten Einrichtungen vorgenommen werden. Der für die Dauerbehandlung und Nachsorge des Patienten verantwortliche Arzt sollte umfassend informiert sein.

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Tacrolimus ist nicht kompatibel mit PVC. Falls der Kapselinhalt mittels einer Magensonde appliziert wird, darf diese kein PVC enthalten.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Zur Risikoverminderung werden Immunsuppressiva grundsätzlich so niedrig wie möglich dosiert.

Die nachfolgenden Dosierungsempfehlungen sind lediglich als Richtlinien gedacht, da Tacrolimus eine sehr genau auf den einzelnen Patienten abgestimmte Dosierung erfordert. Zur individuellen Einstellung des Patienten stehen Kapseln zu 0,5 mg, 1 mg bzw. 5 mg Tacrolimus zur Verfügung.

Die Dosierungsangaben zu Kindern gelten für Kinder jünger als 12 Jahre. Die optimale Dosierung von Tacrolimus bei Kindern ist nicht bekannt.

Da bei Kindern insgesamt weniger klinische Erfahrungen als bei Erwachsenen vorliegen, gilt hier noch in verstärktem Maße, daß bei Kindern sorgfältig die auf das einzelne Kind abgestimmte Doseinstellung und anpassung mit Hilfe klinischer Entscheidungskriterien und eines pharmakologischen Monitorings von einem in der Kinderheilkunde erfahrenen Transplantationsmediziner erfolgen sollte. Trotz der im Kindesalter erforderlichen höheren oralen Dosierungen sollte bei der Individualdosierung die allgemeine Regel beachtet werden, daß bei Kindern unerwünschte Folgen einer (Über-)Immunsuppression (z.B. lymphoproliferative Erkrankungen) häufiger und besonders schwerwiegend sind. Daher sollte sich speziell bei Kindern die Individualisierung der Dosierung an der minimal effektiven (gerade noch ausreichenden) immunsuppressiven Dosierung ausrichten.

Dosierung lebertransplanterter Patienten

a) Erwachsene - Behandlungsbeginn

- Vorbeugung der Lebertransplantatabstoßung

Es empfiehlt sich, im Regelfall mit der Einnahme von Prograf Kapseln – evtl. mittels Magensonde – etwa 6 Stunden nach der Operation zu beginnen. Falls jedoch der klinische Zustand des Patienten keine Einnahme

der Kapseln erlaubt (z.B. wegen gastrointestinaler Resorptionsstörungen), muß die Therapie mit Prograf 5 mg/ml Infusionslösungskonzentrat begonnen werden (siehe Fachinformation Prograf 5 mg/ml Infusionslösungskonzentrat). Sobald es aber dann die individuelle Situation des Patienten zuläßt, sollte die Umstellung auf die Kapseln erfolgen.

Bei Ersteinstellung auf Prograf Kapseln oder nach Umstellung von Prograf 5 mg/ml Infusionslösungskonzentrat auf Prograf Kapseln sollte die orale Behandlung mit einer Anfangsdosis von 0,10–0,20 mg/kg KG/Tag (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, morgens und abends) erfolgen. Die bisherige klinische Erfahrung beruht auf Anfangsdosierungen mit den Kapseln in einem Bereich von 0,02–0,33 mg/kg KG/Tag.

- Behandlung der Lebertransplantatabstoßung (sowie Umstellung wegen Ciclosporin-Unverträglichkeit)

Patienten, die zuvor mit anderen Immunsuppressiva (z.B. Ciclosporin) behandelt worden sind, können in der Regel auf Prograf Kapseln (orale Therapie) umgestellt werden. Die erste Dosis von Prograf Kapseln sollte nicht eher als 24 Stunden nach der letzten Gabe von Ciclosporin eingenommen werden (vgl. Ziffer 7). Die Verabreichung von Prograf 5 mg/ml Infusionslösungskonzentrat ist nur im Ausnahmefall angezeigt.

Bei Umstellung auf Prograf Kapseln sollte die Behandlung mit einer Anfangsdosis von 0,10–0,20 mg/kg KG/Tag (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, morgens und abends) erfolgen.

b) Erwachsene – Dauer- und Erhaltungstherapie (sowie Dosisanpassungen auch infolge von Abstoßungsreaktionen und Nebenwirkungen)

Die Anfangsdosis sollte möglichst rasch auf die individuelle Erhaltungsdosis des jeweiligen Patienten mit Hilfe klinischer Entscheidungskriterien und eines pharmakokinetischen Monitorings eingestellt werden. Weitere Dosisanpassungen können später erforderlich sein, da im Verlauf der Stabilisierung des Patienten nach der Transplantation erwartet werden kann, daß sich die Verstoffwechselung von Tacrolimus verändert.

Falls Symptome einer Überdosierung oder Vergiftungserscheinungen auftreten, wie z.B. Erhöhung der Kreatinin- und/oder Blutzuckerwerte oder Auftreten von neurologischen Störungen (z.B. ausgeprägter Tremor, Insomnia oder Aphasie), sollte in der Regel die Tagesdosis in 20–25 %-Schritten herabgesetzt werden. Patienten sollten jedoch instruiert werden, in solchen Fällen die Dosis nicht selbständig zu ändern, sondern unverzüglich den behandelnden Arzt zu konsultieren.

Wenn Anzeichen einer Abstoßungsreaktion unter der Behandlung mit Tacrolimus auftreten, sollte eine Anpassung des immunsuppressiven Therapieschemas in Betracht gezogen werden. Dies kann eine Erhöhung der Dosierung von Tacrolimus in 20–25 %-Schritten, Erhöhung der Kortikosteroid-Dosis oder Zusatz von Kortikosteroiden und/oder eine kurzzeitige Therapie mit Antilymphozytenantikörpern beinhalten.

c) Kinder – Behandlungsbeginn

- Vorbeugung der Lebertransplantatabstoßung

Die Anfangsbehandlung sollte mit Prograf Kapseln erfolgen. Die intravenöse Therapie mit Tacrolimus ist nur in Ausnahmefällen erforderlich.

Bei Ersteinstellung oder nach Umstellung von der intravenösen auf die orale Darreichungsform sollte die Behandlung mit einer Anfangsdosis von 0,30 mg Tacrolimus/kg KG/Tag (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, morgens und abends) erfolgen. Die orale Therapie soll etwa 6 Stunden nach der Operation begonnen werden.

- Behandlung der Lebertransplantatabstoßung (sowie Umstellung wegen Ciclosporin-Unverträglichkeit)

Kinder, die zuvor mit anderen Immunsuppressiva (z.B. Ciclosporin) behandelt worden sind, können in der Regel direkt auf orale Tacrolimustherapie umgestellt werden. Die erste Dosis von Prograf Kapseln sollte nicht eher als 24 Stunden nach der letzten Gabe von Ciclosporin gegeben werden (vgl. Ziffer 7). Die Behandlung sollte mit einer Anfangsdosis von 0,30 mg Tacrolimus/kg KG/Tag (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, morgens und abends) erfolgen. Die Verabreichung von Prograf 5 mg/ml Infusionslösungskonzentrat ist nur im Ausnahmefall angezeigt (siehe Fachinformation Prograf 5 mg/ml Infusionslösungskonzentrat).

Sollte die Behandlung mit Prograf 5 mg/ml Infusionslösungskonzentrat begonnen worden sein, so sollte die Umstellung auf Prograf Kapseln mit einer Dosis von 0,3 mg Tacrolimus/kg KG/Tag erfolgen.

d) Kinder – Dauer- und Erhaltungstherapie (sowie Dosisanpassungen auch infolge von Abstoßungsreaktionen und Nebenwirkungen)

Die Anfangsdosis sollte möglichst rasch auf die individuelle Erhaltungsdosis des jeweiligen Patienten mit Hilfe klinischer Entscheidungskriterien und eines pharmakokinetischen Monitorings eingestellt werden.

Entsprechend den bisherigen Erfahrungen benötigen Kinder nach Lebertransplantation in der Regel - auf das Körpergewicht oder auf die Körperoberfläche bezogen - deutlich höhere orale (einzunehmende) Dosen als erwachsene Patienten bei vergleichbarer Indikationsstellung. Die erforderlichen oralen Anfangsdosen sind bei diesen Kindern in der Regel etwa eineinhalb bis zweimal höher als bei Erwachsenen. Für den weiteren Therapieverlauf kann als Regel gelten, daß die orale Tacrolimus-Dosierung bei lebertransplantierten Kindern nicht so stark herabgesetzt werden kann als bei Erwachsenen. Diese Beobachtungen werden gegenwärtig u.a. mit Unterschieden zwischen Kindern und Erwachsenen in Bezug auf die Aufnahmemengen von Tacrolimus aus dem Magen-Darm-Trakt oder der Verteilung von Tacrolimus im Körper zu erklären versucht.

Bei Leberfunktionsstörungen sollte im Verhältnis zum Schweregrad Tacrolimus entsprechend niedriger dosiert werden. Bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die das Cytochrom P450 3A-Enzymsystem induzieren, sollte die Dosis von Tacrolimus entsprechend angehoben werden (vgl. Ziffer 7).

Wenn bei Kindern Anzeichen einer Abstoßungsreaktion der transplantierten Leber unter der Basisimmunsuppression mit Tacrolimus auftreten, sollte eine Anpassung des immunsuppressiven Therapie-schemas in Betracht gezogen werden. Dies kann eine Erhöhung der Dosierung von Tacrolimus in 20-25 %-Schritten, Erhöhung der Kortikosteroid-Dosis oder Zusatz von Kortikosteroiden, und/oder eine kurzzeitige Therapie mit Antilymphozytenantikörpern beinhalten.

Die Maximaldosis sollte außer in begründeten Ausnahmefällen 0,6 mg/kg KG/Tag nicht überschreiten.

Dosierung nierentransplanzierter Patienten**a) Erwachsene - Behandlungsbeginn****- Vorbeugung der Nierentransplantatabstoßung**

Mit der Einnahme von Prograf Kapseln sollte innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beendigung der Operation begonnen werden. Falls ausnahmsweise der klinische Zustand des Patienten keine Einnahme der Kapseln erlaubt (z.B. wegen gastrointestinaler Resorptionsstörungen), muß die Behandlung mit Prograf 5 mg/ml Infusionslösungskonzentrat begonnen werden. Sobald es aber dann die individuelle Situation des Patienten zuläßt, sollte die Umstellung auf die Kapseln erfolgen.

Bei Ersteinstellung auf Prograf Kapseln oder nach Umstellung von Prograf 5 mg/ml Infusionslösungskonzentrat auf Prograf Kapseln sollte die orale Behandlung mit einer Anfangsdosis von 0,2-0,3 mg/kg KG/Tag (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, morgens und abends) begonnen werden. Die bisherige klinische Erfahrung beruht auf Anfangsdosierungen mit den Kapseln in einem Bereich von 0,07-0,50 mg/kg KG/Tag.

- Behandlung der Nierentransplantatabstoßung (sowie Umstellung wegen Ciclosporin-Unverträglichkeit)

Bezüglich Umstellung von anderen Immunsuppressiva (z.B. Ciclosporin) auf Prograf Kapseln siehe vorangegangenen Abschnitt. Die Verabreichung von Prograf 5 mg/ml Infusionslösungskonzentrat ist nur im Ausnahmefall angezeigt.

Bei Umstellung auf Prograf Kapseln sollte die Behandlung mit einer Dosis von 0,15-0,30 mg/kg KG/Tag (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, morgens und abends) begonnen werden.

b) Erwachsene – Dauer- und Erhaltungstherapie (sowie Dosisanpassungen auch infolge von Abstoßungsreaktionen und Nebenwirkungen)

Die Anfangsdosis sollte möglichst rasch auf die individuelle Erhaltungsdosis des jeweiligen Patienten mit Hilfe klinischer Entscheidungskriterien und eines pharmakokinetischen Monitorings eingestellt werden. Weitere Dosisanpassungen können später erforderlich sein, da im Verlauf der Stabilisierung des Patienten nach der Transplantation erwartet werden kann, daß sich die Verstoffwechselung von Tacrolimus verändert.

Falls Symptome einer Überdosierung oder Vergiftungserscheinungen auftreten, wie z.B. Erhöhung der Kreatinin- und/oder Blutzuckerwerte oder Auftreten von neurologischen Störungen (z.B. ausgeprägter Tremor, Insomnia oder Aphasie), sollte in der Regel die Tagesdosis in 20-25 %-Schritten herabgesetzt werden.

Patienten sollten jedoch instruiert werden, in solchen Fällen die Dosis nicht selbständig zu ändern, sondern unverzüglich den behandelnden Arzt zu konsultieren. Wenn Anzeichen einer Abstoßungsreaktion unter der Behandlung mit Tacrolimus auftreten, sollte eine Anpassung des immunsuppressiven Therapieschemas in Betracht gezogen werden. Dies kann eine Erhöhung der Dosierung von Tacrolimus in 20-25 %-Schritten, Erhöhung der Kortikosteroid-Dosis oder Zusatz von Kortikosteroiden und/oder eine kurzzeitige Therapie mit Antilymphozytenantikörpern beinhalten.

c) Kinder – Behandlungsbeginn

- Vorbeugung der Nierentransplantatabstoßung

Verschiedene Behandlungsschemata sind zur Zeit im Einsatz.

Im Transplantationszentrum mit der bislang umfangreichsten klinischen Erfahrung auf diesem Gebiet werden die Kinder innerhalb von fünf Stunden vor der Transplantation mit einer präoperativen Dosis von 0,15 mg Tacrolimus/kg KG behandelt. Direkt im Anschluß an die Operation wird eine intravenöse Dosis von 0,075-0,1 mg/kg KG/Tag verabreicht (siehe Fachinformation Prograf 5 mg/ml Infusionslösungskonzentrat).

Sobald der Patient in der Lage ist, Mahlzeiten zu sich zu nehmen, wird mit der Einnahme von Prograf Kapseln begonnen, wobei jedoch die intravenöse Therapie zunächst noch von als Dauerinfusion mit einer Dosis von 0,1 mg Tacrolimus/kg KG beibehalten wird. Die intravenöse Dosis wird dann aber allmählich herabgesetzt und schließlich beendet.

Sobald die Patienten nur noch Kapseln erhalten, werden diese in einer Dosis, die ca. 3 bis 4 mal höher ist als die, die mit der Infusion verabreicht wurde, weiterbehandelt.

Vereinzelt sind Kinder auch erfolgreich nur mit Prograf Kapseln, die erst nach der Operation verabreicht worden sind, behandelt worden (siehe entsprechende Ausführungen bei den Erwachsenen). Die Anfangsdosierung ist in diesen Fällen sehr sorgfältig und individuell auf das einzelne Kind abzustimmen; es kann jedoch auch davon ausgegangen werden, daß im Regelfall auch hier höhere Dosierungen im Vergleich zu den Erwachsenen benötigt werden.

- Behandlung der Nierentransplantatabstoßung (sowie Umstellung wegen Ciclosporin-Unverträglichkeit)

Gegenwärtig werden unterschiedliche Dosierungsschemata angewendet.

Die Anfangsdosis beträgt 0,15 mg/kg KG/Tag (einzunehmen in zwei getrennten Dosen morgens und abends). Die bisherige klinische Erfahrung beruht auf Anfangsdosierungen mit den Kapseln in einem Bereich von 0,09-0,36 mg/kg KG/Tag.

d) Kinder – Dauer- und Erhaltungstherapie (sowie Dosisanpassungen auch infolge von Abstoßungsreaktionen und Nebenwirkungen)

Die Anfangsdosis sollte möglichst rasch auf die individuelle Erhaltungsdosis des jeweiligen Patienten mit Hilfe klinischer Entscheidungskriterien und eines pharmakokinetischen Monitorings eingestellt werden.

Bei nierentransplantierten Kindern liegen nach derzeitigem Kenntnisstand die Erhaltungsdosen im Durchschnitt bei 0,18 mg/kg KG/Tag.

Bei Leberfunktionsstörungen sollte im Verhältnis zum Schweregrad Tacrolimus entsprechend niedriger dosiert werden. Bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die das Cytochrom P450 3A4-Enzymsystem induzieren, sollte die Dosis von Tacrolimus entsprechend angehoben werden (vgl. Ziffer 7).

Wenn bei Kindern Anzeichen einer Abstoßungsreaktion der transplantierten Niere unter der Basisimmunsuppression mit Tacrolimus auftreten, sollte eine Anpassung des immunsuppressiven Therapieschemas in Betracht gezogen werden. Dies kann eine Erhöhung der Dosierung von Tacrolimus in 20-25 %-Schritten, Erhöhung der Kortikosteroid-Dosis oder Zusatz von Kortikosteroiden, und/oder eine kurzzeitige Therapie mit Antilymphozytenantikörpern beinhalten.

Die Maximaldosis sollte außer in begründeten Ausnahmefällen 0,6 mg/kg KG/Tag nicht überschreiten.

Dosierung in speziellen Patientengruppen – alle Indikationen

a) Ältere Patienten

Es gibt bislang keine Anhaltspunkte dafür, daß bei älteren Patienten andere als die bei den übrigen Erwachsenen beschriebenen Dosierungen erforderlich sind. Generell sollte bedacht werden, daß ältere Patienten ein hö-

heres Nebenwirkungsrisiko als jüngere Patienten aufweisen, was bei der Einstellung älterer Patienten auf Tacrolimus berücksichtigt werden sollte.

b) Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte eine individuelle Herabsetzung der Dosis in 20-25 %-Schritten durchgeführt werden.

Die empfohlenen Anfangsdosen bei Patienten, die von Kortikosteroiden auf Tacrolimus umgestellt werden bzw. von Beginn an nach Lebertransplantation auf Tacrolimus eingestellt werden (s.o.), berücksichtigen bereits die dabei regelmäßig bestehenden Leberfunktionsstörungen. Dennoch sollte das Ausmaß der Leberfunktionsstörung (Transplantatabstoßung) bzw. die Funktionsaufnahme der transplantierten Leber (Primärtherapie) bei der Wahl der Anfangsdosis mit berücksichtigt werden.

Die erwähnten Anzeichen einer Überdosierung oder von Vergiftungserscheinungen sind dabei zu beachten.

Bezüglich Leberfunktionsstörungen bei Kindern siehe oben.

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen kann davon ausgegangen werden, daß eine Dosisanpassung aufgrund pharmakokinetischer Gesichtspunkte nicht erforderlich ist. Aufgrund der möglichen nierenschädigenden Nebenwirkungen von Tacrolimus wird jedoch eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion inklusive der Bestimmung von Kreatinin, Kreatininclearance und Harnvolumen empfohlen. Da Tacrolimus nicht dialysierbar ist, ist eine Dosisanpassung bei Dialysepatienten nicht erforderlich.

Blutspiegelbestimmung

Siehe Ziffer 13.3

11. Art und Dauer der Anwendung

a) Art der Anwendung

Die orale Tagesdosis ist auf zwei Einzeldosen - morgens und abends - zu verteilen.

Sollte die Verabreichung von ungeraden Kapselanzahlen erforderlich sein, so sollte die größere Menge morgens gegeben werden (z.B. bei 7 mg Tagesdosis, 4 Kapseln zu 1 mg morgens und 3 Kapseln zu 1 mg abends).

Die Kapseln sind mit Flüssigkeit (am besten Wasser, nicht mit Grapefruit-Saft) entweder eine Stunde vor oder zwei Stunden nach einer Mahlzeit unzerkaut einzunehmen.

Die Kapseln sollen dem Blister erst unmittelbar vor dem Einnehmen entnommen werden.

Zur Haltbarkeit der Kapseln in den Blistern nach Öffnen des Aluminiumbeutels siehe Ziffer 15.

Zur Optimierung der Stabilität enthalten die Aluminiumbeutel ein Trockengel-Päckchen. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, daß dieses nicht zum Verzehr bestimmt ist.

Tacrolimus ist nicht kompatibel mit PVC. Falls der Kapselinhalt mittels einer Magensonde appliziert wird, darf diese kein PVC enthalten.

b) Dauer der Anwendung

Bei der Behandlung mit den Kapseln handelt es sich in der Regel um eine Dauertherapie, um eine Abstoßung des Transplantats zu verhindern.

Es ist daher keine Begrenzung der Anwendungsdauer für die Kapseln vorgesehen.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

a) Symptome der Intoxikation

Mit Überdosierungen am Menschen liegen wenig Erfahrungen vor.

Bislang ist ein Fall einer Intoxikation in suizidaler Absicht berichtet worden, wobei 150 mg Tacrolimus eingenommen wurden. Aufgrund starken Erbrechens konnte die genaue Körperexposition nicht ermittelt werden. Es wurden keine nennenswerten Vergiftungssymptome festgestellt.

Aus der Anfangszeit der klinischen Entwicklung von Tacrolimus liegen Berichte über Patienten vor, die mit zwei- bis dreimal höheren als den derzeit eingesetzten Dosen behandelt wurden. Die dabei gesehenen Intoxikations

symptome umfaßten Nephrotoxizität (bis hin zum Nierenversagen), die auch nach längerer Therapiedauer noch auftreten kann, Neurotoxizität (bis hin zu Dysarthrie, Krampfanfällen, Delirium, Koma), Diabetes mellitus (teilweise insulinpflichtig), Bluthochdruck sowie Elektrolytstörungen (z.B. Hyperkaliämie).

Tacrolimus wird vornehmlich in der Leber metabolisiert. Bei Patienten mit unzureichender Leberfunktion (z.B. infolge einer Abstoßung einer transplantierten Leber) oder beim Umstellen von einem anderen Immunsuppressivum auf Tacrolimus (vgl. Ziffer 7) sollte der Status des Patienten sorgfältig kontrolliert werden, um die Gefahr einer Intoxikation zu vermeiden.

b) Therapie von Intoxikationen

Zuerst sollte versucht werden, die Dosis von Tacrolimus zu reduzieren. Im Einzelfall kann es notwendig sein, auf ein anderes Immunsuppressivum umzustellen.

Ein spezifisches Antidot zu Tacrolimus ist nicht verfügbar. Im Falle einer Überdosierung sind eine symptomatische Behandlung und allgemein unterstützende Maßnahmen angezeigt. Aufgrund der 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-Blutkonzentrationen vor, bei denen der Einsatz von Hämodilution bzw. Hämodiafiltration die Spiegel von Tacrolimus in erheblichem Umfang senken konnte. Erfahrungen zur Hämotherapie liegen nicht vor. Im Falle einer oralen Intoxikation können eine Magenspülung sowie die Einnahme von absorbierenden Mitteln (z.B. Aktivkohle) von Nutzen sein.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Tacrolimus, ein von dem Bakterium *Streptomyces tsukubaensis isoliertes Makrolid*, besitzt ausgeprägte immunsuppressive Wirkungen, die sowohl *in vivo* als auch *in vitro* untersucht wurden. Im einzelnen hemmt Tacrolimus die Bildung von zytotoxischen Lymphozyten (T-Zellen), welche für die Organabstoßung hauptverantwortlich sind. Weiterhin unterdrückt Tacrolimus die Bildung von Lymphokinen wie Interleukin-2, -3 und γ -Interferon sowie die Expression des Interleukin-2 Rezeptors. Somit werden die T-Zell-Aktivierung und die von T-Helfer-Zellen abhängige B-Zell-Proliferation unterbunden. Auf molekularer Ebene scheint der Effekt von Tacrolimus durch Bindung an ein cytosolisches Protein (FKBP), welches auch für die intrazelluläre Anreicherung der Substanz verantwortlich ist, vermittelt zu werden.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

a) Akute Toxizität

Es wurden Versuche an Mäusen, Ratten und Pavianen durchgeführt. Die minimal letale Dosis beträgt bei Ratten bei intravenöser Gabe 18 mg/kg, bei peroraler Gabe 100 mg/kg, bei Pavianen entsprechend 50 mg/kg und 250 mg/kg. Das Vergiftungsbild setzt sich innerhalb der ersten 6 Tage bei Ratten zusammen aus verminderter Spontanmotilität, Magenläsionen, Darminvaginationen, Atrophie von Dünndarm und Milz, Ptosis, bei Pavianen aus Schock, zusammengekauelter Haltung und Erbrechen.

b) Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Es wurden Versuche an Ratten, Kaninchen, Hunden und Pavianen durchgeführt. Bei allen Spezies waren dosisabhängig Anorexie und verminderte Körpergewichtsentwicklung zu beobachten. An Ratten traten bei oraler Behandlung über 52 Wochen bei einer Dosierung von 1,5 mg/kg KG/Tag Todesfälle auf. Das Allgemeinbefinden der überlebenden Tiere dieser Dosisgruppe war deutlich reduziert. Die Tiere zeigten Auszehrung, Tremor und unsicheren Gang. Paviane, die über 13 Wochen mit 36 mg/kg KG/Tag Tacrolimus behandelt wurden, zeigten ähnliche Symptome. Gelegentlich wurde bei Ratten und Pavianen eine Gingivitis gefunden.

An Ratten, Kaninchen und Pavianen induzierte Tacrolimus Nierentoxizität. An Ratten traten histopathologische Nierenveränderungen in Form von basophilen Rindentubuli, Auskleidung der Sammelrohre mit hellen klaren Zellen und Verkalkungen am kortikomedullären Übergang nach 13-wöchiger Behandlung ab einer Dosis von

3,2 mg/kg KG/Tag und nach 52-wöchiger Behandlung ab 1,5 mg/kg KG/Tag auf. Die Befunde waren von entsprechenden funktionellen Veränderungen (erhöhte Serumharnstoffspiegel, Glukosurie) begleitet. An Pavianen wurde nach 13-wöchiger Behandlung ab einer Dosis von 9 mg/kg KG/Tag nur eine renale Funktionsstörung beobachtet.

Tacrolimus ist in verschiedenen Spezies diabetogen. Über die Ursachen ist nichts bekannt. Die minimal toxische Dosierung lag an Ratten nach oraler Behandlung über 13 Wochen bei 3,2 mg/kg KG/Tag und bei Behandlung über 52 Wochen bei 1,5 mg/kg KG/Tag. Nach intravenöser Gabe über 4 Wochen traten Pankreasveränderungen ab 0,1 mg/kg KG/Tag auf. Bei Pavianen lag die minimal toxische Dosis nach 13-wöchiger oraler Behandlung bei 18 mg/kg KG/Tag und nach 4-wöchiger intravenöser Behandlung bei 0,5 mg/kg KG/Tag.

Hinweise auf Lebertoxizität von Tacrolimus ergaben sich an Ratten nach Behandlung über 52 Wochen, an Hunden aus einer 2-wöchigen Toxizitätsstudie und aus Transplantationsexperimenten. Paviane zeigten keine solchen Effekte.

An Ratten traten nach oraler Behandlung über 13 Wochen und 52 Wochen Linsentrübungen ab einer Dosis von 3,2 mg/kg KG/Tag bzw. 0,5 mg/kg KG/Tag auf. An Pavianen wurden keine Augenveränderungen gefunden.

Toxische Effekte auf das Nervensystem wurden bei Ratten nach 13-wöchiger Behandlung mit 3,2 mg/kg KG/Tag in Form einer fokalen Enzephalomyelitis beobachtet. Entzündlich-degenerative Veränderungen wurden nach Behandlung über 52 Wochen ab 0,15 mg/kg KG/Tag am Sehnerv und ab 0,5 mg/kg KG/Tag am Ischiasnerv und in spinalen Nervenwurzeln gefunden. Diese Befunde waren von entsprechenden klinischen Symptomen (Tremor, unsicherer Gang, eingeschränkter Gebrauch der Hinterbeine) begleitet.

Kaninchen reagierten besonders empfindlich auf die intravenöse Gabe von Tacrolimus. Nach 4-wöchiger intravenöser Behandlung traten ab einer Dosis von 0,05 mg/kg 2 x täglich kardiotoxische Effekte auf.

c) Mutagenes Potential

In-vitro- und *in-vivo*-Tests ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potential.

d) Tumorerzeugendes Potential

Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen mit der jeweils maximal tolerierbaren Dosis (MTD; 2,5-5 mg/kg KG/Tag) ergaben keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential.

e) Reproduktionstoxizität

Tacrolimus passiert bei der Ratte die Plazenta und ist in der Milch in denselben Konzentrationen zu finden wie im Plasma. Der Wirkstoff hat bei Ratten und Kaninchen teratogene Eigenschaften und verursacht Ventrikelseptumdefekte. Bei Ratten traten embryonale Effekte auf. Postnatale Lebensfähigkeit, Wachstum und Entwicklung der Jungtiere waren vermindert oder verzögert. Die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten war oberhalb einer Dosis von 1,0 mg/kg KG/Tag beeinträchtigt. Ab 1,0 mg/kg KG/Tag war die Spermienanzahl und –motilität vermindert. Es ist nicht auszuschließen, daß Tacrolimus die Fertilität des Mannes beeinträchtigen könnte.

Es gibt bisher nur unzureichende Erfahrungen mit der Anwendung in der Schwangerschaft beim Menschen. Ein Risiko besteht für Frühgeburten (< 37. Woche) sowie für das Auftreten einer Hyperkaliämie, die sich jedoch spontan wieder normalisiert, bei Neugeborenen. Spezifische Anhaltspunkte für ein teratogenes Risiko liegen bisher nicht vor.

13.3 Pharmakokinetik

Blutspiegelbestimmung

Zur quantitativen Bestimmung von Tacrolimus im Blut stehen auf immunologischen Reaktionen basierende Verfahren zur Verfügung, die sich alle klinisch kaum bedeutsam voneinander unterscheiden. Sie sind alle nicht ganz spezifisch, reichen jedoch für das routinemäßige Drug Monitoring in den meisten Fällen auch hinsichtlich ihrer Sensitivität aus. Bei schwer einzustellenden Patienten kann die an HPLC gekoppelte Massenspektrometrie hilfreich sein.

Blutkonzentrationsbestimmungen können in speziellen Therapiesituationen sinnvoll und hilfreich sein. Die regelmäßige Messung der Tacrolimuskonzentration im Blut dient dazu, festzustellen, ob sich der Talspiegel von Tacrolimus im angestrebten Bereich befindet. Über einen Zusammenhang zwischen dem therapeutischen Nut-

zen und den Konzentrationen von Tacrolimus im Blut gibt es widersprüchliche Untersuchungsergebnisse, ein Zusammenhang zwischen erhöhten Blutspiegeln und Zunahme der Toxizität bzw. unerwünschter Wirkungen gilt jedoch als gesichert. Die Bioverfügbarkeit von Tacrolimus ist inter- und intraindividuell variabel und störanfällig, und die Metabolisierung von Tacrolimus kann durch eine Begleitmedikation beeinflusst werden.

In den ersten drei Monaten nach der Transplantation scheinen im Blut gemessene Talspiegel (gemessen mit unspezifischen immunologischen Verfahren) von 10-20 µg/l und danach zwischen 5-15 µg/l therapeutisch sinnvolle Konzentrationsbereiche zu sein. Da Tacrolimus sehr langsam aus dem Körper ausgeschieden wird, sollte beachtet werden, daß Dosisänderungen erst nach einigen Tagen ihren Niederschlag in Änderungen der Talspiegel finden.

Die Blutspiegelmessungen von Tacrolimus stellen jedoch allein kein ausreichendes diagnostisches Mittel dar; sie müssen immer im Zusammenhang mit dem klinischen Bild des Patienten und dessen laborchemischen Parametern gesehen werden. Im Zweifelsfall ist der klinische Befund den Blutspiegelbestimmungen vorzuziehen.

Alle nachfolgend genannten pharmakokinetischen Daten von Tacrolimus wurden mittels eines nicht-automatisierten ELISA ermittelt.

Resorption

Die Resorption und damit der Blutspiegelverlauf unterliegen einer großen interindividuellen Variabilität. Bei den meisten nierentransplantierten Patienten werden maximale Blutspiegel zwischen 1 und 3 Stunden nach Kapsel-einnahme erreicht. Orale Dosierungen von 0,10, 0,15 und 0,20 mg/kg führten innerhalb von 0,7 bis 6 Stunden zu maximalen Konzentrationen von 19, 24 bzw. 48 µg/l.

Verteilung und Elimination

Tacrolimus ist im Blut an Erythrozyten gebunden. In Blutproben von mit Tacrolimus behandelten Patienten wurde ein Vollblut- zu Plasmaverhältnis von mehr als 20:1 gefunden. Die Verteilung von Tacrolimus zwischen Erythrozyten und Plasma ist stark vom Hämatokritwert, der Tacrolimus-Konzentration und der Temperatur abhängig. Im Plasma ist die Substanz größtenteils an Plasmaproteine gebunden (> 98,8 %).

Nach Beendigung einer intravenösen Infusion von Tacrolimus fällt der Spiegel im Plasma rasch ab, was auf eine schnelle Verteilung der Substanz außerhalb des Plasmakompartimentes schließen läßt. Wenn ein Verteilungsgleichgewicht erreicht ist, nimmt der Spiegel mit einer langsameren Geschwindigkeit entsprechend der Disposition von Tacrolimus ab.

Die Pharmakokinetik von Tacrolimus nach intravenöser Infusion bei Transplantationspatienten kann durch ein 2-Kompartimentmodell beschrieben werden. Nach oraler Anwendung von 3 bis 10 mg Tacrolimus verhalten sich die pharmakokinetischen Kenngrößen AUC und C_{max} proportional zur Dosis.

Entsprechend der hohen Anreicherung von Tacrolimus in Erythrozyten beträgt das scheinbare Verteilungsvolumen - berechnet auf der Grundlage von Plasmakonzentrationen - 1095 l. Ausgehend von Vollblutkonzentrationen liegen die Verteilungsvolumina im Steady State bei Leber- und Nierentransplantationspatienten durchschnittlich bei 64,4 l bzw. 93,8 l. Nach oraler Dosierung (0,15 mg/kg bid) bei lebertransplantierten Patienten wurden Steady State-Konzentrationen von Tacrolimus in den meisten Fällen innerhalb von 3 Tagen erreicht.

Die durchschnittliche Gesamtkörper-Clearance, die über Vollblutkonzentrationsdaten ermittelt wurde, beträgt ungefähr 2,43 l/h in Probanden, 4,05 l/h in Lebertransplantationspatienten und 6,7 l/h in Nierentransplantationspatienten. Die Eliminationshalbwertszeit, basierend auf Vollblutkonzentrationen, liegt bei Lebertransplantationspatienten im Mittel bei 11,7 Stunden (Bereich von 6,1-20,9 Stunden) und bei Nierentransplantationspatienten im Mittel bei 15,6 Stunden (Bereich von 3,75-56,7 Stunden). Die renale Clearance ist geringer als 1 ml/min. Es gibt Hinweise darauf, daß Patienten mit Leberfunktionsstörungen im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion höhere Tacrolimuskonzentrationen aufweisen. Die resultierenden Halbwertszeiten sind entsprechend länger, die Clearance ist geringer.

Weniger als ein Prozent einer intravenösen oder oralen Dosis von Tacrolimus wird als unveränderte Substanz mit dem Urin ausgeschieden. Die Metaboliten von Tacrolimus werden primär über die Galle ausgeschieden.

Metabolisierung

Tacrolimus wird weitgehend in der Leber metabolisiert. Es besitzt eine hohe Affinität zum hepatischen Cytochrom P450 3A-System (insbesondere zum Cytochrom P450 3A4). In-vitro-Untersuchungen an Hepatozyten

(Mensch und Tier) wiesen mindestens 9 Metabolite nach, wovon einige pharmakologisch wirksam sind. Zu den möglichen hepatischen Phase-I-Reaktionen von Tacrolimus werden Monodemethylierung, Didemethylierung, Hydroxylierung und auch die Kombination von Monodemethylierung und Hydroxylierung gerechnet. Daten in Bezug auf einen Phase-II-Mechanismus von Tacrolimus sind nicht verfügbar.

Untersuchungen beim Tier deuten daraufhin, daß oral verabreichtes Tacrolimus auch in der Darmwand metabolisiert wird.

13.4 Bioverfügbarkeit

Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Tacrolimus aus den Kapseln bezogen auf das Infusionslösungskonzentrat wird in Lebertransplantationspatienten mit 21,8 % und in Nierentransplantationspatienten mit 20,1 % angenommen.

Die mittlere orale Bioverfügbarkeit von Tacrolimus aus 1 mg und 5 mg Kapseln wird, bestimmt in Probanden, mit 17,4 % und 14,4 % angenommen. Die prozentuale Differenz in der Bioverfügbarkeit beider Kapseln beträgt nach diesen Daten 17,7 %.

Neuere Daten zeigten hingegen eine Bioäquivalenz zwischen den 1 mg und den 5 mg Kapseln (verabreicht als 5 mg Einzeldosis an Probanden, cross-over).

Nahrungsaufnahme (insbesondere fetthaltige) beeinträchtigt die Bioverfügbarkeit von Tacrolimus erheblich. Sie ist bis 1,5 Stunden nach Nahrungsaufnahme deutlich reduziert.

Bei Lebertransplantationspatienten wurde beobachtet, daß die orale Bioverfügbarkeit von Tacrolimus reduziert und die t_{max} verlängert war, wenn die Substanz gleichzeitig mit einer mittelgradig fetthaltigen Mahlzeit eingenommen wurde. Bei der AUC war eine Abnahme zu verzeichnen (in Plasma um 27 %, in Vollblut um 35 %), ebenso bei der Maximalkonzentration C_{max} (in Plasma auf 50 %, in Vollblut auf 57 %). Die Werte für t_{max} hingegen vergrößerten sich auf 173 % für Plasma und Vollblut. Beide Parameter, Geschwindigkeit und Absorption, wurden also reduziert, wenn Tacrolimus mit dem Essen gegeben wurde.

Um maximale Resorption zu erreichen, wird eine zu den Mahlzeiten zeitlich versetzte Einnahme der Kapseln empfohlen (1 Stunde vorher oder 2-3 Stunden nachher).

Bei Nierentransplantierten wurde berichtet, daß eine Mahlzeit die Resorption von Tacrolimus nicht beeinflußt; allerdings wurden starke interindividuelle Schwankungen beobachtet, so daß individuelle Dosisanpassungen notwendig sein können.

14. Sonstige Hinweise

Basierend auf dem Nebenwirkungsspektrum (vgl. Ziffer 6) von Tacrolimus sollte besonders während der ersten Behandlungsmonate die vollständige Überwachung der Patienten gewährleistet sein. Vor allem sollten folgende Parameter regelmäßig kontrolliert werden: Blutdruck, EKG, neurologischer Status, Blutzucker, Kalium und andere Elektrolyte, Kreatinin, Blut-Harnstoff-Stickstoff, Blutbild, Gerinnungsstatus, Leberwerte (vgl. Ziffern 6 und 7) und Sehvermögen. Klinisch relevante Abweichungen dieser Parameter können Anzeichen einer Überdosierung sein und gegebenenfalls eine sofortige Dosisreduzierung erfordern (vgl. Ziffern 6, 10 und 12). Diese Kontrolluntersuchungen sollten besonders engmaschig in den ersten Behandlungsmonaten erfolgen. Im Regelfall verlängern sich in der Folgezeit die Untersuchungsabstände.

Der Patient sollte instruiert werden, sicherheitshalber immer den behandelnden Arzt zu konsultieren, falls er unspezifische Krankheitssymptome wie Fieber, Unwohlsein oder Schmerzen am Ort des transplantierten Organs verspürt, da dies Anzeichen einer Transplantatabstoßung sein können.

Hinweis:

Nierentransplantierte Patienten, welche mit Tacrolimus behandelt werden, sollten sorgfältig überwacht werden. Bei der Auswertung der zur Verfügung stehenden Studienergebnisse nierentransplanterter Patienten wurde in einer einzigen Studie eine Erhöhung der Gesamt- und Infektionsmortalität beobachtet, ein Zusammenhang mit der Tacrolimus-Medikation aber nicht gesichert.

15. Dauer der Haltbarkeit

Prograf 0,5 mg/1 mg/5 mg Kapseln

Im ungeöffneten Aluminiumbeutel:

Wie in den Bezugsländern angegeben.

Nach Öffnen des Aluminiumbeutels sollen die Kapseln aus den Blistern innerhalb von 9 Monaten aufgebraucht werden. Die Patienten sollten entsprechend angewiesen werden.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Nach Herausnahme aus dem Aluminiumbeutel sollen die Blister vor Feuchtigkeit geschützt aufbewahrt werden.

16a. Entsorgung

Unverbrauchte Kapseln sollten nicht in den normalen Abfall geworfen werden, sondern in entsprechenden Einrichtungen entsorgt werden.

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Prograf 0,5 mg Kapseln

Packung zu 50 und 60 Kapseln

Prograf 1 mg Kapseln

Packungen zu 30, 50, 60, 90 (3x30), 100, 120 (2x60) Kapseln

Anstaltspackungen

Prograf 5 mg Kapseln

Packungen zu 30, 50, 60 (2x30) Kapseln

Anstaltspackungen

Ein Blister enthält jeweils 10 Kapseln. Fünf bzw. sechs Blister sind jeweils in einem Aluminiumbeutel abgepackt.

18. Stand der Information

September 2001

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH

Am Gänslehen 4 - 6

83451 Piding

Tel.: 08651/704-0