1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Envarsus 0,75 mg Retardtabletten
Envarsus 1 mg Retardtabletten
Envarsus 4 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Envarsus 0,75 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 0,75 mg Tacrolimus (als Monohydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Retardtablette enthält 41,7 mg Lactose-Monohydrat.

Envarsus 1 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 1 mg Tacrolimus (als Monohydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Retardtablette enthält 41,7 mg Lactose-Monohydrat.

Envarsus 4 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 4 mg Tacrolimus (als Monohydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Retardtablette enthält 104 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette.

Envarsus 0,75 mg Retardtabletten

Ovale, weiße bis gebrochen weiße unbeschichtete Tablette, mit der Prägung „0.75“ auf der einen Seite und „TCS“ auf der anderen Seite.

Envarsus 1 mg Retardtabletten

Ovale, weiße bis gebrochen weiße unbeschichtete Tablette, mit der Prägung „1“ auf der einen Seite und „TCS“ auf der anderen Seite.

Envarsus 4 mg Retardtabletten

Ovale, weiße bis gebrochen weiße unbeschichtete Tablette, mit der Prägung „4“ auf der einen Seite und „TCS“ auf der anderen Seite.

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

Envarsus ist eine orale Formulierung von Tacrolimus zur einmal täglichen Einnahme. Die Behandlung mit Tacrolimus 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 unerwünschten Wirkungen, 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). Infolge einer Umstellung auf eine alternative Formulierung muss 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. Tacrolimus 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 Envarsus 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.

Da Tacrolimus eine Substanz mit niedriger Clearance ist, kann eine Anpassung des 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.

Die Dosis von Envarsus wird nach der Transplantation normalerweise reduziert. Veränderungen des Zustands des Patienten nach Transplantation können die Pharmakokinetik von Tacrolimus beeinflussen und weitere Dosisanpassungen erforderlich machen.

Vergessene Dosis
Eine vergessene Einnahme einer Dosis sollte am gleichen Tag zum frühestmöglichen Zeitpunkt nachgeholt werden. Es sollte keine doppelte Dosis am nächsten Tag eingenommen werden.

Prophylaxe der Nierentransplantatabstoßung
Die Envarsus-Therapie sollte mit 0,17 mg/kg/Tag als einmal tägliche Gabe am Morgen beginnen. Die Gabe sollte in den ersten 24 Stunden nach Abschluss der Operation beginnen.

Prophylaxe der Lebertransplantatabstoßung
Die Envarsus-Therapie sollte mit 0,11-0,13 mg/kg/Tag als einmal tägliche Gabe am Morgen beginnen. Die Gabe sollte in den ersten 24 Stunden nach Abschluss der Operation beginnen.

Umstellung von mit Prograf oder Advagraf behandelten Patienten auf Envarsus - Allograft-Transplantatpatienten
Envarsus darf **nicht** durch andere erhältliche Tacrolimus-haltige Arzneimittel (sofortige Freisetzung oder verlängerte Freisetzung) in der gleichen Dosierung ersetzt werden.
Allograft-Transplantatpatienten mit zweimal täglicher Dosierung von Prograf (sofortige Freisetzung) oder Advagraf (einmal täglich), die auf einmal täglich Envarsus umgestellt werden, sollten im Verhältnis 1:0,7 (mg:mg) der täglichen Gesamtdosis umgestellt werden und die Envarsus-Erhaltungsdosis sollte daher 30 % weniger als die Prograf- oder Advagraf-Dosis betragen.

Bei stabilen Patienten, die von Tacrolimus-Arzneimitteln mit sofortiger Freisetzung (zweimal täglich) auf Envarsus (einmal täglich) im Verhältnis 1:0,7 (mg:mg) bezogen auf die Gesamttagesdosis umgestellt wurden, war die mittlere systemische Exposition gegenüber Tacrolimus (AUC_{0-24}) ähnlich wie die der Tacrolimus-Arzneimittel mit sofortiger Freisetzung. Das Verhältnis zwischen Tacrolimus-Talspiegeln (C_{24}) und systemischer Exposition (AUC_{0-24}) von Envarsus ist vergleichbar mit dem der Tacrolimus-Arzneimittel mit sofortiger Freisetzung.
Es wurden keine Studien zur Umstellung von mit Advagraf behandelten Patienten auf Envarsus durchgeführt; die Daten von gesunden Probanden lassen darauf schließen, dass das gleiche Umstellungsverhältnis wie bei der Umstellung von Prograf auf Envarsus verwendet werden kann.

Nach Umstellung von Tacrolimus-Arzneimitteln mit sofortiger Freisetzung (z. B. Prograf Kapseln) oder von Advagraf Retardkapseln auf Envarsus sollten die Tacrolimus-Talspiegel vor der Umstellung und über zwei Wochen nach Umstellung kontrolliert werden. Es sollten Dosisanpassungen durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass nach der Umstellung eine gleiche systemische Exposition aufrechterhalten wird. Bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe muss berücksichtigt werden, dass möglicherweise höhere Dosierungen erforderlich sind, um die Ziel-Talspiegel zu erreichen.

Umstellung von Ciclosporin auf Tacrolimus
Besondere Achtsamkeit ist geboten, wenn Patienten von Ciclosporin-basierter auf Tacrolimus-basierte Therapie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) umgestellt werden. Die kombinierte Gabe von Ciclosporin und Tacrolimus wird nicht empfohlen. Mit der Tacrolimus-Therapie sollte begonnen werden, nachdem man die Ciclosporin-Blutkonzentrationen und den klinischen Zustand des Patienten berücksichtigt hat. Die Gabe sollte in Gegenwart von erhöhten Ciclosporin-Blutkonzentrationen verzögert werden. In der Praxis wurde die Tacrolimus-basierte Therapie 12 bis 24 Stunden nach dem Absetzen von Ciclosporin initiiert. Die Überwachung von Ciclosporin Blutkonzentrationen sollte nach der Umstellung fortgesetzt werden, weil die Clearance von Ciclosporin verändert sein könnte.

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 Envarsus-Dosis gegebenenfalls herabgesetzt werden.

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

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 Tacrolimus-Konzentrationen 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. Es besteht eine gute Korrelation zwischen Tacrolimus-Talspiegeln und systemischer Exposition (AUC_{0-24}), die zwischen den Formulierungen mit sofortiger Freisetzung und Envarsus vergleichbar ist.

Nach der Transplantation ist eine Überwachung der Talspiegel von Tacrolimus geboten. Die Bestimmung der Tacrolimus-Talspiegel sollte ca. 24 Stunden nach der Gabe von Envarsus unmittelbar vor der nächsten Dosis erfolgen. Blut-Talspiegel von Tacrolimus sollten auch nach Umstellung von Tacrolimus-Arzneimitteln, Dosisanpassungen, Änderungen der immunsuppressiven Therapie oder bei gleichzeitiger Anwendung von Substanzen, welche die Tacrolimus-Vollblutkonzentration verändern könnten, eng kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Häufigkeit der Blutspiegelbestimmungen richtet sich nach den klinischen Umständen. Da Tacrolimus eine Substanz mit einer niedrigen Clearance ist, können nach Anpassungen des Envarsus-Dosisregimes 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 Tacrolimus-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 im Vollblut in der ersten Zeit nach einer Nierentransplantation gewöhnlich im Bereich von 5-20 ng/ml und während der darauffolgenden Erhaltungstherapie bei 5-15 ng/ml.

Spezielle Patientenpopulationen

Ältere Patienten (> 65 Jahre)
Es gibt bislang keine Anhaltspunkte dafür, dass bei älteren Patienten eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Eingeschränkte Leberfunktion
Zur Aufrechterhaltung der Tacrolimus-Talblutspiegel im angestrebten Zielbereich 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 Potenzials 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 könnten Patienten mit schwarzer Hautfarbe höhere Tacrolimus-Dosen benötigen, um ähnliche Talspiegel zu erreichen. In klinischen Studien wurden Patienten von zweimal täglich Prograf im Verhältnis von 1:0,85 (mg:mg) auf Envarsus umgestellt.

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

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Envarsus bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.
Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Envarsus ist eine orale Tacrolimus-Formulierung zur einmal täglichen Einnahme. Es empfiehlt sich, die orale Tagesdosis von Envarsus einmal täglich am Morgen einzunehmen.
Die Tabletten sind sofort nach der Entnahme aus der Blisterpackung vollständig mit Flüssigkeit (am besten mit Wasser) zu schlucken. Zur Gewährleistung einer maximalen Resorption ist Envarsus im Nüchternzustand einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2).
Die Patienten sind zu informieren, dass das Trockenmittel nicht eingenommen werden darf.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff 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 mit Tacrolimus beobachtet worden. Das hat zu schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen geführt, einschließlich Transplantatabstoßungen oder anderen unerwünschten Wirkungen, 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 soll-

ten nur unter der engmaschigen Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners vorgenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

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

Zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei erwachsenen Empfängern eines Herz-, Lungen-, Pankreas- oder Darmtransplantats liegen noch keine klinischen Daten für Envarsus 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 Nierenfunktionstests, hämatologische Parameter, Blutgerinnungswerte und Plasmaproteinbestimmung. Bei klinisch bedeutsamen Veränderungen ist eine Anpassung des immunsuppressiven Regimes zu erwägen.

Substanzen mit Wechselwirkungspotenzial

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

CYP3A4-Inhibitoren
Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren kann die Tacrolimus-Blutspiegel erhöhen, was zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Nephrotoxizität, Neurotoxizität und QT-Verlängerung führen kann. Es wird empfohlen, die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (wie Ritonavir, Cobicistat, Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin, Clarithromycin oder Josamycin) mit Tacrolimus zu vermeiden. Wenn dies unvermeidbar ist, sollten die Tacrolimus-Blutspiegel, beginnend innerhalb der ersten Tage der gleichzeitigen Anwendung, unter der Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners häufig überwacht werden, und die Tacrolimus-Dosis gegebenenfalls angepasst werden, um die entsprechende Tacrolimus-Exposition aufrechtzuerhalten. Die Nierenfunktion, das EKG einschließlich des QT-Intervalls sowie der klinische Zustand des Patienten sollten ebenfalls engmaschig überwacht werden.
Dosisanpassungen müssen auf der individuellen Situation des einzelnen Patienten basieren. Es kann sein, dass bereits zu Beginn der Behandlung eine sofortige Dosisreduktion erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

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

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

Pflanzliche Präparate

Wegen möglicher Wechselwirkungen, die zu einer Herabsetzung der Tacrolimus-Spiegel im Blut und einer Abschwächung der klinischen Wirkung von Tacrolimus führen können, ist die Einnahme pflanzlicher Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, während einer Behandlung mit Tacrolimus zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Wechselwirkungen

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

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

Bestimmte Kombinationen von Tacrolimus mit Substanzen, die bekannte neurotoxische Effekte haben, könnten das Risiko des Auftretens dieser Effekte erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Impfung

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

Nephrotoxizität

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

Gastrointestinale Erkrankungen

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

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

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 Farbensehen, verschwommenes Sehen oder Gesichtsfeldausfälle zu melden. In solchen Fällen wird eine sofortige Untersuchung und gegebenenfalls die Überweisung an einen Ophthalmologen empfohlen.

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

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

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

Herzerkrankungen

In seltenen Fällen war unter Tacrolimus eine als Kardiomyopathie bezeichnete Kammer- oder Septumhypertrophie zu beobachten. 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 klinischen Störungen erhöhen, sind eine bereits bestehende Herzerkrankung, eine Behandlung mit Kortikosteroiden, Bluthochdruck, Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, Infektionen, Flüssigkeitsüberlastung 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 kommt eine Herabsetzung der Dosierung von Tacrolimus oder eine Umstellung auf ein anderes Immunsuppressivum in Betracht. Tacrolimus kann die QT-Zeit verlängern. Derzeit liegt kein eindeutiger Nachweis dafür vor, dass Tacrolimus *Torsades de Pointes* verursacht. Bei Patienten mit bestehender Diagnose oder bei Verdacht auf ein kongenitales Long-QT-Syndrom ist Vorsicht geboten.

Lymphoproliferative Erkrankungen und Malignome

Es liegen Berichte über Patienten unter Tacrolimus-Therapie vor, die Epstein-Barr-Virus (EBV)–assoziierte, lymphoproliferative Erkrankungen und andere Malignome, einschließlich Hautkrebs und Kaposi-Sarkom, 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 Envarsus die EBV-VCA-Serologie untersucht werden. Während der Behandlung ist eine sorgfältige Kontrolle mittels EBV-PCR (Polymerase-Kettenreaktion) zu empfehlen. Ein positives Ergebnis

mit EBV-PCR kann sich über Monate manifestieren und ist *per se* nicht gleichbedeutend mit einer lymphoproliferativen Erkrankung oder Lymphomen.
Es liegen Berichte über Patienten unter Tacrolimus-Therapie vor, die ein Kaposi-Sarkom entwickelt haben, einschließlich Fällen mit aggressivem Krankheitsverlauf und mit tödlichem Ausgang. In einigen Fällen wurde eine Rückbildung des Kaposi-Sarkoms nach Reduktion der Intensität der Immunsuppression beobachtet.
Wie bei anderen immunsuppressiven Verbindungen ist nicht bekannt, wie groß das Risiko des Auftretens eines sekundären Karzinoms ist.

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 Schutzfaktor eingeschränkt werden.

Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen

Patienten unter Immunsuppressionstherapie, einschließlich Therapie mit Tacrolimus, haben ein erhöhtes Risiko für Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen (mit Bakterien, Pilzen, Viren und Protozoen) wie z. B. CMV-Infektion, BK-Virus-assoziierte Nephropathie und JC-Virus-assoziierte progressive multifokale Leukenzephalopathie (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 einschließlich Transplantatabstoßung 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 den 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, Krampfanfälle und Sehstörungen zeigen, sollte eine radiologische Untersuchung (z. B. MRT) durchgeführt werden. Sollte PRES festgestellt werden, ist eine adäquate therapeutische Kontrolle von Blutdruck und Krampfanfälle und ein sofortiges Absetzen der systemischen Tacrolimus-Behandlung angeraten. Die meisten Patienten erholen sich vollständig, nachdem geeignete Maßnahmen ergriffen wurden.

Pure Red Cell Aplasia (PRCA, Erythroblastopenie)

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

Spezielle Patientenpopulationen

Es gibt nur begrenzte Erfahrung bei nicht-kaukasischen Patienten und Patienten mit erhöhtem immunologischem Risiko (z. B. nach Retransplantation, Nachweis Panel-reaktiver Antikörper, PRA).

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

Sonstige Bestandteile

Envarsus enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Metabolische Wechselwirkungen

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

Pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass der Anstieg der Tacrolimus-Blutspiegel bei einer gleichzeitigen Verabreichung mit CYP3A4-Inhibitoren hauptsächlich auf eine Erhöhung der oralen Bioverfügbarkeit von Tacrolimus durch die Hemmung der gastrointestinalen Verstoffwechselung zurückzuführen ist. Die Wirkung auf die hepatische Clearance ist weniger ausgeprägt.

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

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

Arzneimittel mit Wirkungen auf Tacrolimus

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

Arzneimittel/Substanzklasse oder Name	Arzneimittelwechselwirkung	Empfehlungen hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung
Calciumkanalblocker (z. B. Nifedipin, Nicardipin, Diltiazem, Verapamil), Amiodaron, Danazol, Ethinylestradiol, Lansoprazol, Omeprazol, die gegen das HCV eingesetzten antiviralen Mittel Elbasvir/Grazoprevir und Glecaprevir/Pibrentasvir, das gegen das CMV eingesetzte antivirale Mittel Letermovir, die Tyrosinkinaseinhibitoren Nilotinib, Crizotinib und Imatinib sowie pflanzliche Präparate (der traditionellen chinesischen Medizin) mit Auszügen aus *Schisandra sphenanthera*	einem raschen Anstieg des Tacrolimus-Spiegels kommen.	QT-Verlängerung im EKG und andere Nebenwirkungen engmaschig überwachen.
Die folgenden Substanzen haben sich *in vitro* als potenzielle Inhibitoren des Stoffwechsels von Tacrolimus erwiesen: Bromocriptin, Cortison, Dapson, Ergotamin, Gestoden, Lidocain, Mephenytoin, Midazolam, Nilvadipin, Norethisteron, Chinidin, Tamoxifen	Können die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut erhöhen und das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen (z. B. Neurotoxizität, QT-Verlängerung) steigern *[siehe Abschnitt 4.4]*.	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis reduzieren *[siehe Abschnitt 4.2]*. Die Nierenfunktion, QT-Verlängerung im EKG und andere Nebenwirkungen engmaschig überwachen.
Starke CYP3A4-Induktoren: Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Apalutamid, Enzalutamid, Mitotan oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)	Können die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut verringern und das Abstoßungsrisiko steigern *[siehe Abschnitt 4.4]*. Die maximale Wirkung auf die Blutkonzentrationen von Tacrolimus kann 1–2 Wochen nach der gleichzeitigen Gabe erfolgen. Die Wirkung kann 1–2 Wochen nach Beendigung der Behandlung anhalten.	Es wird empfohlen, eine gleichzeitige Anwendung zu vermeiden. Wenn dies unvermeidbar ist, kann bei den Patienten eine Erhöhung der Tacrolimus-Dosis erforderlich sein. Änderungen der Tacrolimus-Dosierung sollten individuell bestimmt und nach Bedarf angepasst werden, basierend auf den Talspiegeln von Tacrolimus. Diese Talspiegel sollten zu Beginn der CYP3A4-Induktor-Behandlung beurteilt, während der gesamten Behandlung häufig (beginnend innerhalb der ersten Tage) überwacht und zum Abschluss sowie nach Abschluss dieser Behandlung erneut bewertet werden. Nach Abschluss der CYP3A4-Induktor-Behandlung muss die Tacrolimus-Dosierung gegebenenfalls schrittweise angepasst werden. Die Transplantatfunktion engmaschig überwachen.
Moderate CYP3A4-Induktoren: Metamizol, Phenobarbital, Isoniazid, Rifabutin, Efavirenz, Etravirin, Nevirapin Schwache CYP3A4-Induktoren: Flucloxacillin	Können die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut verringern und das Abstoßungsrisiko steigern *[siehe Abschnitt 4.4]*.	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis erhöhen *[siehe Abschnitt 4.2]*. Die Transplantatfunktion engmaschig überwachen.
Caspofungin	Kann die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut verringern und das Abstoßungsrisiko steigern. Der Wechselwirkungsmechanismus ist nicht bestätigt.	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis erhöhen *[siehe Abschnitt 4.2]*. Die Transplantatfunktion engmaschig überwachen.
Arzneimittel, die bekanntermaßen eine hohe Affinität zu Plasmaproteinen aufweisen, z. B. NSARs, orale Antikoagulanzien, orale Antidiabetika	Tacrolimus wird in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden. Mögliche Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen, die eine hohe Affinität zu Plasmaproteinen aufweisen, sollten berücksichtigt werden.	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis anpassen *[siehe Abschnitt 4.2]*.

Arzneimittel/Substanzklasse oder Name	Arzneimittelwechselwirkung	Empfehlungen hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung
Prokinetika: Metoclopramid, Cisaprid, Cimetidin und Magnesium-Aluminium-Hydroxid	Können die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut erhöhen und das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen (z. B. Neurotoxizität, QT-Verlängerung) steigern.	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis reduzieren *[siehe Abschnitt 4.2]*. Die Nierenfunktion, QT-Verlängerung im EKG und andere Nebenwirkungen engmaschig überwachen.
Kortikosteroid-Erhaltungsdosen	Können die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut verringern und das Abstoßungsrisiko steigern *[siehe Abschnitt 4.4]*.	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis erhöhen *[siehe Abschnitt 4.2]*. Die Transplantatfunktion engmaschig überwachen.
Hochdosiertes Prednisolon oder Methylprednisolon	Kann bei Anwendung zur Behandlung akuter Abstoßungsreaktionen die Tacrolimus-Blutspiegel beeinflussen (erhöhen oder senken).	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis anpassen.
Direkt wirkende antivirale Mittel (DAA)	Können aufgrund von Veränderungen der Leberfunktion während der DAA-Therapie im Zusammenhang mit der Clearance des Hepatitis-Virus die Pharmakokinetik von Tacrolimus beeinflussen. Es kann zu einer Senkung der Tacrolimus-Blutspiegel kommen. Das Potenzial mancher DAAs zur Hemmung von CYP3A4 kann diesem Effekt jedoch entgegenwirken oder zu erhöhten Tacrolimus-Blutspiegeln führen.	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis anpassen, um die Wirksamkeit und Sicherheit weiterhin zu gewährleisten.
Cannabidiol (P-gp-Inhibitor)	Es liegen Berichte über erhöhte Tacrolimus-Blutspiegel während der gleichzeitigen Anwendung von Tacrolimus mit Cannabidiol vor. Dies kann auf die Hemmung des intestinalen P-Glykoproteins zurückzuführen sein, was zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit von Tacrolimus führt.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Tacrolimus und Cannabidiol ist Vorsicht geboten. Es sollte eine engmaschige Überwachung auf Nebenwirkungen stattfinden. Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis anpassen *[siehe Abschnitte 4.2 und 4.4]*.

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

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

Wirkung von Tacrolimus auf den Stoffwechsel anderer Arzneimittel

Tacrolimus ist als CYP3A4-Hemmer bekannt; daher kann die gleichzeitige Anwendung von Tacrolimus mit Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, deren Stoffwechsel beeinträchtigen.
Bei gleichzeitiger Gabe von Tacrolimus wird die Halbwertzeit 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 von Tierversuchen haben gezeigt, dass Tacrolimus potenziell die Clearance von Pentobarbital und Phenazon verringern und deren Halbwertzeit verlängern kann.

Mycophenolsäure
Vorsicht ist geboten bei einer Umstellung der Kombinationstherapie von Ciclosporin, das den enterohepatischen Kreislauf der My-

cophenolsäure 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

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 Verwendung von Lebendimpfstoffen sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Ergebnisse von Untersuchungen an Frauen lassen erkennen, dass Tacrolimus die Plazentaschranke passiert. Es besteht das Risiko einer Hyperkaliämie bei Neugeborenen (z. B. Inzidenz bei Neugeborenen von 7,2 %, d. h. 8 von 111), die sich in der Regel spontan normalisiert. Die Gabe von Tacrolimus an Schwangere kommt in Betracht, wenn keine sicherere Alternative zur Verfügung steht und wenn das potenzielle Risiko für den Fötus durch den wahrgenommenen Nutzen einer solchen Behandlung gerechtfertigt ist. Bei *in utero* Exposition empfiehlt sich eine Überwachung des Neugeborenen auf eventuelle schädliche Wirkungen von Tacrolimus (insbesondere hinsichtlich seiner Wirkung auf die Nieren).

Ergebnisse aus einer nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung [EUPAS37025]
In einer Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung wurden 2 905 Schwangerschaften aus dem „Transplant Pregnancy Registry International" (TPRI) analysiert und die Ergebnisse bei Frauen, die mit Tacrolimus behandelt wurden (383 prospektiv gemeldete Schwangerschaften, darunter 247 Nieren- und 136 Lebertransplantationspatientinnen) sowie bei Frauen, die andere Immunsuppressiva erhielten, bewertet. Auf Grundlage begrenzter Daten (289 prospektiv gemeldete Schwangerschaften mit Tacrolimus-Exposition im ersten Trimester) deuteten die Studienergebnisse nicht auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Fehlbildungen hin. Bei Frauen, die mit Tacrolimus behandelt wurden, wurde im Vergleich zu anderen Immunsuppressiva eine höhere Prävalenz von Spontanaborten beobachtet. Bei Nierentransplantationspatientinnen wurde auch eine höhere Präeklampsieprävalenz bei Frauen festgestellt, die mit Tacrolimus behandelt wurden. Insgesamt lag jedoch keine ausreichende Evidenz vor, um das Risiko dieser Ergebnisse zu beurteilen. Bei Nieren- und Lebertransplantationspatientinnen, die mit Tacrolimus behandelt wurden, waren etwa 45-55 % der Lebendgeburten Frühgeburten, während 75-85 % ein für ihr Gestationsalter normales Geburtsgewicht aufwiesen. Ähnliche Ergebnisse wurden auch für andere Immunsuppressiva beobachtet, obwohl die Schlussfolgerungen durch die begrenzte Evidenzlage erschwert wurden.

Bei 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 ausgeschieden wird. Da eine Schädigung des Säuglings nicht ausgeschlossen werden kann, sollte während der Einnahme von Envarsus nicht gestillt werden.

Fertilität

In 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

Envarsus kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Tacrolimus kann visuelle und neurologische Störungen hervorrufen. Solche Effekte können bei Anwendung von Envarsus im Zusammenwirken mit Alkohol verstärkt in Erscheinung treten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen unter Tacrolimus (aufgetreten bei > 10 % der Patienten) sind Tremor, Niereninsuffizienz, hyperglykämische Zustände, Diabetes mellitus, Hyperkaliämie, Infektionen, Hypertonie, Schlafstörungen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird folgendermaßen definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Bei Patienten, die mit Tacrolimus behandelt werden, ist 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 CMV-Infektion, BK-Virus-assoziierter Nephropathie und JC-Virus-assoziierter progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) wurden bei Patienten unter Immunsuppressionstherapie, einschließlich Tacrolimus, berichtet.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
Bei Patienten, welche mit Immunsuppressiva behandelt werden, erhöht sich das Risiko einer Tumorentwicklung. Es wurde über gutartige oder bösartige Neoplasmen einschließlich EBV-assoziierter lymphoproliferativer Erkrankungen, Hauttumoren und Kaposi-Sarkom in Verbindung mit der Behandlung mit Tacrolimus berichtet.

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

Systemorganklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, abnorme Erythrozytenwerte, Leukozytose	Blutgerinnungsstörungen, Panzytopenie, Neutropenie, abnorme Gerinnungs- und Blutungswerte, thrombotische Mikroangiopathie	Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, Hypoprothrombinämie		Pure Red Cell Aplasia (Erythroblastopenie), Agranulozytose, hämolytische Anämie, febrile Neutropenie
Endokrine Erkrankungen				Hirsutismus		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Diabetes mellitus, hyperglykämische Zustände, Hyperkaliämie	Anorexie, metabolische Azidose, andere Elektrolytstörungen, Hyponatriämie, Flüssigkeitsüberlastung, Hyperurikämie, Hypomagnesiämie, Hypokaliämie, Hypokalziämie, Appetitverminderung, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie, Hypertriglyceridämie, Hypophosphatämie	Dehydratation, Hypoglykämie, Hypoproteinämie, Hyperphosphatämie			
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Verwirrtheit und Desorientiertheit, Depression, Angstzustände, Halluzina-tionen, Geisteskrankheiten, depressive Verstimmung, depressive Erkrankungen und Störungen, Alpträume	Psychotische Störung			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Tremor	Störungen des Nervensystems, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen, periphere Neuropathien, Schwindelgefühl, Paräs-	Enzephalopathie, Blutungen im Zentralnervensystem und Apoplexie, Koma, Sprachstörungen, Paralyse und Parese, Amnesie	Erhöhter Tonus	Myasthenie	Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

Systemorganklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
		thesien und Dysästhesien, Schreibstörung				
Augenerkrankungen		Augenerkrankungen, verschwommenes Sehen, Photophobie	Katarakt	Blindheit		Neuropathie des Nervus opticus
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus	Hörschwäche	Neurosensorische Taubheit	Eingeschränktes Hörvermögen	
Herzerkrankungen		Ischämische Störungen der Herzkranzgefäße, Tachykardie	Herzinsuffizienz, ventrikuläre Arrhythmien und Herzstillstand, supraventrikuläre Arrhythmien, Kardiomyopathien, ventrikuläre Hypertrophie, Palpitationen	Perikarderguss	Torsades de pointes	
Gefäßerkrankungen	Hypertonie	Thromboembolische und ischämische Ereignisse, hypotensive Gefäßerkrankungen, Hämorrhagie, periphere Gefäßerkrankungen	Venenthrombose der tiefen Extremitäten, Schock, Infarkt			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Erkrankungen des Lungenparenchyms, Dyspnoe, Pleuraerguss, Husten, Pharyngitis, Anschwellen und Entzündung der Nasenschleimhaut	Ateminsuffizienz, Erkrankungen der Atemwege, Asthma	akutes Atemnotsyndrom		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö, Übelkeit	Gastrointestinale Zeichen und Symptome, 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 Aufgeblähtheit, weicher Stuhl	Akute und chronische Pankreatitis, Peritonitis, Ileus paralyticus, gastroösophageale Refluxkrankheit, beeinträchtigte Magenentleerung	Pankreaspseudozyste, Subileus		

Systemorganklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen		Erkrankungen der Gallenwege, hepatozelluläre Schäden und Hepatitis, Cholestase und Gelbsucht		Mit Venenverschluss einhergehende Lebererkrankung, Thrombose der Leberarterie	Leberversagen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Exanthem, Pruritus, Alopezie, Akne, vermehrtes Schwitzen	Dermatitis, Photosensibilität	Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)	Stevens-Johnson-Syndrom	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Gliederschmerzen	Gelenkerkrankungen	Beeinträchtigte Beweglichkeit		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nierenfunktionsstörung	Niereninsuffizienz, akute Niereninsuffizienz, toxische Nephropathie, Tubulusnekrose, Veränderungen des Harns, Oligurie, Störungen von Harnblase und Harnröhre	Hämolytisch-urämisches Syndrom, Anurie		Nephropathie, hämorrhagische Zystitis	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Dysmenorrhö und Gebärmutterblutung			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieberhafte Erkrankungen, Schmerzen und Beschwerden, asthenische Zustände, Ödeme, gestörtes Empfinden der Körpertemperatur	Grippe-ähnliche Erkrankungen, Zittrigkeit, Krankheitsgefühl, multiples Organversagen, Druckgefühl in der Brust, Temperaturunverträglichkeit	Sturz, Ulkus, Beklemmung in der Brust, Durst	Zunahme des Fettgewebes	
Untersuchungen	Anormale Ergebnisse bei Leberfunktionstests	Erhöhte Blutspiegel der alkalischen Phosphatase, Gewichtszunahme	Erhöhte Amylasewerte, Auffälligkeiten beim EKG, abnorme Herz- und Pulsfrequenz, Gewichtsabnahme, erhöhte Laktatdehydrogenasekonzentrationen im Blut		Abnormales Echokardiogramm	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Primäre Funktionsstörung des Transplantats				

Anwendungsfehler, einschließlich unachtsamer, unbeabsichtigter oder unbeaufsichtigter Umstellung zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit unmittelbarer oder retardierter Freisetzung, sind beobachtet worden. Eine Reihe von damit zusammenhängenden Transplantatabstoßungen ist berichtet worden.

In klinischen Studien an Nierentransplantationspatienten, die Envarsus erhielten, waren die häufigsten Nebenwirkungen (bei mindestens 2 % der Patienten) Tremor, Diabetes mellitus, erhöhte Kreatininwerte im Blut, Harnwegsinfektionen, Bluthochdruck, BK-Virusinfektion, Nierenfunktionsstörungen, Durchfall, Toxizität verschiedener Mittel und toxische Nephropathie, von denen jeweils be-

kannt ist, dass sie unter immunsuppressiver Therapie in der jeweiligen Patientenpopulation auftreten. Alles in allem scheint es keine signifikanten Unterschiede im Muster der unerwünschten Ereignisse, bei denen ein Zusammenhang mit dem verabreichten Arzneimittel vermutet wird, zwischen einmal täglich Envarsus und Tacrolimus-Kapseln mit sofortiger Freisetzung (Prograf) zu geben.
In klinischen Studien an Lebertransplantationspatienten, die Envarsus erhielten, waren die häufigsten Nebenwirkungen (bei mindestens 2 % der Patienten) Tremor, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Hyperkaliämie, Bluthochdruck, Nierenversagen, erhöhte Kreatininwerte im Blut, Schwindel, Hepatitis C, Muskelkrämpfe, Dermaphytosen, Leukopenie, Sinusitis und Infektionen der oberen Atemwege, von denen jeweils bekannt ist, dass sie unter immunsuppressiver Therapie in der jeweiligen Patientenpopulation auftreten. Wie bei den Nierentransplantatempfängern scheint es keine signifikanten Unterschiede im Muster der unerwünschten Arzneimittelwirkungen, bei denen ein Zusammenhang mit dem verabreichten Arzneimittel vermutet wird, zwischen einmal täglich Envarsus und Tacrolimus-Kapseln mit sofortiger Freisetzung (Prograf) zu geben.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bisher liegen nur wenige Erfahrungen mit Überdosierung vor. Es wurde über mehrere Fälle berichtet, in denen Tacrolimus versehentlich in zu hohen Dosen eingenommen wurde. Dabei wurden unter anderem folgende Symptome beobachtet: Tremor, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Infektionen, Urtikaria, Lethargie und erhöhte 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 Hämofiltration bzw. Diafiltration 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.
Es sollte jedoch beachtet werden, dass es keine direkten Erfahrungen mit Überdosierungen von Envarsus gibt.

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 Verbindung 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.

Pharmakodynamische Wirkungen

Tacrolimus ist ein hochwirksames Immunsuppressivum, dessen Aktivität sowohl *in vitro* als auch *in vivo* nachgewiesen werden konnte.
Tacrolimus hemmt speziell die Bildung zytotoxischer Lymphozyten, die für die Transplantatabstoßung in erster Linie verantwortlich sind. Tacrolimus unterdrückt die Aktivierung der T-Zellen und die von den T-Helferzellen abhängige Proliferation der B-Zellen, ferner die Bildung von Lymphokinen (wie Interleukin-2, Interleukin-3 und γ-Interferon) sowie die Expression des Interleukin-2-Rezeptors.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Ergebnisse aus klinischen Studien mit einmal täglich angewendetem Tacrolimus

Nierentransplantation
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Envarsus und Prograf wurden jeweils in Kombination mit Mycophenolatmofetil (MMF) und Kortikosteroiden und IL-2-Rezeptor-Antagonisten, dem Behandlungsstandard, in einer randomisierten doppelblinden,

Doppel-Dummy-Studie bei 543 neuen Nierentransplantatempfängern verglichen.
Der Anteil Patienten mit einer oder mehr Episoden von klinisch vermuteten und behandelten Abstoßungsreaktionen während der 360 Tage dauernden Studie betrug in der Envarsus-Gruppe (N = 268) 13,8 % und 15,6 % in der Gruppe, die Prograf erhielt (N = 275). Die Ereignisrate der durch zentral befundete Biopsie-bestätigten akuten Abstoßungsreaktionen (BPAR) während der 360 Tage dauernden Studie betrug in der Envarsus-Gruppe (N = 268) 13,1 % und 13,5 % in der Gruppe, die Prograf erhielt (N = 275). Die Wirksamkeitsversagerrate, die mit dem kombinierten Endpunkt aus Tod, Transplantatverlust, zentral befundeter BPAR und der Rate der Patienten, die nicht nachverfolgt werden konnten, bestimmt wurde, betrug in der Envarsus-Gruppe 18,3 % und der Prograf-Gruppe 19,6 %. Die Behandlungsdifferenz (Envarsus - Prograf) betrug -1,35 % (95 % Konfidenzintervall [-7,94 %, 5,27 %]). Mit der Behandlung einhergehende tödliche Nebenwirkungen traten bei 1,8 % der Envarsus-Patienten und bei 2,5 % der Prograf-Patienten auf.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Envarsus und Prograf wurden jeweils in Kombination mit Mycophenolatmofetil (MMF) oder Mycophenolat-Natrium (MPS) und Kortikosteroiden bei 324 stabilen Nierentransplantatempfängern verglichen. Die Ereignisrate, der durch lokal befundete BPAR während der 360 Tage dauernden Studie, betrug in der Envarsus-Gruppe (N = 162), nach Umstellung von Prograf, in einem Dosisverhältnis von 1:0,7 (mg: mg) 1,2 % und 1,2 % in der Gruppe, die weiter Prograf (N = 162) erhielt. Die Wirksamkeitsversagerrate ("efficacy failure rate"), die mit dem kombinierten Endpunkt aus Tod, Transplantatverlust, lokal befundeter BPAR und der Rate der Patienten, die nicht nachverfolgt werden konnten, definiert wurde, betrug in der Envarsus- und der Prograf-Gruppe jeweils 2,5 %. Die Behandlungsdifferenz (Envarsus - Prograf) betrug 0 % (95 % Konfidenzintervall [-4,21 %, 4,21 %]). Die Rate des Therapieversagens („treatment failure rate"), die mit dem gleichen kombinierten Endpunkt, jedoch mit zentral befundeter BPAR bestimmt wurde, betrug 1,9 % in der Envarsus-Gruppe und 3,7 % in der Prograf-Gruppe (95 % Konfidenzintervall [-6,51 %, 2,31 %]). Mit der Behandlung einhergehende tödliche Nebenwirkungen traten bei 1,2 % der Envarsus-Patienten und bei 0,6 % der Prograf-Patienten auf.

Lebertransplantation
Die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von Envarsus und Kapseln mit Tacrolimus mit sofortiger Freisetzung (Prograf) wurden, jeweils in Kombination mit Kortikosteroiden, bei 117 Lebertransplantatempfängern untersucht, von denen 88 eine Behandlung mit Envarsus erhielten. In einer *de novo* Lebertransplantationsstudie wurden 29 Teilnehmer mit Envarsus behandelt. Die Ereignisrate der durch Biopsie bestätigten akuten Abstoßungen während der 360 Tage dauernden Studie unterschied sich nicht signifikant zwischen der Envarsus-Gruppe und der Gruppe, die Tacrolimus mit sofortiger Freisetzung erhielt. Die Häufigkeit der unter der Behandlung auftretenden tödlichen Nebenwirkungen in der kombinierten Population aus *de novo* und stabilen Lebertransplantationspatienten unterschied sich nicht signifikant zwischen der Envarsus-Gruppe und der Gruppe, die Tacrolimus mit sofortiger Freisetzung erhielt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die orale Bioverfügbarkeit von Envarsus war verringert, wenn das Arzneimittel nach einer Mahlzeit verabreicht wurde; die Resorption war um 55 % verringert und die maximale Plasmakonzentration um 22 %, wenn es unmittelbar nach einer fettreichen Mahlzeit verabreicht wurde. Daher sollte Envarsus generell auf leeren Magen eingenommen werden, um eine maximale Resorption zu erzielen.

Beim Menschen konnte gezeigt werden, dass Tacrolimus aus dem gesamten Magen-Darm-Trakt resorbiert wird. Verfügbares Tacrolimus wird im Allgemeinen rasch resorbiert. Envarsus ist eine retardierte Tacrolimus-Formulierung. Dies führt zu einem verlängerten Resorptionsprofil nach oraler Gabe, wobei die maximale Blutkonzentration (C_{max}) im Steady State im Durchschnitt nach ca. 6 Stunden t_{max} erreicht wird.

Die Resorption ist unterschiedlich und die durchschnittliche Bioverfügbarkeit von oral gegebenem Tacrolimus liegt im Bereich von 20 %-25 % (individueller Schwankungsbereich bei erwachsenen Patienten 6 %-43 %). Die orale Bioverfügbarkeit von Envarsus ist bei nierentransplantierten Patienten im Vergleich zu der gleichen Dosis Tacrolimus mit sofortiger Freisetzung (Prograf) ca. 40 % höher.

Im Vergleich zu Tacrolimus mit sofortiger Freisetzung (Prograf) und einer einmal täglichen Tacrolimus-Formulierung (Advagraf) wurden für Envarsus höhere C_{avg} (~ 50 %), eine verringerte Fluktuation zwischen Spitzen- und Talspiegeln (C_{max}/C_{min}) und eine längere T_{max} gemessen. Die Mittelwerte für C_{max}, die prozentuale Fluktuation und der prozentuale Swing waren bei Verabreichung von Envarsus-Tabletten deutlich niedriger.

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

In-vitro-Test-Ergebnisse zeigen, dass sich *in vivo* durch Alkoholkonsum kein Risiko für eine unkontrollierte Wirkstofffreisetzung (Dose dumping) ergibt.

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 die Erythrozyten gebunden, sodass das Vollblut- zu Plasma-Konzentrationsverhältnis ca. 20:1 beträgt. Im Plasma wird Tacrolimus größtenteils (> 98,8 %) an Plasmaproteine gebunden, haupt-

sächlich an Serumalbumin und α-1-saures Glykoprotein.
Tacrolimus wird im Organismus weitgehend verteilt. Im Steady State beträgt das auf die Plasmaspiegel bezogene Verteilungsvolumen ca. 1 300 l (bei gesunden Probanden). Das auf der Grundlage von Vollblutkonzentrationen berechnete Verteilungsvolumen beträgt im Durchschnitt 47,6 l.

Biotransformation

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

Elimination

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 Halbwertzeit. Bei gesunden Probanden beträgt die durchschnittliche Halbwertzeit im Vollblut ca. 30 Stunden.
Sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Gabe von ^{14}C-markiertem Tacrolimus wurde der größte Teil der Radioaktivität in den Fäzes ausgeschieden. Ca. 2 % der Radioaktivität wurden im Urin eliminiert. Der Anteil von unverändertem Tacrolimus im Urin und in den Fäzes lag unter 1 %. Dies lässt darauf schließen, dass Tacrolimus vor der Ausscheidung fast vollständig metabolisiert wird, wobei die Ausscheidung hauptsächlich über die Galle erfolgt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei der Ratte und beim Pavian konnte in Toxizitätsstudien nachgewiesen werden, dass Nieren und Pankreas die wichtigsten toxikologischen Zielorgane von Tacrolimus sind. Bei der Ratte verursachte Tacrolimus toxische Wirkungen auf das Nervensystem und die Augen. Beim Kaninchen kam es nach intravenöser Gabe von Tacrolimus zu reversiblen kardiotoxischen Effekten.
Bei Ratte und Kaninchen war nur nach Gabe von Dosen, die beim Muttertier eine signifikante Toxizität aufweisen, eine embryofetale Toxizität zu beobachten. Bei der Ratte wurde die Fortpflanzungsfunktion der weiblichen Tiere einschließlich der Geburt nach Gabe toxischer Dosen beeinträchtigt. Geburtsgewicht, Lebensfähigkeit und Wachstum der Jungen war nach Gabe toxischer Dosen verringert.
Bei der Ratte wurden negative Auswirkungen auf die männliche Fertilität wie verminderte Anzahl und Motilität der Spermien beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Macrogol 6000
Poloxamer 188
Magnesiumstearat
Weinsäure (E334)
Butylhydroxytoluol (E321)
Dimeticon 350

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

Nach dem Öffnen des Beutels aus Aluminiumfolie: 45 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
In der Originalverpackung (Beutel aus Aluminiumfolie) aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Alu -Blisterpackungen mit je 10 Retardtabletten. 3 Blisterpackungen sind in einem Beutel aus Aluminiumfolie mit Trockenmittel verpackt.

Packungsgrößen mit 30, 60, 90 Retardtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo, 26/A
43122 Parma
Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Envarsus 0,75 mg Retardtabletten

EU/1/14/935/001
EU/1/14/935/002
EU/1/14/935/003

Envarsus 1 mg Retardtabletten

EU/1/14/935/004
EU/1/14/935/005
EU/1/14/935/006

Envarsus 4 mg Retardtabletten

EU/1/14/935/007
EU/1/14/935/008
EU/1/14/935/009

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Juli 2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. Juni 2019

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2025

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

---

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Chiesi GmbH
Ludwig-Erhard-Straße 34
20459 Hamburg
Telefon: 040 89724-0
Telefax: 040 89724-212
E-Mail: info.de@chiesi.com