

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Advagraf 0,5 mg Hartkapseln, retardiert  
Advagraf 1 mg Hartkapseln, retardiert  
Advagraf 3 mg Hartkapseln, retardiert  
Advagraf 5 mg Hartkapseln, retardiert

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Advagraf 0,5 mg Hartkapseln, retardiert

Jede retardierte Hartkapsel enthält 0,5 mg Tacrolimus (als Monohydrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Kapsel enthält 51,09 mg Lactose.

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

### Advagraf 1 mg Hartkapseln, retardiert

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Kapsel enthält 102,17 mg Lactose.

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

### Advagraf 3 mg Hartkapseln, retardiert

Jede retardierte Hartkapsel enthält 3 mg Tacrolimus (als Monohydrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Kapsel enthält 306,52 mg Lactose.

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

### Advagraf 5 mg Hartkapseln, retardiert

Jede retardierte Hartkapsel enthält 5 mg Tacrolimus (als Monohydrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Kapsel enthält 510,9 mg Lactose.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert

### Advagraf 0,5 mg Hartkapseln, retardiert

Gelatinekapseln, gefüllt mit weißem Pulver, bedruckt mit roter Tinte auf dem hellgelben Kapseloberteil mit „0,5 mg“ und auf dem orangen Kapselunterteil mit „\* 647“.

### Advagraf 1 mg Hartkapseln, retardiert

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

### Advagraf 3 mg Hartkapseln, retardiert

Gelatinekapseln, gefüllt mit weißem Pulver, bedruckt mit roter Tinte auf dem orangen Kapseloberteil mit „3 mg“ und auf dem orangen Kapselunterteil mit „\* 637“.

### Advagraf 5 mg Hartkapseln, retardiert

Gelatinekapseln, gefüllt mit weißem Pulver, bedruckt mit roter Tinte auf dem gräulichroten Kapseloberteil mit „5 mg“ und auf dem orangen Kapselunterteil mit „\* 687“.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei erwachsenen Nieren- oder Lebertransplantatempfängern.

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

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Advagraf ist eine orale Formulierung von Tacrolimus zur einmal täglichen Einnahme. Die Behandlung mit Advagraf erfordert eine sorgfältige Überwachung des Patienten durch entsprechend qualifiziertes und ausgerüstetes Personal. Nur Ärzte, die mit der immunsuppressiven Therapie und der Behandlung von Transplantationspatienten vertraut sind, sollten dieses Arzneimittel verordnen oder Änderungen in der immunsuppressiven Therapie vornehmen.

Eine unachtsame, versehentliche oder unbeaufsichtigte Umstellung zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit unmittelbarer oder retardierter Freisetzung ist gefährlich. Aufgrund klinisch relevanter Unterschiede der systemischen Exposition von Tacrolimus kann dies zu Transplantatabstoßungen oder zu einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen, einschließlich Unter- oder Überimmunsuppression, führen. Patienten sollten stets dieselbe Tacrolimus-Formulierung und die entsprechende tägliche Dosierung beibehalten; Umstellungen der Formulierung oder des Regimes sollten nur unter der engmaschigen Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners vorgenommen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Nach einer Umstellung auf eine alternative Formulierung, müssen eine therapeutische Arzneimittelüberwachung und entsprechende Dosisanpassungen durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass die systemische Exposition von Tacrolimus erhalten bleibt.

#### Dosierung

Die im Folgenden empfohlenen Initialdosen sind nur als Richtlinien gedacht. Advagraf wird normalerweise in der ersten postoperativen Phase in Kombination mit anderen Immunsuppressiva gegeben. Die Dosis richtet sich dabei nach dem gewählten immunsuppressiven Regime. Die Dosierung von Advagraf sollte in erster Linie auf der klinischen Beurteilung von Abstoßung und Verträglichkeit im Einzelfall und auf Blutspiegelbestimmungen beruhen (siehe unten unter „Therapeutische Arzneimittelüberwachung“). Wenn klinische Zeichen einer Transplantatabstoßung auftreten, ist eine Veränderung der immunsuppressiven Therapie in Betracht zu ziehen.

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

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

### Prophylaxe der Nierentransplantatabstoßung

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

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

### Prophylaxe der Lebertransplantatabstoßung

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

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

### Umstellung von Prograf-behandelten Patienten auf Advagraf

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

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

### Umstellung von Ciclosporin auf Tacrolimus

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

### Behandlung der Transplantatabstoßung

Zur Behandlung von Abstoßungsreaktionen wurden bereits höhere Tacrolimus-Dosen, eine zusätzliche Kortikosteroidtherapie und kurzfristige Gaben monoklonaler/polyklonaler Antikörper eingesetzt. Bei Anzeichen von Toxizität, wie schwere Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8), muss die Advagraf-Dosis gegebenenfalls herabgesetzt werden.

### Behandlung der Transplantatabstoßung nach Nieren- oder Lebertransplantation

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

### *Behandlung der Transplantatabstoßung nach Herztransplantation*

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

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

Obwohl es keine klinische Erfahrung mit Advagraf bei lungen-, pankreas- und darmtransplantierten Patienten gibt, kam bei lungentransplantierten Patienten Prograf in einer oralen Initialdosis von 0,10 - 0,15 mg/kg/Tag, bei pankreastransplantierten Patienten in einer oralen Initialdosis von 0,2 mg/kg/Tag und bei Darmtransplantatempfängern in einer oralen Initialdosis von 0,3 mg/kg/Tag zur Anwendung.

### Therapeutische Arzneimittelüberwachung

Die Dosis sollte in erster Linie auf der klinischen Beurteilung von Abstoßung und Verträglichkeit im Einzelfall unter Zuhilfenahme von Tacrolimus-Talspiegel-Kontrollen im Vollblut beruhen.

Als Hilfsmittel für die Optimierung der Dosierung können zur Bestimmung der Tacrolimuskonzentrationen im Vollblut mehrere Immunassays herangezogen werden. Die in der Literatur angegebenen Konzentrationen sind unter Berücksichtigung der verwendeten Methoden sorgfältig mit individuellen Werten zu vergleichen. In der gegenwärtigen klinischen Praxis werden Vollblutkonzentrationen mit Immunassay-Methoden überwacht. Die Korrelation zwischen Tacrolimus-Talspiegeln ( $C_{24}$ ) und systemischer Exposition ( $AUC_{0-24}$ ) ist bei den zwei Formulierungen Advagraf und Prograf vergleichbar.

Nach der Transplantation ist eine Überwachung der Talspiegel von Tacrolimus geboten. Die Bestimmung der Tacrolimus-Talspiegel sollte ca. 24 Stunden nach der Gabe von Advagraf unmittelbar vor der nächsten Dosis erfolgen. Es wird empfohlen, häufige Kontrollen der Tacrolimus-Talspiegel während der ersten zwei Wochen nach Transplantation durchzuführen, gefolgt von periodischen Kontrollen während der Erhaltungstherapie. Blutspiegel von Tacrolimus sollten auch nach Umstellung von Prograf auf Advagraf, Dosisanpassungen, Änderungen der immunsuppressiven Therapie oder bei gleichzeitiger Anwendung von Substanzen, die die Tacrolimus-Vollblutkonzentration verändern könnten, eng kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Häufigkeit der Blutspiegelbestimmungen richtet sich nach den klinischen Erfordernissen. Da Tacrolimus eine Substanz mit einer niedrigen Clearance ist, können daher nach Anpassungen an das Advagraf-Dosisregime mehrere Tage erforderlich sein, bis das angestrebte Steady State erreicht ist.

Die Daten von klinischen Studien lassen darauf schließen, dass eine erfolgreiche Behandlung in den meisten Fällen möglich ist, wenn die Talspiegel im Blut 20 ng/ml nicht überschreiten. Bei der Beurteilung von Vollblutspiegeln ist die klinische Situation des Patienten zu berücksichtigen. In der klinischen Praxis liegen die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut in der ersten Zeit nach Lebertransplantationen gewöhnlich im Bereich von 5 - 20 ng/ml und bei nieren- und herztransplantierten Patienten bei 10 - 20 ng/ml. Während der darauffolgenden Erhaltungstherapie von Leber-, Nieren- und Herztransplantatempfängern lagen die Blutkonzentrationen in der Regel im Bereich von 5 - 15 ng/ml.

### Spezielle Patientenpopulationen

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Da die Nierenfunktion keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tacrolimus ausübt, kann davon ausgegangen werden (siehe Abschnitt 5.2), dass eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist. Aufgrund des nephrotoxischen Potentials von Tacrolimus wird jedoch eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion (einschließlich einer regelmäßigen Bestimmung der Serumkreatininspiegel, einer Berechnung der Kreatininclearance und einer Überwachung des Harnvolumens) empfohlen.

### *Ethnische Zugehörigkeit*

Im Vergleich zu Kaukasiern benötigen Patienten mit schwarzer Hautfarbe höhere Tacrolimus-Dosen, um ähnliche Talspiegel zu erreichen.

### *Geschlecht*

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

### *Ältere Patienten*

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

### *Kinder und Jugendliche*

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

### *Art der Anwendung*

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

Bei Patienten, die keine oralen Arzneimittel während der unmittelbaren Post-Transplantationsperiode einnehmen können, kann die Tacrolimus-Therapie bei einer Dosis von circa 1/5 der empfohlenen oralen Dosis für die entsprechende Indikation intravenös eingeleitet werden (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) für Prograf 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung).

## **4.3 Gegenanzeigen**

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

Überempfindlichkeit gegen sonstige Makrolide.

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

Anwendungsfehler, einschließlich unachtsamer, unbeabsichtigter oder unbeaufsichtigter Umstellung zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit unmittelbarer oder retardierter Freisetzung, sind beobachtet worden. Das hat zu schwerwiegenden Nebenwirkungen geführt, einschließlich Transplantatabstoßungen oder anderen Nebenwirkungen, welche infolge von Tacrolimus-Unter- oder Überexposition auftreten können. Patienten sollten stets dieselbe Tacrolimus-Formulierung und die entsprechende tägliche Dosierung beibehalten. Umstellungen der Formulierung oder des Regimes sollten nur unter der engmaschigen Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners vorgenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

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

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

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

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

Wenn Substanzen mit einem Wechselwirkungspotenzial (siehe Abschnitt 4.5) – besonders starke CYP3A4-Inhibitoren (wie z. B. Telaprevir, Boceprevir, Ritonavir, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Telithromycin oder Clarithromycin) oder CYP3A4-Induktoren (wie z. B. Rifampicin, Rifabutin) – mit Tacrolimus kombiniert werden, sollten die Tacrolimus-Blutspiegel überwacht werden, damit gegebenenfalls die Tacrolimus-Dosis angepasst werden kann, um die entsprechende Exposition von Tacrolimus zu erhalten.

Wegen möglicher Wechselwirkungen, die zu einer Herabsetzung der Tacrolimusspiegel im Blut und einer Abschwächung der klinischen Wirkung von Tacrolimus führen können, oder auch zu einem Anstieg der Tacrolimusspiegel im Blut und einer möglichen Intoxikation mit Tacrolimus führen können, sind pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, oder andere pflanzliche Präparate, während einer Behandlung mit Advagraf zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Gabe von Ciclosporin und Tacrolimus ist zu vermeiden. Bei Patienten, die Tacrolimus im Anschluss an eine Ciclosporin-Behandlung erhalten, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Eine hohe Kaliumaufnahme oder kaliumsparende Diuretika sollten vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bestimmte Kombinationen von Tacrolimus mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen nephrotoxische oder neurotoxische Effekte haben, könnten das Risiko des Auftretens dieser Effekte erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

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

#### Gastrointestinale Erkrankungen

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

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

#### Herzerkrankungen

In seltenen Fällen war unter Prograf eine als Kardiomyopathie bezeichnete Kammer- oder Septumhypertrophie zu beobachten, die auch unter Advagraf vorkommen kann. Diese Störung war in den meisten Fällen reversibel und trat bei Tacrolimus-Talspiegeln im Blut auf, die weit über den empfohlenen Höchstgrenzen lagen. Weitere Faktoren, die das Risiko solcher klinischer Störungen erhöhen, sind ein bereits bestehendes Herzleiden, eine Behandlung mit Kortikosteroiden, Bluthochdruck, Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, Infektionen, Flüssigkeitsüberbelastung und Ödem. Dementsprechend sind stark gefährdete Patienten unter einer massiven Immunsuppression z. B. mittels Echokardiogramm oder EKG vor und nach der Transplantation zu überwachen (z. B. zuerst nach 3 Monaten und dann nach 9 – 12 Monaten). Bei auffälligen Befunden sollte eine Herabsetzung der

Advagraf-Dosis oder eine Umstellung auf ein anderes Immunsuppressivum in Betracht gezogen werden. Tacrolimus kann die QT-Zeit verlängern und *Torsades de pointes* hervorrufen. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung, einschließlich Patienten mit persönlicher oder familiärer Vorgeschichte einer QT-Verlängerung, kongestivem Herzversagen, Bradyarrhythmien und Elektrolyt-Anormalitäten. Vorsicht ist ebenso geboten bei Patienten mit bestehender Diagnose oder bei Verdacht auf ein kongenitales langes QT-Syndrom, bei einer erworbenen QT-Verlängerung oder bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, Elektrolyt-Anormalitäten hervorrufen oder die Tacrolimus-Exposition erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Lymphoproliferative Erkrankungen und Malignome

Es liegen Berichte über Patienten unter Tacrolimus-Therapie vor, die Epstein-Barr-Virus (EBV)-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen entwickelt haben (siehe Abschnitt 4.8). Eine Kombination mit gleichzeitig gegebenen Immunsuppressiva wie Antilymphozyten-Antikörpern (d. h. Basiliximab, Daclizumab) erhöht das Risiko von EBV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen. Es gibt Berichte über EBV-Viral Capsid Antigen (VCA)-negative Patienten, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung lymphoproliferativer Erkrankungen haben. Aus diesem Grunde sollte bei dieser Patientengruppe vor Beginn der Therapie mit Advagraf die EBV-VCA-Serologie untersucht werden. Während der Behandlung empfiehlt sich eine sorgfältige Kontrolle mittels EBV-PCR. Ein positives Ergebnis mit EBV-PCR kann sich über Monate manifestieren und ist *per se* nicht gleichbedeutend mit einer lymphoproliferativen Erkrankung oder Lymphomen.

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

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

#### Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen

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

#### Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

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

#### Augenerkrankungen

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



### Pure Red Cell Aplasia (PRCA, Erythroblastopenie)

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

### Spezielle Patientenpopulationen

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

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

### Sonstige Bestandteile

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

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Systemisch verfügbares Tacrolimus wird durch CYP3A4 in der Leber metabolisiert. Es gibt auch Hinweise auf eine gastrointestinale Verstoffwechslung durch CYP3A4 in der Darmwand. Die gleichzeitige Anwendung von Substanzen, die als Hemmer oder Induktoren von CYP3A4 bekannt sind, kann den Stoffwechsel von Tacrolimus beeinflussen und folglich die Blutwerte von Tacrolimus erhöhen oder senken.

Es wird dringend empfohlen, die Tacrolimus-Blutspiegel sowie die QT-Verlängerung (mit EKG), die Nierenfunktion und andere Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von Substanzen, die den CYP3A4-Stoffwechsel verändern oder auf andere Weise die Tacrolimus-Blutspiegel beeinflussen können, engmaschig zu überwachen und die Tacrolimus-Dosis zur Aufrechterhaltung einer vergleichbaren Tacrolimus-Exposition entsprechend anzupassen oder zu unterbrechen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### *CYP3A4-Inhibitoren, die potentiell zu erhöhten Tacrolimus-Blutspiegeln führen*

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

Eine stark ausgeprägte Wechselwirkung wurde mit Antimykotika wie Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol und Isavuconazol sowie mit dem Makrolid-Antibiotikum Erythromycin, HIV-Proteasehemmern (z. B. Ritonavir, Nelfinavir, Saquinavir) oder HCV-Proteaseinhibitoren (z. B. Telaprevir, Boceprevir, und der Kombination von Ombitasvir und Paritaprevir mit Ritonavir [bei Anwendung mit oder ohne Dasabuvir]), dem pharmakokinetischen Verstärker Cobicistat und den Tyrosinkinase-Inhibitoren Nilotinib und Imatinib beobachtet. Bei gleichzeitiger Anwendung solcher Substanzen muss die Tacrolimus-Dosis bei nahezu allen Patienten herabgesetzt werden.

Pharmakokinetikstudien ergaben, dass der Anstieg der Blutspiegel hauptsächlich aus der erhöhten oralen Bioverfügbarkeit von Tacrolimus, bedingt durch die Hemmung der gastrointestinalen Verstoffwechslung, resultiert. Die Auswirkung auf die Leber-Clearance ist weniger ausgeprägt. Schwächer ausgeprägte Wechselwirkungen waren mit Clotrimazol, Clarithromycin, Josamycin, Nifedipin, Nicardipin, Diltiazem, Verapamil, Amiodaron, Danazol, Ethinylestradiol, Omeprazol, Nefazodon und (chinesischen) pflanzlichen Heilmitteln, die Extrakte der *Schisandra sphenanthera* enthalten, zu beobachten.

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

Lansoprazol und Ciclosporin können potentiell den CYP3A4-vermittelten Stoffwechsel von Tacrolimus hemmen und somit die Tacrolimus-Vollblutkonzentration erhöhen.

*Andere Interaktionen, die potentiell zu erhöhten Tacrolimus-Blutspiegeln führen*

Tacrolimus wird in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden. Mögliche Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen, die eine hohe Affinität zu Plasmaproteinen aufweisen (z. B. nichtsteroidale Antiphlogistika, orale Antikoagulantien oder orale Antidiabetika), sind zu berücksichtigen. Weitere Wechselwirkungen, die zu einer erhöhten systemischen Exposition von Tacrolimus führen können, sind mit Prokinetika (wie Metoclopramid und Cisaprid), Cimetidin und Magnesium-Aluminium-Hydroxid möglich.

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

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

Eine stark ausgeprägte Wechselwirkung wurde mit Rifampicin, Phenytoin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) festgestellt. Hier sind in fast allen Fällen höhere Tacrolimus-Dosen erforderlich. Auch mit Phenobarbital wurden klinisch bedeutsame Wechselwirkungen beobachtet. Unter Erhaltungsdosen von Kortikosteroiden war eine Herabsetzung der Tacrolimus-Blutspiegel zu verzeichnen.

Hochdosiertes Prednisolon oder Methylprednisolon, wie es bei akuten Abstoßungsreaktionen eingesetzt wird, kann die Tacrolimus-Blutspiegel erhöhen oder senken.

Carbamazepin, Metamizol und Isoniazid können die Tacrolimuskonzentrationen herabsetzen.

Wirkung von Tacrolimus auf den Stoffwechsel anderer Arzneimittel

Tacrolimus ist als CYP3A4-Hemmer bekannt; daher kann die gleichzeitige Anwendung von Tacrolimus mit Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, deren Stoffwechsel beeinträchtigen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Tacrolimus wird die Halbwertszeit von Ciclosporin verlängert. Darüber hinaus kann es auch zu synergistischen/additiven nephrotoxischen Effekten kommen. Aus diesen Gründen wird die gleichzeitige Gabe von Ciclosporin und Tacrolimus nicht empfohlen. Bei Patienten, die Tacrolimus im Anschluss an eine Ciclosporin-Behandlung erhalten, ist ebenfalls Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

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

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

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

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

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

Andere Wechselwirkungen, die zu klinisch ungünstigen Effekten führen

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

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

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

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

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Die Ergebnisse von Untersuchungen am Menschen lassen erkennen, dass Tacrolimus die Plazentaschranke passiert. Die Resultate einer geringen Zahl von Untersuchungen an Transplantationspatienten liefern keinen Hinweis darauf, dass unter Tacrolimus im Vergleich zu anderen Immunsuppressiva ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen im Hinblick auf den Verlauf und das Ergebnis der Schwangerschaft besteht. Allerdings wurden Fälle von spontanen Fehlgeburten berichtet. Bisher sind keine anderen einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar. Die Gabe von Tacrolimus an Schwangere kommt in Betracht, wenn keine sicherere Alternative zur Verfügung steht und wenn das potentielle Risiko für den Fötus durch den wahrgenommenen Nutzen einer solchen Behandlung gerechtfertigt ist. Bei *in utero* Exposition empfiehlt sich eine Überwachung des Neugeborenen auf eventuelle schädliche Wirkungen von Tacrolimus (insbesondere hinsichtlich seiner Wirkung auf die Nieren). Es besteht das Risiko einer Frühgeburt (< Woche 37) (Inzidenz von 66 von 123 Geburten, d.h. 53,7%; jedoch zeigten die Daten, dass die Mehrheit der Neugeborenen ein normales Geburtsgewicht, bezogen auf das Gestationsalter, hatten) und einer Hyperkaliämie des Neugeborenen (Inzidenz 8 von 111 Neugeborenen, d.h. 7,2%), die sich allerdings spontan wieder normalisiert. Bei Ratten und Kaninchen verursachte Tacrolimus in Dosen, die auf das Muttertier toxisch wirken, eine embryofetale Toxizität (siehe Abschnitt 5.3).

##### Stillzeit

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

##### Fertilität

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

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

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

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

#### **4.8 Nebenwirkungen**

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

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

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird folgendermaßen definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100, \leq 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000, \leq 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000, \leq 1/1.000$ ), sehr selten ( $\leq 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

#### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

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

Fälle von BK-Virus-assoziiierter Nephropathie und JC-Virus-assoziiierter progressiver multifokaler Leukoencephalopathie (PML) wurden bei Patienten unter Immunsuppressionstherapie, einschließlich Therapie mit Advagraf, berichtet.

#### Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen

Bei Patienten, die mit Immunsuppressiva behandelt werden, erhöht sich das Risiko einer Tumorentwicklung. Es wurde über gutartige oder bösartige Neoplasmen einschließlich EBV-assoziiierter lymphoproliferativer Erkrankungen und Hauttumoren unter Behandlung mit Tacrolimus berichtet.

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig:	Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie, abnorme Erythrozytenwerte, Leukozytose
Gelegentlich:	Blutgerinnungsstörungen, Panzytopenie, Neutropenie, abnorme Gerinnungs- und Blutungswerte
Selten:	thrombotische thrombozytopenische Purpura, Hypoprothrombinämie, thrombotische Mikroangiopathie
Nicht bekannt:	Pure Red Cell Aplasia (Erythroblastopenie), Agranulozytose, hämolytische Anämie

#### Erkrankungen des Immunsystems

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

#### Endokrine Erkrankungen

Selten:	Hirsutismus
---------	-------------

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

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

#### Psychiatrische Erkrankungen

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

### Erkrankungen des Nervensystems

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

### Augenerkrankungen

Häufig:	Augenerkrankungen, verschwommenes Sehen, Photophobie
Gelegentlich:	Katarakt
Selten:	Blindheit
Nicht bekannt:	Neuropathie des Nervus opticus

### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig:	Tinnitus
Gelegentlich:	Hörschwäche
Selten:	neurosensorische Taubheit
Sehr selten:	eingeschränktes Hörvermögen

### Herzerkrankungen

Häufig:	ischämische Störungen der Herzkranzgefäße, Tachykardie
Gelegentlich:	Herzversagen, Kammerarrhythmien und Herzstillstand, supraventrikuläre Arrhythmien, Kardiomyopathie, Kammerhypertrophie, Palpitationen
Selten:	Perikarderguss
Sehr selten:	<i>Torsades de Pointes</i>

### Gefäßerkrankungen

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

### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

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

### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

### Leber- und Gallenerkrankungen

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

Sehr selten: Leberversagen

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Schmerz in den Extremitäten  
Gelegentlich: Gelenkerkrankungen  
Selten: beeinträchtigte Beweglichkeit

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Dysmenorrhö und Uterusblutungen

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

#### Untersuchungen

Sehr häufig: anormale Leberfunktionstests  
Häufig: erhöhte Blutspiegel der alkalischen Phosphatase, Gewichtszunahme  
Gelegentlich: erhöhte Amylasewerte, anormales EKG, anormale Herz- und Pulsfrequenz, Gewichtsverlust, erhöhte Laktatdehydrogenasekonzentration im Blut  
Sehr selten: anormales Echokardiogramm, QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm

#### Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Häufig: primäre Funktionsstörung des Transplantats  
Anwendungsfehler, einschließlich unachtsamer, unbeabsichtigter oder unbeaufsichtigter Umstellung zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit unmittelbarer oder retardierter Freisetzung, sind beobachtet worden. Es ist von einer Reihe von damit zusammenhängenden Transplantatabstoßungen berichtet worden (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Schmerz in den Extremitäten wurde in einer Reihe von veröffentlichten Fallberichten als Teil des Calcineurin-Inhibitor-induzierten Schmerz-Syndroms (CIPS) beschrieben. Dies stellt sich typischerweise als bilateraler und symmetrischer, schwerer, aufsteigender Schmerz in den unteren Extremitäten dar und kann mit supra-therapeutischen Tacrolimus-Spiegeln in Verbindung gebracht werden. Das Syndrom kann auf eine Reduktion der Dosierung von Tacrolimus ansprechen. In einigen Fällen musste auf eine alternative Immunsuppression umgestellt werden.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem\* anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Bisher liegen nur wenige Erfahrungen mit Überdosierungen vor. Es wurde in mehreren Fällen von versehentlicher Überdosierung mit Tacrolimus berichtet. Dabei wurden unter anderem folgende Symptome beobachtet: Tremor, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Infektionen, Urtikaria, Lethargie und Anstieg der Blut-Harnstoff-Stickstoff-, Serumkreatinin- und Alaninaminotransferasespiegel.

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

Aufgrund seines hohen Molekulargewichts, seiner geringen Wasserlöslichkeit und der hohen Bindung an Erythrozyten und Plasmaproteine kann angenommen werden, dass Tacrolimus nicht dialysierbar ist. Es liegen vereinzelte Erfahrungen über Patienten mit sehr hohen Tacrolimus-Konzentrationen im Plasma vor, bei denen der Einsatz von Hämodialyse bzw. Hämodiafiltration toxische Tacrolimus-Spiegel senken konnte. Im Falle einer oralen Intoxikation können eine Magenspülung und/oder die Einnahme von adsorbierenden Mitteln (z. B. Aktivkohle) von Nutzen sein, wenn sie kurz nach der Überdosierung zum Einsatz kommen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Calcineurin-Inhibitoren; ATC-Code: L04AD02

#### Wirkmechanismus

Auf molekularer Ebene dürften die Wirkungen von Tacrolimus durch seine Bindung an ein zytosolisches Protein (FKBP12) vermittelt werden, das für die Anreicherung der Substanz im Zellinnern verantwortlich ist. Der Komplex aus FKBP12 und Tacrolimus geht mit Calcineurin eine spezifische und kompetitive Bindung ein und inhibiert Calcineurin. Dies führt zu einer calciumabhängigen Hemmung von Signaltransduktionswegen in der T-Zelle und verhindert damit die Transkription einer bestimmten Reihe von Zytokin-Genen.

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

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

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

##### Lebertransplantation

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Advagraf und Prograf wurde, jeweils in Kombination mit Kortikosteroiden, bei 471 *de novo* Lebertransplantatempfängern verglichen. Die Rate biopsiebestätigter akuter Abstoßungen betrug innerhalb der ersten 24 Wochen in der Advagraf-Gruppe (N = 237) 32,6% und in der Prograf-Gruppe (N = 234) 29,3%. Die Behandlungsdifferenz (Advagraf – Prograf) lag bei 3,3% (95% Konfidenzintervall [-5,7%, 12,3%]). Die Patienten-Überlebensraten nach 12 Monaten lagen bei 89,2% für Advagraf und 90,8% für Prograf; im Advagraf-Arm traten 25 (14 Frauen, 11 Männer) und im Prograf-Arm 24 (5 Frauen, 19 Männer) Todesfälle auf. Das Transplantatüberleben nach 12 Monaten betrug 85,3% für Advagraf und 85,6% für Prograf.

### Nierentransplantation

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

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

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

In prospektiven Studien wurde orales Prograf bei ca. 175 lungentransplantierten Patienten, bei 475 Patienten, die sich einer Pankreastransplantation unterzogen hatten und in 630 Fällen nach einer Darmtransplantation als Basisimmunsuppressivum eingesetzt. Insgesamt entsprach das Sicherheitsprofil von oralem Prograf in diesen veröffentlichten Studien den Beobachtungen in den großen Studien, in denen Prograf bei Leber-, Nieren- und Herztransplantatempfängern zur Basisimmunsuppression verwendet wurde. Über die Wirksamkeit dieser Behandlung in den größten Studien der einzelnen Indikationen wird im Folgenden berichtet.

### Lungentransplantation

In einer Zwischenanalyse über eine kürzlich durchgeführte, multizentrische Studie mit oralem Prograf wurde über 110 Patienten berichtet, die im Rahmen einer 1:1-Randomisierung entweder Tacrolimus oder Ciclosporin erhielten. Tacrolimus wurde zu Behandlungsbeginn in einer Dosierung von 0,01 - 0,03 mg/kg/Tag als Dauerinfusion gegeben. Orales Tacrolimus wurde in Dosen von 0,05 - 0,3 mg/kg/Tag gegeben. Im ersten Jahr nach der Transplantation waren akute Abstoßungsreaktionen bei den mit Tacrolimus behandelten Patienten weniger häufig zu beobachten als unter Ciclosporin (11,5% vs. 22,6%). Auch eine chronische Transplantatabstoßung, das Bronchiolitis-obliterans-Syndrom, war im ersten Jahr nach der Transplantation weniger häufig zu beobachten (2,86% vs. 8,57%). Die Überlebensrate nach 1 Jahr betrug 80,8% in der Tacrolimus- und 83% in der Ciclosporin-Gruppe.

In einer anderen randomisierten Studie wurden 66 Patienten mit Tacrolimus und 67 mit Ciclosporin behandelt. Tacrolimus wurde zu Behandlungsbeginn in einer Dosierung von 0,025 mg/kg/Tag als Dauerinfusion gegeben. Orales Tacrolimus wurde in Dosen von 0,15 mg/kg/Tag gegeben. Danach wurde die Dosierung zum Erreichen der angestrebten Talspiegel (10 - 20 ng/ml) entsprechend eingestellt. Die Überlebensrate betrug nach 1 Jahr unter Tacrolimus 83 % und in der Ciclosporin-Gruppe 71 % und nach 2 Jahren 76% bzw. 66%. Die Anzahl akuter Abstoßungsreaktionen pro 100 Patiententage war in der Tacrolimus-Gruppe geringer als unter Ciclosporin (0,85 bzw. 1,09). Bei den mit Tacrolimus behandelten Patienten kam es in 21,7% der Fälle zur Entstehung einer Bronchiolitis obliterans im Vergleich zu 38,0% unter Ciclosporin ( $p = 0,025$ ). Die Anzahl von Fällen, in denen von Ciclosporin auf Tacrolimus umgestellt werden musste ( $n = 13$ ), war signifikant größer ( $p = 0,02$ ) als die Zahl der Patienten, die von Tacrolimus auf Ciclosporin umgestellt wurden ( $n = 2$ ) (Keenan et al., *Ann Thoracic Surg* 1995; 60:580).



In einer weiteren, in zwei Kliniken durchgeführten randomisierten Studie erhielten 26 Patienten Tacrolimus und 24 Ciclosporin. Tacrolimus wurde zu Behandlungsbeginn in einer Dosierung von 0,05 mg/kg/Tag als Dauerinfusion gegeben. Orales Tacrolimus wurde in Dosen von 0,1 - 0,3 mg/kg/Tag gegeben. Danach wurde die Dosierung zum Erreichen der angestrebten Talspiegel (12 - 15 ng/ml) entsprechend eingestellt. Die Überlebensrate betrug nach 1 Jahr unter Tacrolimus 73,1% und in der Ciclosporin-Gruppe 79,2%. Die Anzahl der Fälle, in denen es zu keiner akuten Transplantatabstoßung kam, war nach 6 Monaten (57,7% vs. 45,8%) und nach 1 Jahr (50% vs. 33,3%) nach einer Lungentransplantation in der Tacrolimus-Gruppe größer.

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

#### *Pankreastransplantation*

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

#### *Darmtransplantation*

Die veröffentlichten klinischen Ergebnisse einer monozentrischen Studie mit oralem Prograf als Basisimmunsuppressivum nach Darmtransplantationen zeigten bei 155 Patienten (65 nur Darm, 75 Leber und Darm und 25 multiviszerales Transplantationen) unter Tacrolimus und Prednison eine aktuarielle Überlebensrate von 75% nach 1 Jahr, 54% nach 5 Jahren und 42% nach 10 Jahren. In den ersten Jahren wurde orales Tacrolimus in einer Initialdosis von 0,3 mg/kg/Tag gegeben. Mit zunehmender Erfahrung wurden im Verlauf von 11 Jahren immer bessere Ergebnisse erzielt. Die bei dieser Indikation in diesem Zeitraum erzielten Verbesserungen werden einer Reihe neuer Techniken zugeschrieben: z. B. Methoden zur Früherkennung von Epstein-Barr (EBV)- und CMV-Infektionen, Knochenmarkvergrößerung, zusätzliche Gabe des Interleukin-2-Antagonisten Daclizumab, niedrigere Anfangsdosen von Tacrolimus, die zu Talspiegeln von 10 - 15 ng/ml führen und neuerdings Transplantatbestrahlung.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Beim Menschen konnte gezeigt werden, dass Tacrolimus aus dem gesamten Magen-Darm-Trakt resorbiert wird. Verfügbares Tacrolimus wird im Allgemeinen rasch resorbiert. Advagraf ist eine Tacrolimus-Formulierung mit verlängerter Wirkungsdauer. Dies führt zu einem verlängerten Resorptionsprofil nach oraler Gabe, wobei die maximale Blutkonzentration ( $C_{max}$ ) im Durchschnitt nach ca. 2 Stunden ( $t_{max}$ ) erreicht wird.

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

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

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

### Verteilung

Beim Menschen kann die Disposition von Tacrolimus nach einer intravenösen Infusion durch ein 2-Phasen-Modell beschrieben werden. Im systemischen Kreislauf wird Tacrolimus in hohem Maße an Erythrozyten gebunden, sodass das Vollblut- zu Plasma-Konzentrationsverhältnis ca. 20:1 beträgt. Im Plasma wird Tacrolimus größtenteils (> 98,8%) an Plasmaproteine gebunden, hauptsächlich an Serumalbumin und  $\alpha$ -1-saures Glykoprotein.

Tacrolimus wird im Organismus weitgehend verteilt. Im Steady State beträgt das auf die Plasmaspiegel bezogene Verteilungsvolumen ca. 1300 l (bei gesunden Probanden). Das auf der Grundlage von Vollblutkonzentrationen berechnete Verteilungsvolumen beträgt im Durchschnitt 47,6 l.

### Metabolisierung

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

### Ausscheidung

Tacrolimus ist eine Substanz mit einer niedrigen Clearance. Bei gesunden Probanden beträgt die durchschnittliche Gesamtkörper-Clearance, die über Vollblutkonzentrationen ermittelt wurde, 2,25 l/h. Bei erwachsenen Leber-, Nieren- und Herztransplantationspatienten wurden Werte von 4,1 l/h, 6,7 l/h bzw. 3,9 l/h ermittelt. Faktoren wie ein niedriger Hämatokritwert und geringe Proteinkonzentrationen, die zu einer Zunahme der ungebundenen Fraktion von Tacrolimus führen, oder eine durch Behandlung mit Kortikosteroiden herbeigeführte Verstärkung des Metabolismus sollen für die nach der Transplantation beobachteten höheren Clearance-Raten verantwortlich sein.

Tacrolimus hat eine lange und von Fall zu Fall unterschiedliche Halbwertszeit. Bei gesunden Probanden beträgt die durchschnittliche Halbwertszeit im Vollblut ca. 43 Stunden.

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

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Kapselinhalt:

Hypromellose  
Ethylcellulose  
Lactose-Monohydrat  
Magnesiumstearat.

#### Kapselhülle:

Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)  
Eisen(III)-oxid (E 172)  
Natriumdodecylsulfat  
Gelatine.

#### Druckfarbe (Opacode S-1-15083):

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

### **6.2 Inkompatibilitäten**

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

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

Nach dem Öffnen des Aluminiumbeutels: 1 Jahr

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

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

#### Advagraf 0,5 mg Hartkapseln, retardiert

Packungsgrößen: 30, 50 und 100 Hartkapseln, retardiert in Blisterpackungen oder 30x1, 50x1 und 100x1 Hartkapseln, retardiert in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

#### Advagraf 1 mg Hartkapseln, retardiert

Packungsgrößen: 30, 50, 60 und 100 Hartkapseln, retardiert in Blisterpackungen oder 30x1, 50x1, 60x1 und 100x1 Hartkapseln, retardiert in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

#### Advagraf 3 mg Hartkapseln, retardiert

Packungsgrößen: 30, 50 und 100 Hartkapseln, retardiert in Blisterpackungen oder 30x1, 50x1 und 100x1 Hartkapseln, retardiert in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Advagraf 5 mg Hartkapseln, retardiert

Packungsgrößen: 30, 50 und 100 Hartkapseln, retardiert in Blisterpackungen oder 30x1, 50x1 und 100x1 Hartkapseln, retardiert in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Advagraf 0,5 mg Hartkapseln, retardiert

EU/1/07/387/001  
EU/1/07/387/002  
EU/1/07/387/009  
EU/1/07/387/014  
EU/1/07/387/015  
EU/1/07/387/016

Advagraf 1 mg Hartkapseln, retardiert

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

Advagraf 3 mg Hartkapseln, retardiert

EU/1/07/387/011  
EU/1/07/387/012  
EU/1/07/387/013  
EU/1/07/387/021  
EU/1/07/387/022  
EU/1/07/387/023

Advagraf 5 mg Hartkapseln, retardiert

EU/1/07/387/007  
EU/1/07/387/008  
EU/1/07/387/010  
EU/1/07/387/024  
EU/1/07/387/025  
EU/1/07/387/026

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. April 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. April 2012

## **10. STAND DER INFORMATION**

{Monat JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Astellas Ireland Co. Ltd  
Killorglin  
Co. Kerry  
Irland

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für dieses Arzneimittel gemäß den Anforderungen der – nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten – Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**



## **A. ETIKETTIERUNG**

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL Advagraf 0,5 mg Hartkapseln, retardiert**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Advagraf 0,5 mg Hartkapseln, retardiert  
Tacrolimus

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Kapsel enthält 0,5 mg Tacrolimus (als Monohydrat).

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält auch Lactose und Spuren entölter Phospholipide aus Sojabohnen. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Hartkapseln, retardiert  
30x1 Hartkapseln, retardiert  
50 Hartkapseln, retardiert  
50x1 Hartkapseln, retardiert  
100 Hartkapseln, retardiert  
100x1 Hartkapseln, retardiert

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Einmal täglich.  
Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Das Trockenmittel darf nicht geschluckt werden.

### **8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis  
Nach Öffnen des Aluminiumbeutels alle Kapseln innerhalb eines Jahres und vor Ablauf des Verfalldatums aufbrauchen.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/387/001 30 Kapseln  
EU/1/07/387/002 50 Kapseln  
EU/1/07/387/009 100 Kapseln  
EU/1/07/387/014 30x1 Kapseln  
EU/1/07/387/015 50x1 Kapseln  
EU/1/07/387/016 100x1 Kapseln

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

advagraf 0,5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC: {Nummer} [Produktcode]  
SN: {Nummer} [Seriennummer]

NN: {Nummer} [nationale Kostenerstattungsnummer oder eine andere nationale Nummer zur Identifizierung des Arzneimittels]

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG Advagraf 0,5 mg Hartkapseln, retardiert**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Advagraf 0,5 mg Hartkapseln, retardiert  
Tacrolimus

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Astellas Pharma Europe B.V.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

Einmal täglich.

**MINDESTANGABEN AUF BEUTEL FÜR DIE BLISTERPACKUNG**

**ALUMINIUMBEUTEL Advagraf 0,5 mg Hartkapseln, retardiert (30, 50, 100 Aluminiumbeutel)**

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

Advagraf 0,5 mg Hartkapseln, retardiert  
Tacrolimus  
Zum Einnehmen.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

verw.bis  
Nach Öffnen des Aluminiumbeutels alle Kapseln innerhalb eines Jahres und vor Ablauf des Verfalldatums aufbrauchen.

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

30 Hartkapseln, retardiert  
30x1 Hartkapseln, retardiert  
50 Hartkapseln, retardiert  
50x1 Hartkapseln, retardiert  
100 Hartkapseln, retardiert  
100x1 Hartkapseln retardiert

**6. WEITERE ANGABEN**

Astellas Pharma Europe B.V.

Einmal täglich.

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL Advagraf 1 mg Hartkapseln, retardiert**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Advagraf 1 mg Hartkapseln, retardiert  
Tacrolimus

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Kapsel enthält 1 mg Tacrolimus (als Monohydrat).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält auch Lactose und Spuren entölter Phospholipide aus Sojabohnen. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Hartkapseln, retardiert  
30x1 Hartkapseln, retardiert  
50 Hartkapseln, retardiert  
50x1 Hartkapseln, retardiert  
60 Hartkapseln, retardiert  
60x1 Hartkapseln, retardiert  
100 Hartkapseln, retardiert  
100x1 Hartkapseln, retardiert

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Einmal täglich.  
Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Das Trockenmittel darf nicht geschluckt werden.

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

Nach Öffnen des Aluminiumbeutels alle Kapseln innerhalb eines Jahres und vor Ablauf des Verfalldatums aufbrauchen.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/387/003 30 Kapseln  
EU/1/07/387/004 50 Kapseln  
EU/1/07/387/005 60 Kapseln  
EU/1/07/387/006 100 Kapseln  
EU/1/07/387/017 30x1 Kapseln  
EU/1/07/387/018 50x1 Kapseln  
EU/1/07/387/019 60x1 Kapseln  
EU/1/07/387/020 100x1 Kapseln

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

advagraf 1 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>



<b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT</b>
---

PC: {Nummer} [Produktcode]

SN: {Nummer} [Seriennummer]

NN: {Nummer} [nationale Kostenerstattungsnummer oder eine andere nationale Nummer zur Identifizierung des Arzneimittels]

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG Advagraf 1 mg Hartkapseln, retardiert**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Advagraf 1 mg Hartkapseln, retardiert  
Tacrolimus

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Astellas Pharma Europe B.V.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

Einmal täglich.

**MINDESTANGABEN AUF BEUTEL FÜR DIE BLISTERPACKUNG**

**ALUMINIUMBEUTEL Advagraf 1 mg Hartkapseln, retardiert (30, 50, 60, 100 Aluminiumbeutel)**

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

Advagraf 1 mg Hartkapseln, retardiert  
Tacrolimus  
Zum Einnehmen.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

verw.bis  
Nach Öffnen des Aluminiumbeutels alle Kapseln innerhalb eines Jahres und vor Ablauf des Verfalldatums aufbrauchen.

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

30 Hartkapseln, retardiert  
30x1 Hartkapseln, retardiert  
50 Hartkapseln, retardiert  
50x1 Hartkapseln, retardiert  
60 Hartkapseln, retardiert  
60x1 Hartkapseln, retardiert  
100 Hartkapseln, retardiert  
100x1 Hartkapseln, retardiert

**6. WEITERE ANGABEN**

Astellas Pharma Europe B.V.

Einmal täglich.

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**FALTSCHACHTEL Advagraf 3 mg Hartkapseln, retardiert**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Advagraf 3 mg Hartkapseln, retardiert  
Tacrolimus

### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Kapsel enthält 3 mg Tacrolimus (als Monohydrat).

### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält auch Lactose und Spuren entölter Phospholipide aus Sojabohnen. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Hartkapseln, retardiert  
30x1 Hartkapseln, retardiert  
50 Hartkapseln, retardiert  
50x1 Hartkapseln, retardiert  
100 Hartkapseln, retardiert  
100x1 Hartkapseln, retardiert

### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Einmal täglich.  
Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Das Trockenmittel darf nicht geschluckt werden.

### **8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis  
Nach Öffnen des Aluminiumbeutels alle Kapseln innerhalb eines Jahres und vor Ablauf des Verfalldatums aufbrauchen.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/387/011 30 Kapseln  
EU/1/07/387/012 50 Kapseln  
EU/1/07/387/013 100 Kapseln  
EU/1/07/387/021 30x1 Kapseln  
EU/1/07/387/022 50x1 Kapseln  
EU/1/07/387/023 100x1 Kapseln

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

advagraf 3 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC: {Nummer} [Produktcode]  
SN: {Nummer} [Seriennummer]

NN: {Nummer} [nationale Kostenerstattungsnummer oder eine andere nationale Nummer zur Identifizierung des Arzneimittels]

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG Advagraf 3 mg Hartkapseln, retardiert**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Advagraf 3 mg Hartkapseln, retardiert  
Tacrolimus

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Astellas Pharma Europe B.V.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

Einmal täglich.

**MINDESTANGABEN AUF BEUTEL FÜR DIE BLISTERPACKUNG**

**ALUMINIUMBEUTEL Advagraf 3 mg Hartkapseln, retardiert (30, 50, 100 Aluminiumbeutel)**

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

Advagraf 3 mg Hartkapseln, retardiert  
Tacrolimus  
Zum Einnehmen.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

verw.bis  
Nach Öffnen des Aluminiumbeutels alle Kapseln innerhalb eines Jahres und vor Ablauf des Verfalldatums aufbrauchen.

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

30 Hartkapseln, retardiert  
30x1 Hartkapseln, retardiert  
50 Hartkapseln, retardiert  
50x1 Hartkapseln, retardiert  
100 Hartkapseln, retardiert  
100x1 Hartkapseln, retardiert

**6. WEITERE ANGABEN**

Astellas Pharma Europe B.V.

Einmal täglich.



## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**FALTSCHACHTEL Advagraf 5 mg Hartkapseln, retardiert**

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Advagraf 5 mg Hartkapseln, retardiert  
Tacrolimus

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Kapsel enthält 5 mg Tacrolimus (als Monohydrat).

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält auch Lactose und Spuren entölter Phospholipide aus Sojabohnen. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Hartkapseln, retardiert  
30x1 Hartkapseln, retardiert  
50 Hartkapseln, retardiert  
50x1 Hartkapseln, retardiert  
100 Hartkapseln, retardiert  
100x1 Hartkapseln, retardiert

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Einmal täglich.  
Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Das Trockenmittel darf nicht geschluckt werden.

### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis  
Nach Öffnen des Aluminiumbeutels alle Kapseln innerhalb eines Jahres und vor Ablauf des Verfalldatums aufbrauchen.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/387/007 30 Kapseln  
EU/1/07/387/008 50 Kapseln  
EU/1/07/387/010 100 Kapseln  
EU/1/07/387/024 30x1 Kapseln  
EU/1/07/387/025 50x1 Kapseln  
EU/1/07/387/026 100x1 Kapseln

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

advagraf 5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC: {Nummer} [Produktcode]

SN: {Nummer} [Seriennummer]

NN: {Nummer} [nationale Kostenerstattungsnummer oder eine andere nationale Nummer zur Identifizierung des Arzneimittels]

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG Advagraf 5 mg Hartkapseln, retardiert**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Advagraf 5 mg Hartkapseln, retardiert  
Tacrolimus

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Astellas Pharma Europe B.V.

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

Einmal täglich.

**MINDESTANGABEN AUF BEUTEL FÜR DIE BLISTERPACKUNG**

**ALUMINIUMBEUTEL Advagraf 5 mg Hartkapseln, retardiert (30, 50, 100 Aluminiumbeutel)**

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

Advagraf 5 mg Hartkapseln, retardiert  
Tacrolimus  
Zum Einnehmen.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

verw.bis  
Nach Öffnen des Aluminiumbeutels alle Kapseln innerhalb eines Jahres und vor Ablauf des  
Verfalldatums aufbrauchen.

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

30 Hartkapseln, retardiert  
30x1 Hartkapseln, retardiert  
50 Hartkapseln, retardiert  
50x1 Hartkapseln, retardiert  
100 Hartkapseln, retardiert  
100x1 Hartkapseln, retardiert

**6. WEITERE ANGABEN**

Astellas Pharma Europe B.V.

Einmal täglich.

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

**Advagraf 0,5 mg Hartkapseln, retardiert**

**Advagraf 1 mg Hartkapseln, retardiert**

**Advagraf 3 mg Hartkapseln, retardiert**

**Advagraf 5 mg Hartkapseln, retardiert**

Tacrolimus

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- 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 die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Advagraf und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Advagraf beachten?
3. Wie ist Advagraf einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Advagraf aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Advagraf und wofür wird es angewendet?**

Advagraf enthält den Wirkstoff Tacrolimus. Es handelt sich um ein Immunsuppressivum. Nach erfolgter Organtransplantation (z. B. Leber- oder Nierentransplantation) versucht Ihr Immunsystem, das neue Organ abzustößen. Advagraf soll Ihr Immunsystem unter Kontrolle halten und Ihrem Körper die Annahme des transplantierten Organs ermöglichen.

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

Advagraf wird bei Erwachsenen eingesetzt.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Advagraf beachten?**

##### **Advagraf darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch (überempfindlich) gegen Tacrolimus oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile von Advagraf sind.
- wenn Sie allergisch gegen Sirolimus oder irgendein anderes Makrolid-Antibiotikum sind (z. B. Erythromycin, Clarithromycin, Josamycin).

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Sowohl Advagraf als auch Prograf beinhalten den Wirkstoff Tacrolimus. Während Advagraf einmal täglich eingenommen wird, wird Prograf zweimal täglich eingenommen. Das ist auf die retardierte Freisetzung (langsamere Freisetzung über einen längeren Zeitraum) von Tacrolimus aus den Advagraf Kapseln zurückzuführen. Advagraf und Prograf sind nicht austauschbar.

Informieren Sie Ihren Arzt, falls einer der nachfolgend angeführten Punkte auf Sie zutrifft:

- wenn Sie eines der unter „Einnahme von Advagraf zusammen mit anderen Arzneimitteln“ genannten Arzneimittel nehmen
- wenn Sie Leberprobleme haben oder gehabt haben
- wenn Sie Durchfall für mehr als einen Tag gehabt haben
- wenn Sie starke Bauchschmerzen mit oder ohne andere Symptome wie Schüttelfrost, Fieber, Übelkeit und Erbrechen haben
- wenn Sie Änderungen der elektrischen Aktivität ihres Herzens, d. h. eine QT-Verlängerung, haben

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen während der Behandlung Folgendes auftritt:

Probleme mit Ihrem Sehvermögen, wie z. B. verschwommenes Sehen, Veränderungen des Farbsehens, Schwierigkeiten beim Erkennen von Einzelheiten oder Einschränkungen Ihres Gesichtsfeldes.

Ihr Arzt kann es für erforderlich halten, die Dosis von Advagraf anzupassen.

Sie sollten in regelmäßigem Kontakt mit Ihrem Arzt bleiben. Von Zeit zu Zeit möchte Ihr Arzt vielleicht Blut-, Harn-, Herz- oder Augenuntersuchungen durchführen, um die Dosis von Advagraf richtig einzustellen.

Sie sollten während der Einnahme von Advagraf die Einwirkung von Sonne und UV (ultraviolettes)-Licht beschränken, da Immunsuppressiva das Risiko für Hautkrebs erhöhen könnten. Tragen Sie geeignete schützende Kleidung und verwenden Sie Sonnenschutzmittel mit einem hohen Lichtschutzfaktor.

### **Kinder und Jugendliche**

Der Gebrauch von Advagraf wird nicht für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren empfohlen.

### **Einnahme von Advagraf zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel oder rein pflanzliche Zubereitungen handelt.

Es wird nicht empfohlen, Advagraf zusammen mit Ciclosporin (ein anderes Arzneimittel zur Verhinderung von Transplantatabstoßungen) einzunehmen.

Die Konzentration von Advagraf im Blut kann durch andere Arzneimittel beeinflusst werden, und die Blutkonzentration anderer Arzneimittel kann durch Advagraf verändert werden. Möglicherweise muss die Dosierung von Advagraf dann unterbrochen, erhöht oder herabgesetzt werden. Insbesondere müssen Sie Ihren Arzt verständigen, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen bzw. vor kurzem eingenommen haben:

- Antimykotika und Antibiotika, vor allem sogenannte Makrolid-Antibiotika, angewendet zur Behandlung von Infektionen, z. B. Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol, Clotrimazol und Isavuconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Josamycin und Rifampicin
- HIV-Protease-Hemmer (z. B. Ritonavir, Nelfinavir, Saquinavir), den Wirkungsverstärker Cobicistat, und Kombinationstabletten, die zur Behandlung von HIV-Infektionen angewendet werden
- HCV-Protease-Inhibitoren (z. B. Telaprevir, Boceprevir und die Kombination Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir), die zur Behandlung von Hepatitis-C-Infektionen angewendet werden
- Nilotinib und Imatinib, die zur Behandlung von bestimmten Krebserkrankungen eingesetzt werden
- Mycophenolsäure, angewendet zur Unterdrückung des Immunsystems, um eine Transplantatabstoßung zu verhindern
- Arzneimittel zur Behandlung von Magengeschwüren und Reflux von Magensäure (z. B. Omeprazol, Lansoprazol oder Cimetidin)
- Antiemetika, angewendet zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen (z. B. Metoclopramid)



- Cisaprid oder das Antazidum Magnesium-Aluminium-Hydroxid, angewendet zur Behandlung von Sodbrennen
- die Pille oder andere Hormonbehandlungen mit Ethinylestradiol, Hormonbehandlungen mit Danazol
- Arzneimittel, die zur Behandlung von Bluthochdruck oder Herzbeschwerden angewendet werden (z. B. Nifedipin, Nicardipin, Diltiazem und Verapamil)
- Antiarrhythmika (Amiodaron) zur Kontrolle von Arrhythmien (Herzrhythmusstörungen)
- Arzneimittel, sogenannte „Statine“, die zur Behandlung erhöhter Cholesterin- und Triglyceridspiegel angewendet werden
- Phenytoin oder Phenobarbital, angewendet zur Behandlung der Epilepsie
- die Kortikosteroide Prednisolon und Methylprednisolon, die zur Gruppe der Kortikosteroide gehören und zur Behandlung von Entzündungen oder zur Unterdrückung des Immunsystems angewendet werden (z. B. Transplantatabstoßung)
- Nefazodon, angewendet zur Behandlung von Depressionen
- pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) oder Extrakte aus *Schisandra sphenanthera* enthalten

Verständigen Sie bitte Ihren Arzt, falls Sie Ibuprofen (angewendet zur Behandlung von Fieber, Entzündungen und Schmerzen), Amphotericin B (angewendet zur Behandlung bakterieller Infektionen) oder antivirale Substanzen (angewendet zur Behandlung viraler Infektionen, z. B. Aciclovir) einnehmen oder einnehmen müssen. Diese können bei gleichzeitiger Einnahme mit Advagraf zu einer Verschlechterung von Nierenerkrankungen oder Erkrankungen des Nervensystems beitragen.

Ihr Arzt muss auch wissen, ob Sie während einer Behandlung mit Advagraf kaliumhaltige Nahrungsergänzungsmittel oder bestimmte Diuretika, die zur Behandlung von Herzinsuffizienz, Bluthochdruck und Nierenerkrankungen (z. B. Amilorid, Triamteren oder Spironolacton) eingesetzt werden, nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel (NSARs wie Ibuprofen), die gegen Fieber, Entzündung und Schmerz eingesetzt werden, Antikoagulanzen (Blutverdünnungsmittel) oder orale Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes mellitus einnehmen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt vor einer eventuell erforderlichen Impfung.

### **Einnahme von Advagraf zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Vermeiden Sie Grapefruit (auch als Saft) während Sie Advagraf einnehmen, da es den Advagraf-Blutspiegel beeinflussen kann.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie denken, dass Sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen, fragen Sie vor der Einnahme von Advagraf Ihren Arzt um Rat.

Advagraf geht in die Muttermilch über. Deshalb sollten Sie während der Einnahme von Advagraf nicht stillen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

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

### **Advagraf enthält Lactose und entölte Phospholipide aus Sojabohnen**

Advagraf enthält Lactose (Milchzucker). Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Die Drucktinte auf den Advagraf Kapseln enthält entölte Phospholipide aus Sojabohnen. Wenn Sie allergisch gegen Erdnuss oder Soja sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, um zu entscheiden ob Sie dieses Arzneimittel einnehmen sollen.

### 3. **Wie ist Advagraf einzunehmen?**

Nehmen Sie Advagraf immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Dieses Arzneimittel sollte Ihnen nur von einem Arzt verordnet werden, der Erfahrungen in der Behandlung von transplantierten Patienten hat.

Stellen Sie sicher, dass Sie immer dasselbe Tacrolimus Arzneimittel erhalten, wenn Sie Ihr Rezept einlösen, es sei denn Ihr Facharzt hat ausdrücklich einem Wechsel zu einem anderen Tacrolimus Arzneimittel zugestimmt. Dieses Arzneimittel soll einmal am Tag eingenommen werden. Wenn Sie ein Arzneimittel erhalten, dessen Aussehen vom gewohnten abweicht oder dessen Dosierungsanweisungen verändert sind, sprechen Sie bitte so schnell wie möglich mit Ihrem behandelnden Arzt oder Apotheker, damit gewährleistet ist, dass Sie das richtige Arzneimittel bekommen haben.

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

0,10 - 0,30 mg/kg Körpergewicht/Tag.

Bei der Behandlung einer Abstoßung kann dieselbe Dosis benutzt werden.

Die Dosis von Advagraf hängt von Ihrem Allgemeinzustand und von der Art der gleichzeitig gegebenen anderen Immunsuppressiva ab.

Nach Beginn Ihrer Behandlung mit Advagraf wird Ihr Arzt häufig Blutkontrollen durchführen, um die korrekte Dosis von Advagraf festlegen zu können. Damit Ihr Arzt die korrekte Dosis ermitteln und von Zeit zu Zeit einstellen kann, muss er anschließend regelmäßig Blutkontrollen durchführen. Sobald sich Ihr Zustand stabilisiert hat, wird Ihr Arzt gewöhnlich die Dosis von Advagraf herabsetzen. Ihr Arzt wird Ihnen genau sagen, wie viele Kapseln Sie einnehmen müssen.

Sie müssen Advagraf jeden Tag einnehmen, so lange wie Sie zur Verhinderung einer Abstoßung Ihres Organes eine Immunsuppression benötigen. Bleiben Sie dabei bitte regelmäßig mit Ihrem behandelnden Arzt in Verbindung.

Advagraf wird einmal täglich am Morgen eingenommen. Nehmen Sie Advagraf auf nüchternen Magen oder 2 bis 3 Stunden nach der Mahlzeit ein. Warten Sie mindestens eine Stunde bis zur nächsten Mahlzeit. Nehmen Sie die Kapseln unmittelbar nach der Entnahme aus der Blisterpackung ein. Die Kapseln sind unzerkaut mit einem Glas Wasser zu schlucken. Das in dem Folienbeutel enthaltene Trockenmittel darf nicht geschluckt werden.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Advagraf eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie versehentlich eine größere Menge Advagraf eingenommen haben, kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt oder die Notfallabteilung des nächstgelegenen Krankenhauses.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Advagraf vergessen haben**

Wenn Sie vergessen haben, die Advagraf Kapseln am Morgen einzunehmen, holen Sie dies bitte am gleichen Tag zum frühestmöglichen Zeitpunkt nach. Nehmen Sie am nächsten Morgen nicht die doppelte Menge ein.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Advagraf abbrechen**

Bei Beendigung der Behandlung mit Advagraf 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 dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Advagraf Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Advagraf verringert Ihre körpereigenen Abwehrmechanismen (Immunsystem), wodurch Infektionen nicht mehr so gut wie sonst bekämpft werden können. Daher können Sie, wenn Sie Advagraf einnehmen, anfälliger für Infektionen sein.

Schwerwiegende Nebenwirkungen, einschließlich allergischer und anaphylaktischer Reaktionen können auftreten. Über gutartige und bösartige Tumoren wurde nach Behandlung mit Advagraf berichtet.

Es wurden Fälle von Pure Red Cell Aplasia (eine sehr schwere Reduktion der Anzahl roter Blutzellen), Agranulozytose (eine schwere Reduktion der Anzahl weißer Blutzellen) und hämolytischer Anämie (erniedrigte Anzahl an roten Blutzellen wegen anormalem Abbau) berichtet.

##### Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- erhöhte Blutzuckerspiegel, Diabetes mellitus, erhöhte Kaliumkonzentrationen im Blut
- Schlafstörungen
- Zittern, Kopfschmerzen
- erhöhter Blutdruck
- auffällige Leberfunktionstests
- Durchfall, Übelkeit
- Nierenbeschwerden

##### Häufige Nebenwirkungen: (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- geringere Anzahl von Blutkörperchen (Blutplättchen, rote und weiße Blutkörperchen), erhöhte Anzahl weißer Blutkörperchen, Veränderungen der Anzahl roter Blutkörperchen (in Blutuntersuchungen)
- 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 (in Blutuntersuchungen)
- Angsterscheinungen, Verwirrtheit und Desorientiertheit, Depression, Stimmungsschwankungen, Alpträume, Halluzinationen, Geisteskrankheiten
- Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen, Prickeln und Taubheitsgefühl (manchmal schmerzhaft) in Händen und Füßen, Schwindelgefühle, Schreibstörungen, Störungen des Nervensystems
- verschwommenes Sehen, verstärkte Lichtempfindlichkeit, Augenerkrankungen
- Ohrensausen
- verringerte Durchblutung der Herzgefäße, beschleunigte Herzrhythmus
- Blutungen, teilweiser oder vollständiger Verschluss von Blutgefäßen, niedriger Blutdruck
- Kurzatmigkeit, Veränderungen des Lungengewebes, Flüssigkeitsansammlung um die Lunge, Rachenentzündungen, Husten, grippeartige Symptome
- Magenprobleme wie Entzündung oder Geschwüre in Verbindung mit Bauchschmerzen oder Durchfall, Magenblutung, Entzündung oder Geschwür im Mund, Flüssigkeitsansammlung im Bauch, Erbrechen, Bauchschmerz, Verdauungsstörungen, Verstopfung, Darmgase, Blähungen, lockere Stühle
- Erkrankungen der Gallenwege, Gelbfärbung der Haut infolge von Lebererkrankungen, Schädigung des Lebergewebes und Leberentzündungen
- Juckreiz, Ausschlag, Haarausfall, Akne, starkes Schwitzen
- Gelenkschmerzen, Schmerzen in den Gliedmaßen, im Rücken und in den Füßen, Muskelkrämpfe
- beeinträchtigte Nierenfunktion, verringerte Harnbildung, eingeschränktes oder schmerzhaftes Harnlassen
- allgemeine Schwäche, Fieber, Flüssigkeitsansammlung in Ihrem Körper, Schmerzen und Beschwerden, erhöhte Konzentrationen des Enzyms alkalische Phosphatase in Ihrem Blut, Gewichtszunahme, gestörtes Temperaturempfinden
- unzureichende Funktion Ihres transplantierten Organs

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Veränderungen der Blutgerinnung, Verringerung der Anzahl aller Blutkörperchen (in Blutuntersuchungen)
- Dehydrierung, Unfähigkeit zur Harnausscheidung
- auffällige Ergebnisse in Blutuntersuchungen: verringerte Eiweiß- oder Zuckerwerte, erhöhte Phosphatspiegel, Erhöhung der Konzentration des Enzyms Lactatdehydrogenase
- Koma, Hirnblutungen, Schlaganfall, Lähmung, Erkrankung des Gehirns, Sprech- und Sprachstörungen, Gedächtnisausfall
- Linsentrübung, vermindertes Hörvermögen
- unregelmäßiger Herzschlag, Herzstillstand, verminderte Herzleistung, Herzmuskelerkrankungen, Herzmuskelvergrößerung, starkes Herzklopfen, anormales EKG, anormale Herz- und Pulsfrequenz
- Blutgerinnsel in einer Arm- oder Beinvene, Schock
- Atembeschwerden, Erkrankungen der Atemwege, Asthma
- Darmverschluss, erhöhte Blutkonzentrationen des Enzyms Amylase, Rückfluss des Mageninhalts in den Rachen, verlangsamte Magenentleerung
- Hautentzündungen, brennendes Gefühl unter Sonneneinwirkung
- Gelenkerkrankungen
- Menstruationsschmerz und abnorme Regelblutungen
- Multiorganversagen, grippeartige Erkrankung, erhöhte Empfindlichkeit gegen Wärme und Kälte, Druckgefühl auf Ihrer Brust, Zittern oder Krankheitsgefühl, Gewichtsverlust

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- kleine Einblutungen in die Haut durch Blutgerinnsel
- starke Muskelsteifigkeit
- Blindheit, Taubheit
- Flüssigkeitsansammlung um das Herz
- akute Atemnot
- Zystenbildung in Ihrer Bauchspeicheldrüse
- Durchblutungsstörungen in der Leber
- schwere Erkrankung mit Blasenbildung auf der Haut, im Mund, an den Augen und Geschlechtsorganen, verstärkter Haarwuchs
- Durst, Sturz, beklemmendes Gefühl im Brustbereich, verringerte Beweglichkeit, Geschwüre

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen):

- Muskelschwäche
- auffällige Herz-Ultraschall-Befunde
- Leberversagen
- schmerzhaftes Harnlassen mit Blut im Urin
- Zunahme des Fettgewebes

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Störungen des Sehnervs (Neuropathie des Nervus opticus)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem\* anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**5. Wie ist Advagraf aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen Advagraf nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats. Nach Öffnen des Aluminiumbeutels sind alle Hartkapseln, retardiert, innerhalb von einem Jahr aufzubrauchen.

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

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Advagraf enthält

- Der Wirkstoff ist Tacrolimus.  
Jede Kapsel Advagraf 0,5 mg enthält 0,5 mg Tacrolimus (als Monohydrat).  
Jede Kapsel Advagraf 1 mg enthält 1 mg Tacrolimus (als Monohydrat).  
Jede Kapsel Advagraf 3 mg enthält 3 mg Tacrolimus (als Monohydrat).  
Jede Kapsel Advagraf 5 mg enthält 5 mg Tacrolimus (als Monohydrat).
- Die sonstigen Bestandteile sind:  
*Kapselinhalt:* Hypromellose, Ethylcellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat.  
*Kapselhülle:* Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Natriumdodecylsulfat, Gelatine.  
*Druckfarbe für die Kapselhülle:* Schellack, entölte Phospholipide aus Sojabohnen, Simeticon, Eisen(III)-oxid (E 172), Hyprolöse.

### Wie Advagraf aussieht und Inhalt der Packung

Advagraf 0,5 mg Hartkapseln, retardiert, sind Hartgelatinekapseln, gefüllt mit weißem Pulver, bedruckt mit roter Tinte auf dem hellgelben Kapseloberteil mit „0.5 mg“ und auf dem orangen Kapselunterteil mit „★ 647“.

Advagraf 0,5 mg ist in Blisterpackungen oder perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen mit je 10 Kapseln verpackt, die von einer Schutzfolie umhüllt sind, die auch ein Trockenmittel enthält.

Packungen sind mit 30, 50 und 100 Kapseln, retardiert in Blisterpackungen und mit 30x1, 50x1 und 100x1 Kapseln, retardiert in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen erhältlich.

Advagraf 1 mg Hartkapseln, retardiert, sind Hartgelatinekapseln, gefüllt mit weißem Pulver, bedruckt mit roter Tinte auf dem weißen Kapseloberteil mit „1 mg“ und auf dem orangen Kapselunterteil mit „★ 677“.

Advagraf 1 mg ist in Blisterpackungen oder perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen mit je 10 Kapseln verpackt, die von einer Schutzfolie umhüllt sind, die auch ein Trockenmittel enthält. Packungen sind mit 30, 50, 60 und 100 Kapseln, retardiert in Blisterpackungen und mit 30x1, 50x1, 60x1 und 100x1 Kapseln, retardiert in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen erhältlich.

Advagraf 3 mg Hartkapseln, retardiert, sind Hartgelatinekapseln, gefüllt mit weißem Pulver, bedruckt mit roter Tinte auf dem orangen Kapseloberteil mit „3 mg“ und auf dem orangen Kapselunterteil mit „★ 637“.

Advagraf 3 mg ist in Blisterpackungen oder perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen mit je 10 Kapseln verpackt, die von einer Schutzfolie umhüllt sind, die auch ein Trockenmittel enthält. Packungen sind mit 30, 50 und 100 Kapseln, retardiert in Blisterpackungen und mit 30x1, 50x1 und 100x1 Kapseln, retardiert in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen erhältlich.

Advagraf 5 mg Hartkapseln, retardiert, sind Hartgelatinekapseln, gefüllt mit weißem Pulver, bedruckt mit roter Tinte auf dem gräulichroten Kapseloberteil mit „5 mg“ und auf dem orangen Kapselunterteil mit „★ 687“.

Advagraf 5 mg ist in Blisterpackungen oder perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen mit je 10 Kapseln verpackt, die von einer Schutzfolie umhüllt sind, die auch ein Trockenmittel enthält. Packungen sind mit 30, 50 und 100 Kapseln, retardiert in Blisterpackungen und mit 30x1, 50x1 und 100x1 Kapseln, retardiert in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

#### Pharmazeutischer Unternehmer:

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

#### Hersteller:

Astellas Ireland Co., Ltd.  
Killorglin, County Kerry  
Irland

Falls Sie weitere Informationen über dieses Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### **België/Belgique/Belgien**

Astellas Pharma B.V. Branch  
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Astellas Pharma B.V. Branch  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0)2 5580710

#### **България**

Астелас Фарма ЕООД  
Тел.: + 359 2 862 53 72

#### **Magyarország**

Astellas Pharma Kft.  
Tel.: + 36 1 577 8200

#### **Česká republika**

Astellas Pharma s.r.o.  
Tel: +420 221 401 500

#### **Malta**

E.J. Busuttil Ltd  
Tel: +356 2144 7184

#### **Danmark**

Astellas Pharma a/s  
Tlf: + 45 43 430355

#### **Nederland**

Astellas Pharma B.V.  
Tel: + 31 (0)71 5455745

#### **Deutschland**

Astellas Pharma GmbH  
Tel: + 49 (0)89 454401

#### **Norge**

Astellas Pharma  
Tlf: + 47 66 76 46 00

#### **Eesti**

Biocodex OÜ  
Tel.: +372 6 056 014  
Fax: +372 6 056 011

#### **Österreich**

Astellas Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: + 43 (0)1 8772668

#### **Ελλάδα**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Τηλ: +30 210 8189900

#### **Polska**

Astellas Pharma Sp.z.o.o.  
Tel.: + 48 225451 111

**España**

Astellas Pharma S.A.  
Tel: + 34 91 4952700

**France**

Astellas Pharma S.A.S.  
Tél: + 33 (0)1 55917500

**Hrvatska**

Astellas d.o.o.  
Tel: + 385 1 670 01 02

**Ireland**

Astellas Pharma Co. Ltd.  
Tel: + 353 (0)1 4671555

**Ísland**

Vistor hf  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

Astellas Pharma S.p.A.  
Tel: + 39 (0)2 921381

**Κύπρος**

Astellas Pharmaceuticals AEBE  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 8189900

**Latvija**

Biocodex SIA  
Tel: + 371 67 619365

**Lietuva**

Biocodex UAB  
Tel.: +370 37 408 681  
Faks.: +370 37 408 682

**Portugal**

Astellas Farma, Lda.  
Tel: + 351 21 4401320

**România**

S.C.Astellas Pharma SRL  
Tel: +40 (0)21 361 04 9596/92

**Slovenija**

Astellas Pharma d.o.o.  
Tel: +386 (0) 14011 400

**Slovenská republika**

Astellas Pharma s.r.o.  
Tel: +421 2 4444 2157

**Suomi/Finland**

Astellas Pharma  
Puh/Tel: + 358 9 85606000

**Sverige**

Astellas Pharma AB  
Tel: + 46 (0)40-650 15 00

**United Kingdom**

Astellas Pharma Ltd.  
Tel: + 44 (0) 203 379 8700

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

#### **ANHANG IV**

### **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**



## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Tacrolimus (systemische Formulierungen) zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

### *Wechselwirkung mit Isavuconazol*

Isavuconazol ist ein moderater Inhibitor von CYP3A4/5. Die gleichzeitige Anwendung mit Substraten wie dem Immunsuppressivum Tacrolimus kann die systemische Exposition gegenüber Tacrolimus erhöhen. Isavuconazol ist erhältlich als Injektionslösung bei invasiver Aspergillose und Mukormykose bei Patienten, für die Amphotericin B nicht geeignet ist. Nach der Überprüfung von zwei Literaturfällen, einer veröffentlichten pharmakokinetischen Studie an gesunden Erwachsenen und einer retrospektiven Studie an Lebertransplantatempfängern, und aufgrund der Tatsache, dass Transplantatempfänger aufgrund der Immunsuppression besonders anfällig für Pilzinfektionen sein können und daher die Anwendung von Isavuconazol, wenn Amphotericin B nicht als geeignet erachtet wird, in dieser Population nicht unwahrscheinlich ist, hält der PRAC es für angebracht, die Produktinformation für Tacrolimus zu aktualisieren, um das Potenzial für diese Wechselwirkung widerzuspiegeln.

### *Wechselwirkung mit Cobicistat*

Cobicistat ist ein selektiver Inhibitor von CYP3A4. Der Hinweis auf eine Wechselwirkung zwischen Tacrolimus und Cobicistat ergab sich auf der Grundlage eines identifizierten veröffentlichten Falls, gefolgt von vier weiteren in der Eudravigilanz identifizierten Fällen, darunter zwei veröffentlichten Fällen. Obwohl die Anzahl der identifizierten Fälle im Zusammenhang mit der Exposition gegenüber Tacrolimus gering ist, ist eine CYP3A4 vermittelte pharmakokinetische Wechselwirkung biologisch plausibel und ist bereits in den Fachinformationen von Cobicistat-haltigen Arzneimitteln beschrieben. Da Tacrolimus eine enge therapeutische Breite aufweist, die bei Hochdosierung mit Toxizität verbunden ist, sollte die Produktinformation aktualisiert werden, um diese mögliche Wechselwirkung widerzuspiegeln.

### *Wechselwirkung mit den Tyrosinkinase-Inhibitoren Nilotinib und Imatinib*

Nilotinib ist ein relativ starker Inhibitor von CYP3A4 und eine angemessene Überwachung und Dosisanpassung kann während der Behandlung mit Nilotinib für CYP3A4-Substrate mit geringer therapeutischer Breite, einschließlich Tacrolimus, erforderlich sein. Imatinib ist ein Substrat von CYP3A4 und kann es hemmen. Daher sollte die gleichzeitige Gabe von CYP3A4-Substraten mit geringer therapeutischer Breite, wie z.B. Tacrolimus, vorsichtig erfolgen. Nach einem identifizierten Fall von Wechselwirkungen zwischen Tacrolimus und Nilotinib und zwei Fällen mit Imatinib wird aufgrund der biologischen Plausibilität, der geringen therapeutischen Breite von Tacrolimus und der speziellen klinischen Situation bei der gleichzeitigen Anwendung dieser Arzneimittel die Aktualisierung der Produktinformation empfohlen.

### *Wechselwirkung mit Ritonavir (enthalten in Kombinationen direkt wirkender Virostatika gegen Hepatitis C)*

Ritonavir liegt in Fixdosiskombination mit Ombitasvir und Paritaprevir vor, die mit oder ohne Dasabuvir zur Behandlung von Hepatitis C verabreicht wird. In dieser Kombination wirkt es als pharmakokinetischer Verstärker und nicht als antivirales Mittel. Die Produktinformation für Tacrolimus warnt vor der möglichen Wechselwirkung mit Ritonavir im Zusammenhang mit der Anwendung als HIV-Protease-Inhibitor. Basierend auf der pharmakokinetischen Studie, einer retrospektiven Analyse und fundierten Dosisanpassungsempfehlungen in den Fachinformationen von Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir hält der PRAC es für angebracht, die Wechselwirkung mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir +/- Dasabuvir in die Produktinformation aufzunehmen.

### *Wechselwirkung mit Mycophenolsäure*

Nach der Überprüfung einer nichtklinischen Studie, einer pharmakokinetischen Studie und mehrerer anderer Studien wird davon ausgegangen, dass, wenn Tacrolimus mit einer bestimmten Dosis eines Mycophenolsäure(MPA)-haltigen Arzneimittels verschrieben wird, die Exposition gegenüber MPA bei gleichzeitiger Verabreichung von Tacrolimus höher ist als bei gleichzeitiger Verabreichung von Ciclosporin, da Ciclosporin den enterohepatischen Kreislauf von MPA unterbricht, während dies bei Tacrolimus nicht der Fall ist. Die Änderung der Produktinformation wird empfohlen, um die Ärzte über die Umstellung von Ciclosporin auf Tacrolimus in Gegenwart von Mycophenolsäure zu informieren.

#### *Neuropathie des Nervus opticus*

Nach einer identifizierten Fallserie, die Patienten mit bilateraler Optikusneuropathie in Verbindung mit der Tacrolimusprophylaxe beschreibt, wurden die Zulassungsinhaber gebeten, eine kumulative Überprüfung über den möglichen Zusammenhang mit der Optikusneuropathie vorzulegen. Die vorliegende Evidenz stützt einen kausalen Zusammenhang zwischen Tacrolimus und der Neuropathie des Nervus opticus, sodass eine Aktualisierung der Produktinformation aufgrund von Fällen mit Verbesserung nach dem Absetzen (Dechallenge) und der plausiblen zeitlichen Beziehung gerechtfertigt ist.

#### *Thrombotische Mikroangiopathie*

Nach einem bei Swissmedic eingegangenen Fall, einem in der Literatur publizierten Fall eines Nierentransplantatempfängers, einer retrospektiven Analyse von 14 Patienten und einer systematischen Überprüfung der Literatur wird davon ausgegangen, dass Evidenz für eine Tacrolimus-induzierte toxisch-vermittelte thrombotische Mikroangiopathie (TMA) mit normaler ADAMTS13-Aktivität vorliegt. Daher wird die Produktinformation aktualisiert, um die Ärzte darüber zu informieren, dass Tacrolimus bei normaler ADAMTS-Aktivität TMA verursachen kann.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

### **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Tacrolimus (systemische Formulierungen) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Tacrolimus (systemische Formulierungen) enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.