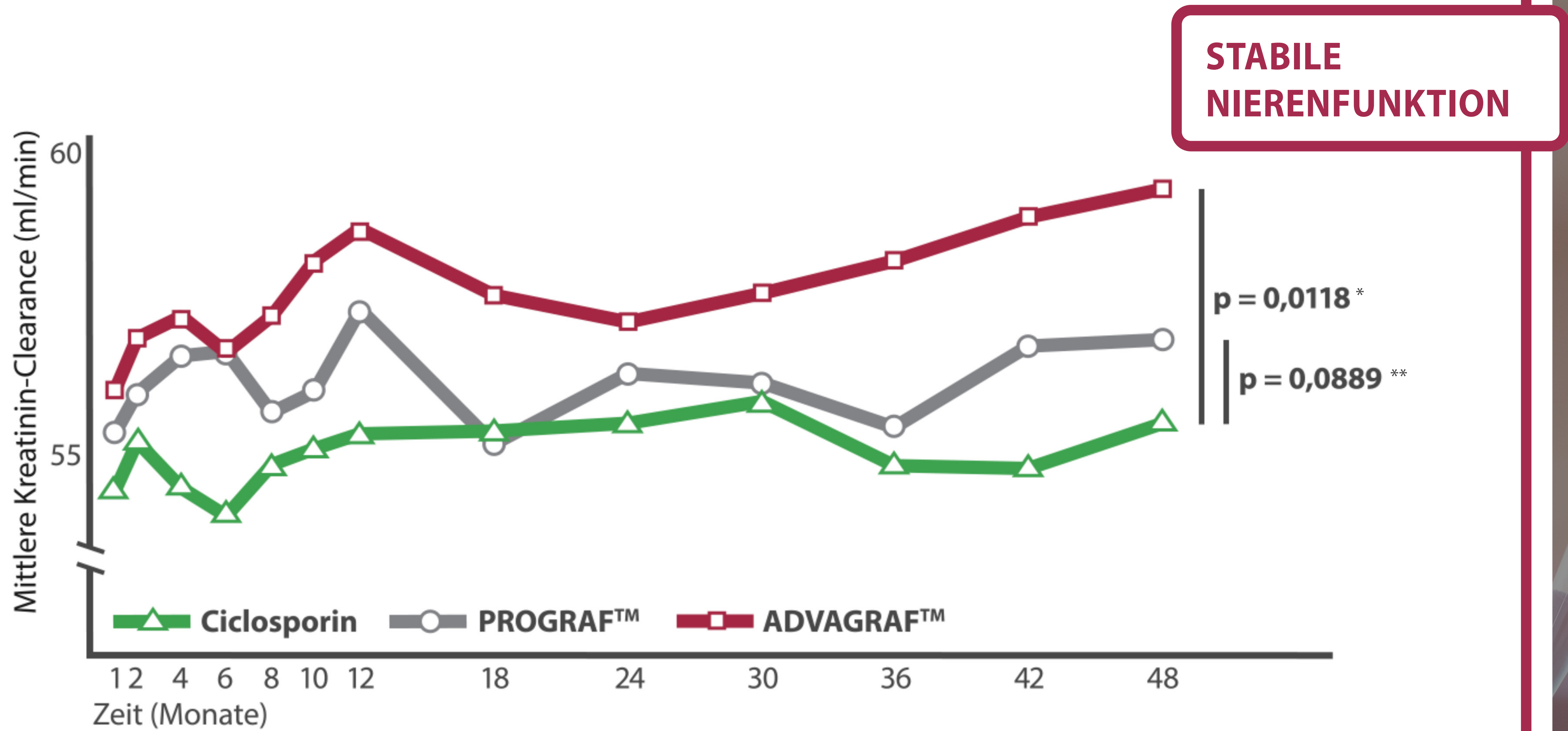
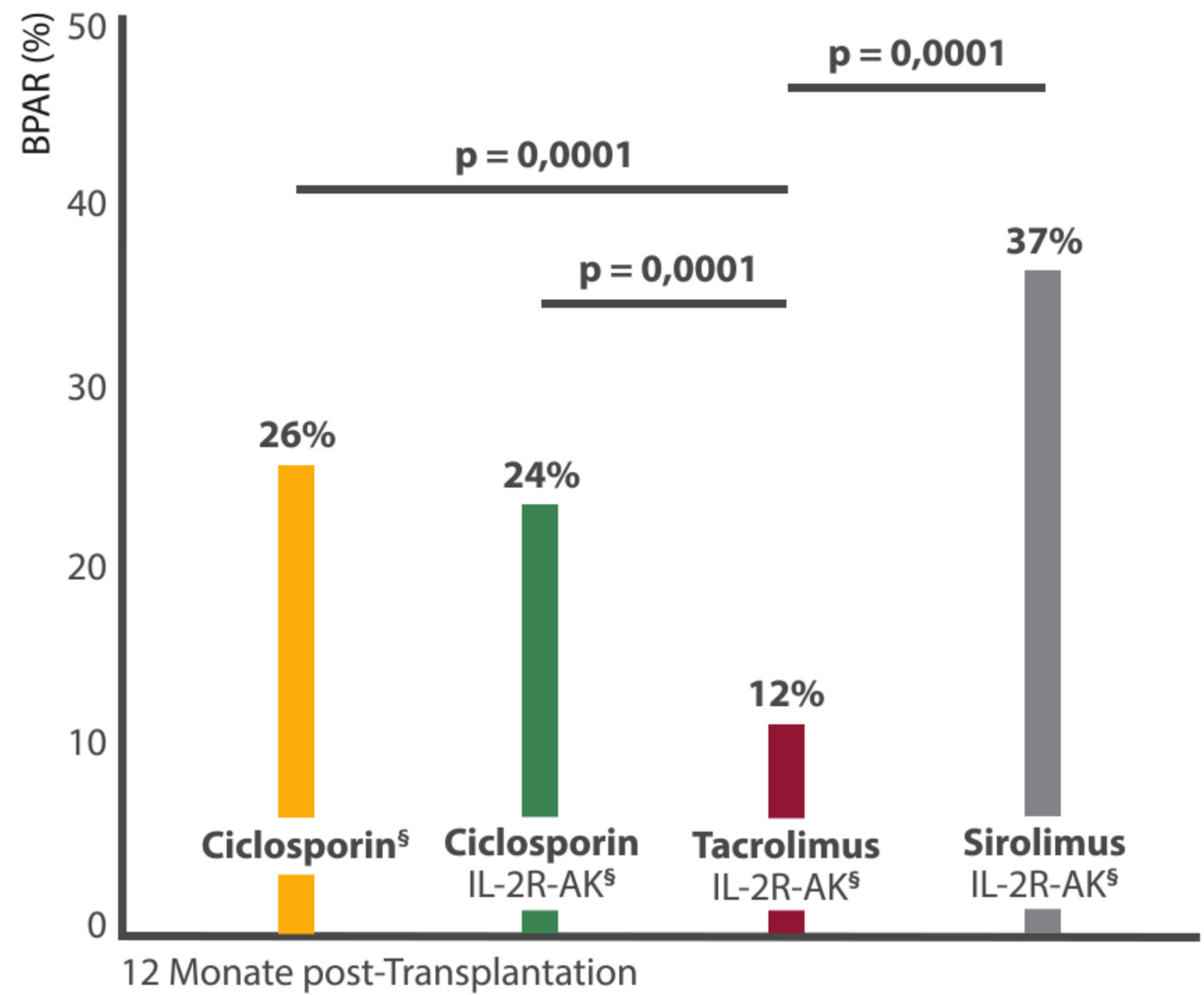


- * ADVAGRAF™ de novo im Vergleich zu Tacrolimus bid in einer großen europäischen retrospektiven Registerstudie. Die Analyse des ELTR (European Liver Transplant Registry) unterliegt den üblichen Limitierungen einer nicht-randomisierten Studie. Obwohl mögliche Störfaktoren mittels Uni- und Multivarianzanalysen unter Anwendung von Propensity-Score Matching untersucht wurden, kann ein Ungleichgewicht für nicht gemessene oder unbekannte Variablen nicht völlig ausgeschlossen werden.
- ** Vergleichbare Raten an Transplantat- und Patientenüberleben unter Tacrolimus, jedoch signifikant verbessertes Composite Endpunkt-freies Überleben (bestehend aus Rate der Abstoßung, Nierenfunktion und Patientenüberleben).
- *** Initiale Prograf™ Zulassungen unter folgenden Zulassungsnummern zugelassen: 30793.00.01, 30793.00.00, 30793.01.00.
- # Nach Umstellung von Tacrolimus bid.
 1. Aktuelle ADVAGRAF™ (Tacrolimus) Fachinformation, Astellas Pharma GmbH.
 2. Beckebaum S et al. *Transpl Int* 2011; 24: 666–675.
 3. Kuypers DR et al. *Transplantation* 2013; 95: 333–340.
 4. Florman S et al. *Transplant Proc* 2005; 37: 1211–1213.
 5. Stiff F et al. *Transplantation* 2014; 97: 755–780.
 6. Wu MJ et al. *Transplantation* 2011; 92: 648–652.
 7. Guirado L et al. *Transplantation Direct* 2015; 1: e24.
 8. Silva HT et al. *Transplantation* 2014; 97: 636–641.
 9. van Hooff JP et al. *Clin Transplant* 2011; 25: E1–E12.
 10. Adam R. et al. *Transplantation* 2019; 103: 1844–1862.
 11. Margreiter R et al. *Lancet* 2002; 359(9308): 741–746.
 12. Ekberg H et al. *N Engl J Med* 2007; 357: 2562–2575.
 13. Webster AC et al. *BMJ* 2005; 331(7520): 810.
 14. Krämer BK et al. *Transplant International* 2016; 29(3): 307–314**.



Signifikant bessere Nierenfunktion[§] unter ADVAGRAF™ vs. Ciclosporin

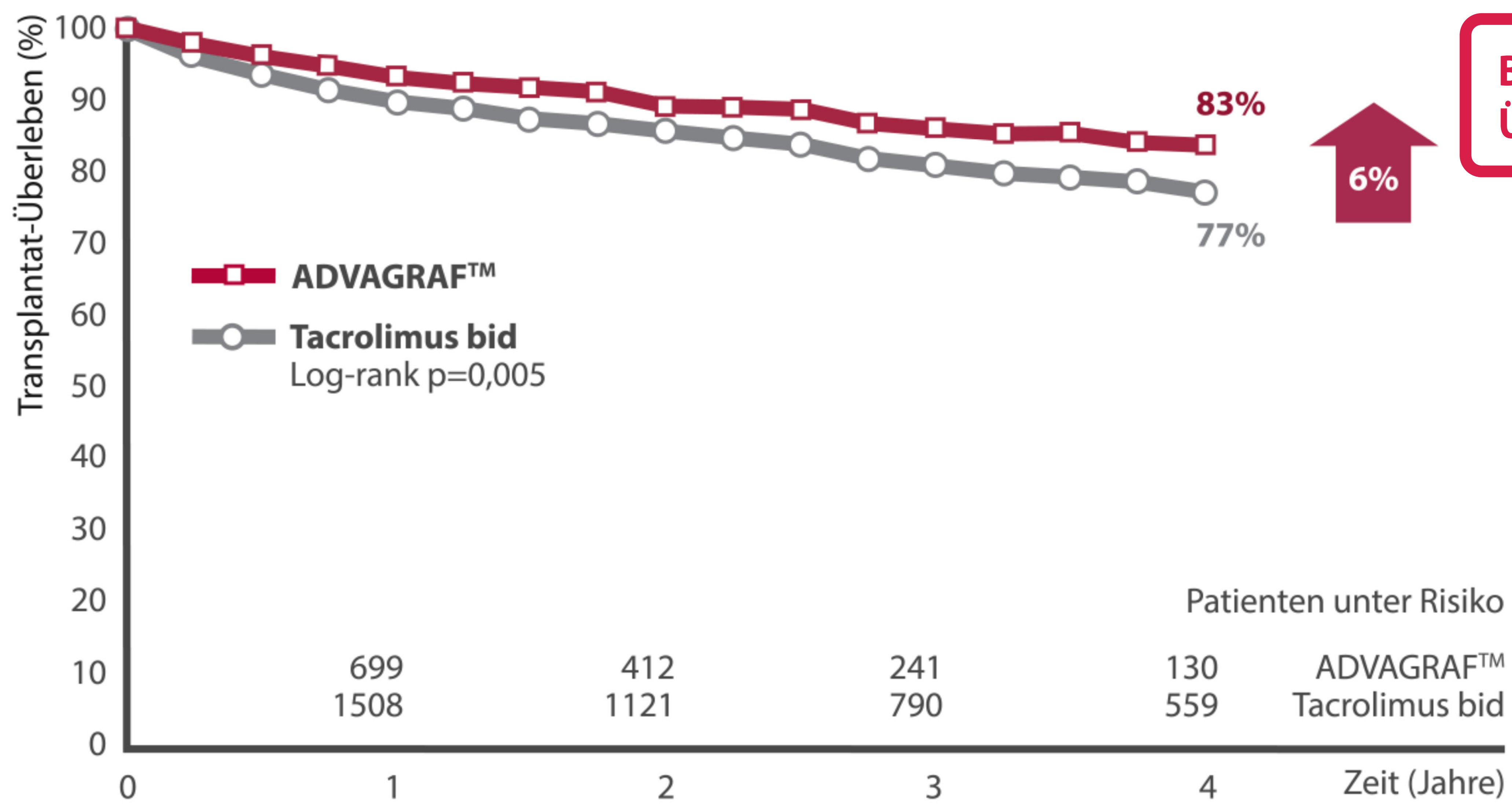
§ gemessen als Kreatinin-Clearance (Cockroft-Gault).
Prospektive, randomisierte, offene Phase-III-Nichtunterlegenheitsstudie mit 668 eingeschlossenen (davon 638 behandelten) de novo Nierentransplantat-Empfängern.
Alle Patienten erhielten zusätzlich eine Basiliximab-Induktion sowie MMF und Steroide.
N: ADVAGRAF™ n = 214, PROGRAF™ n = 212, Ciclosporin n = 212;
* ADVAGRAF™ vs. Ciclosporin: korrigierter Mittelwert 2,3 ml/min [95 % KI: 0,5-4,1]
** Ciclosporin vs. PROGRAF™: korrigierter Mittelwert -1,5 ml/min [95 % KI: -3,3-0,2]
modifiziert nach Silva HT et al. Transplantation 2014; 97: 636-641.



**GERINGERES
ABSTOSSUNGSRISIKO**

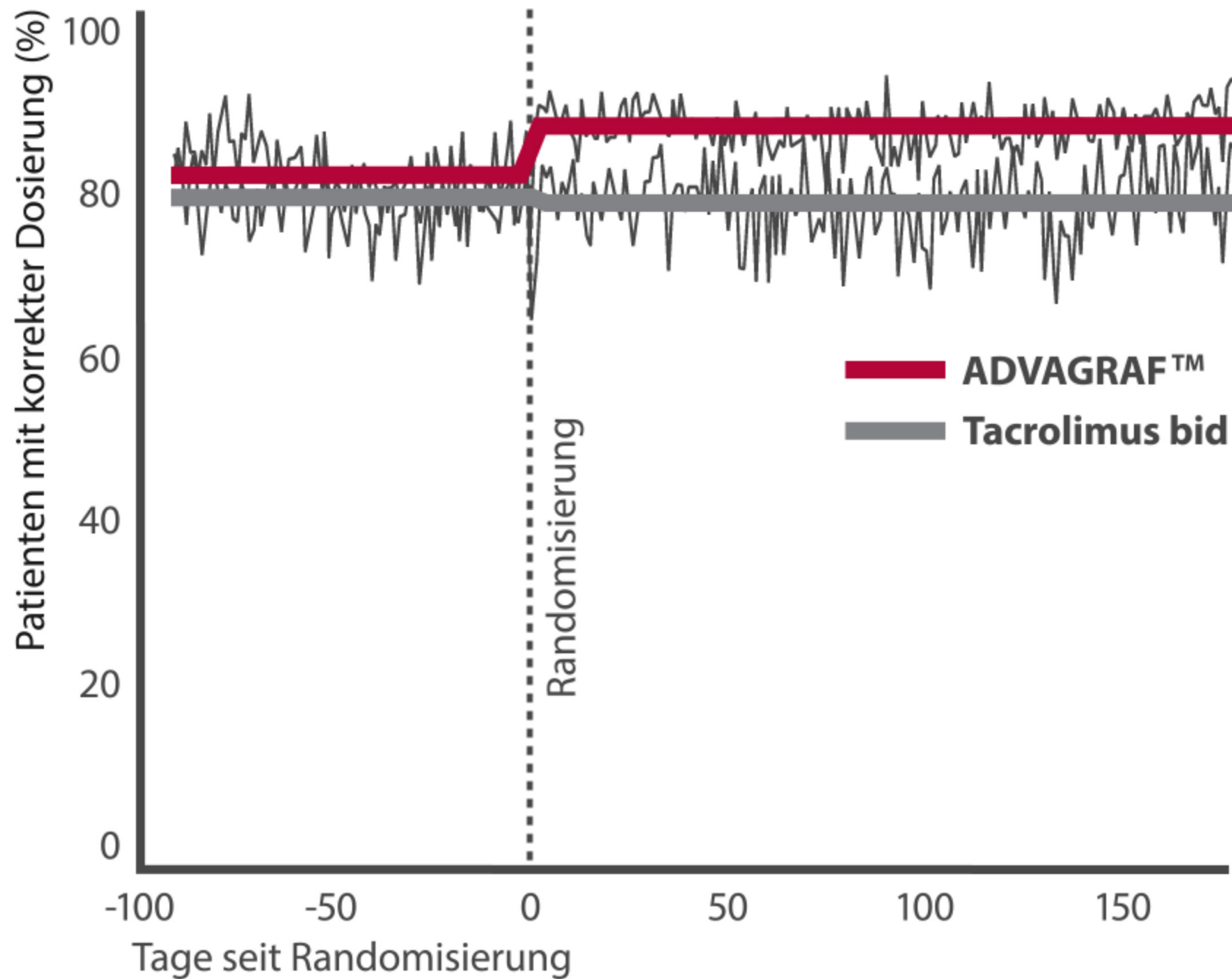
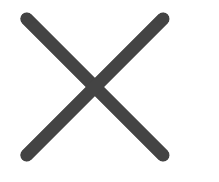
Signifikant geringeres Abstoßungsrisiko unter PROGRAF™ vs. Ciclosporin

§ Behandlung kombiniert mit MMF und Steroiden.
Prospektive, randomisierte, offene Multicenterstudie mit 1.645 eingeschlossenen (davon 1.589 behandelten) Patienten. N: Ciclosporin n = 390; IL-2R-AK+Ciclosporin n = 399, IL-2R-AK+ Tacrolimus n = 401, IL-2R-AK+Sirolimus n = 399;
BPAR: Biopsy Proven Acute Rejection (durch eine Biopsie bestätigte akute Abstoßungsreaktion)
Ekberg H et al. N Engl J Med 2007; 357: 2562-2575.



**Hinweise auf signifikant besseres Transplantat- (6%)
und Patienten-Überleben (5%) nach 4 Jahren
unter ADVAGRAF™ vs. Tacrolimus***

* ADVAGRAF™ de novo im Vergleich zu Tacrolimus bid in einer großen europäischen retrospektiven Registerstudie mit 13.088 eingeschlossenen Patienten. Die Analyse des ELTR European Liver Transplant unterliegt den üblichen Limitierungen einer nicht-randomisierten Studie. Obwohl mögliche Störfaktoren mittels Uni- und Multivarianzanalysen unter Anwendung von Propensity-Score Matching untersucht wurden, kann ein Ungleichgewicht für nicht gemessene oder unbekannte Variablen nicht völlig ausgeschlossen werden.
Adam R et al. Transplantation 2019; 103(9): 1844-1862.



**VERBESSERTE
ADHÄRENZ**

Non-Adhärenz mit höherer Abstoßungsrate assoziiert^{1,§}

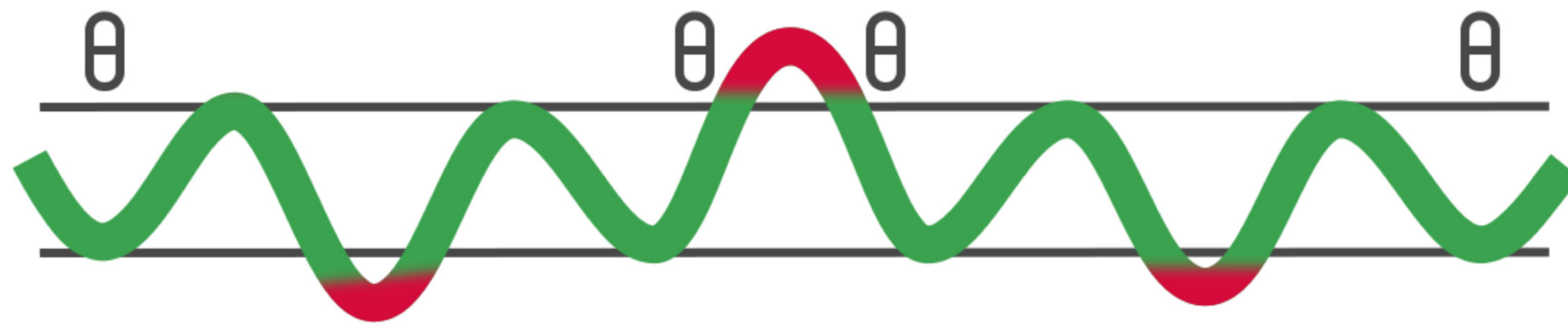
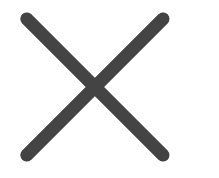
**Signifikant bessere Adhärenz
unter ADVAGRAF™ gegenüber Tacrolimus bid^{2,+}**

1 Sellarés J et al. American Journal of Transplantation 2012; 12: 388-399.

§ Prospektive Studie mit 315 Patienten zur Untersuchung der Gründe eines Transplantatversagen; 412 Biopsien auf klinische Indikation; Biopsien zwischen Tag 6 und nach 32 Jahren (median 17 Monate). Anteil an Nonadhärenz bei Patienten mit Transplantat-Versagen: 32 % vs. 3% (p<0,0001).

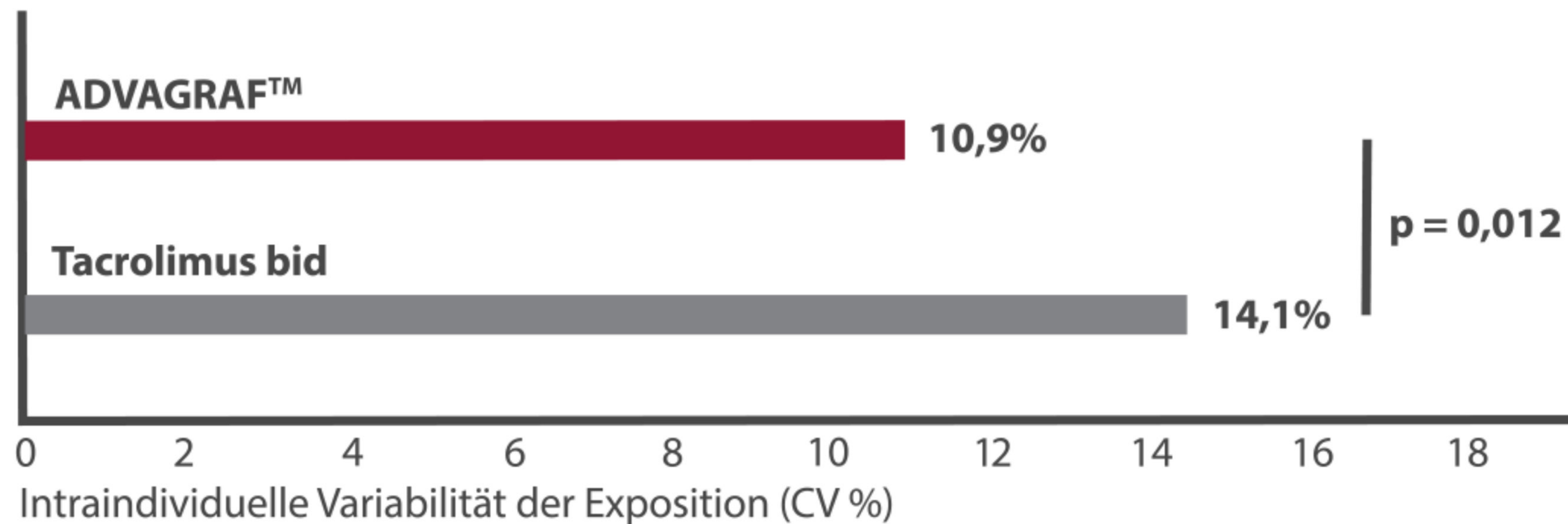
2 Kuypers DRJ et al. Transplantation 2013; 95(2): 333-340.

+ Randomisierte, kontrollierte Multicenterstudie mit 252 eingeschlossenen (davon 219 behandelten) Patienten. N:Tacrolimus bid n = 74, ADVAGRAF™ n = 145



STABILE
WIRKSTOFFSPIEGEL

Transplantatüberleben signifikant schlechter bei variablen Tacrolimus-Spiegeln^{1,§}



Signifikante Verringerung der Blutspiegelvariabilität nach Umstellung von Tacrolimus bid auf ADVAGRAF™^{2,+}

1 Süsal C et al. American Journal of Transplantation 2019; 19: 2805-2813.

§ Retrospektive multizentrische Datenanalyse von 6.638 Nierentransplantat-Empfängern im Collaborative Transplant Study Register, die die Einschlusskriterien erfüllten. Untersucht wurde der Einfluss einer späten Blutspiegelvariabilität auf die Langzeitergebnisse.

2 Stiff F et al. Transplantation 2014; 97: 775-780.

+ Pharmakokinetikstudie zur Untersuchung der Variabilität der AUC bei 40 nierentransplantierten Patienten. CV % (90% Konfidenzintervall): ADVAGRAF™: 10,9 (9,4-12,4), Tacrolimus bid: 14,1 (12,3-16,0).

VERBESSERTE ADHÄRENZ

Beckebaum S et al. Efficacy, safety, and immunosuppressant adherence in stable liver transplant patients converted from a twice-daily tacrolimus-based regimen to once-daily tacrolimus extended-release formulation. *Transpl Int* 2011; 24(7): 666-675.

Kuypers DRJ et al. Improved Adherence to Tacrolimus Once-Daily Formulation in Renal Recipients: A Randomized Controlled Trial Using Electronic Monitoring. *Transplantation* 2013; 95(2): 333-340.

GERINGERES ABSTOSSUNGSRISIKO

Margreiter R et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study. *Lancet* 2002; 359(9308): 741-746.

Webster AC et al. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* 2005; 331(7520): 810.

Haddad EM et al. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; 4: CD005161

Ekberg H et al. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357: 2562-2575.

Gaston RS et al. Evidence for Antibody-Mediated Injury as a Major Determinant of Late Kidney Allograft Failure. *Transplantation* 2010; 90: 68-74.

Albano L et al. OSAKA Trial: A Randomized, Controlled Trial Comparing Tacrolimus QD and BD in Kidney Transplantation. *Transplantation* 2013; 96(10): 897-903.

Krämer BK et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin-A in renal transplantation: 7-year observational results. *Transplant International* 2016; 29(3): 307-314.

Sellarés J et al. Understanding the Causes of Kidney Transplant Failure: The Dominant Role of Antibody-Mediated Rejection and Nonadherence. *American Journal of Transplantation* 2012; 12: 388-399.

Kelly D et al. Tacrolimus and Steroids Versus Ciclosporin Microemulsion, Steroids, and Azathioprine in Children Undergoing Liver Transplantation: Randomised European Multicentre Trial. *Lancet* 2004; 364(9439): 1054-1061.

Jain A et al. Comparative Long-Term Evaluation of Tacrolimus and Cyclosporine in Pediatric Liver Transplantation. *Transplantation* 2000; 70(4): 617-625.

BESSERES ÜBERLEBEN*

Vincenti F et al. A Long-Term Comparison of Tacrolimus (Fk506) and Cyclosporine In Kidney Transplantation: Evidence for Improved Allograft Survival at Five Years. *Transplantation* 2002; 73: 775-782.

Webster AC et al. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* 2005; 331(7520): 810.

Haddad EM et al. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; 4: CD005161

Ekberg H et al. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357: 2562-2575.

Adam R et al. Improved Survival in Liver Transplant Recipients Receiving Prolonged-Release Tacrolimus in the European Liver Transplant Registry. *American Journal of Transplantation* 2015; 15: 1267-1282.

Krämer BK et al. Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin-A in renal transplantation: 7-year observational results. *Transplant International* 2016; 29(3): 307-314.

Adam R et al. Improved Survival in Liver Transplant Patients Receiving Prolonged-release Tacrolimus-based Immunosuppression in the European Liver Transplant Registry (ELTR): An Extension Study. *Transplantation* 2019; 103(9): 1844-1862.

Gerne können Sie bei Ihrem zuständigen Außendienst-Mitarbeiter eine gedruckte Literaturmappe anfordern.

Jain A et al. Comparative Long-Term Evaluation of Tacrolimus and Cyclosporine in Pediatric Liver Transplantation. *Transplantation* 2000; 70(4): 617-625.

STABILE NIERENFUNKTION

Jurewicz WA et al. Tacrolimus versus ciclosporin immunosuppression: long-term outcome in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [Suppl 1]: i7-i11.

Ekberg H et al. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357: 2562-2575.

Silva HT et al. Long-Term Follow-Up of a Phase III Clinical Trial Comparing Tacrolimus Extended-Release/MMF, Tacrolimus/MMF, and Cyclosporine/MMF in De Novo Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2014; 97: 636-641.

Trunečka P et al. Renal Function in De Novo Liver Transplant Recipients Receiving Different Prolonged-Release Tacrolimus Regimens – The DIAMOND Study. *American Journal of Transplantation* 2015; 15: 1843-1854.

Guirado L et al. Medium-Term Renal Function in a Large Cohort of Stable Kidney Transplant Recipients Converted From Twice-Daily to Once-Daily Tacrolimus. *Transplantation Direct* 2015; 1: e24.

Rummo O et al. Long-term, prolonged-release tacrolimus-based immunosuppression in de novo kidney transplant recipients: 5-year prospective follow-up of the ADHERE study patients. *Transplant International* 2020; 33: 161-173.

STABILE WIRKSTOFFSPIEGEL

Wu MJ et al. Lower Variability of Tacrolimus Trough Concentration After Conversion From Prograf to Advagraf in Stable Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2011; 92: 648-652.

Stift F et al. Lower Variability in 24-Hour Exposure During Once-Daily Compared to Twice-Daily Tacrolimus Formulation in Kidney Transplantation. *Transplantation* 2014; 97: 775-780.

* ADVAGRAF™ de novo im Vergleich zu Tacrolimus bid in einer großen europäischen retrospektiven Registerstudie. Die Analyse des ELTR (European Liver Transplant Registry) unterliegt den üblichen Limitierungen einer nicht-randomisierten Studie. Obwohl mögliche Störfaktoren mittels Uni- und Multivarianzanalysen unter Anwendung von Propensity-Score Matching untersucht wurden, kann ein Ungleichgewicht für nicht gemessene oder unbekannt Variablen nicht völlig ausgeschlossen werden.

Advagraf™ 0,5 mg / 1 mg / 3 mg / 5 mg Hartkapseln, retardiert.

Wirkstoff: Tacrolimus. **Zusammensetzung:** Jede retardierte Hartkapsel enthält: Wirkstoff: 0,5 mg / 1 mg / 3 mg oder 5 mg Tacrolimus (als Monohydrat); *sonstige Bestandteile:* Kapselinhalt: Hypromellose, Ethylcellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat. Kapselhülle: Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Natriumdodecylsulfat, Gelatine. Druckfarbe (Opacode S-1-15083): Schellack, entölte Phospholipide aus Sojabohnen, Simecon, Eisen(III)-oxid (E 172), Hyprolose. **Anwendungsgebiete:** Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei erwachsenen Nieren- oder Lebertransplantatempfängern. Behandlung der Transplantatabstoßung, die sich gegenüber anderen Immunsuppressiva als therapieresistent erweist, bei erwachsenen Patienten. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Tacrolimus oder einen der sonstigen Bestandteile. Überempfindlichkeit gegen sonstige Makrolide. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig (≥ 1/10):* Diabetes mellitus, hyperglykämische Zustände, Hyperkaliämie, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tremor, Hypertonie, Durchfall, Übelkeit, Nierenfunktionsstörung, anormale Leberfunktionstests. *Häufig (≥ 1/100, ≤ 1/10):* Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie, abnorme Erythrozytenwerte, Leukozytose, metabolische Azidose, andere Elektrolytstörungen, Hyponatriämie, Flüssigkeitsüberbelastung, Hyperurikämie, Hypomagnesiämie, Hypokaliämie, Hypokalziämie, verminderter Appetit, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie, Hypertriglyceridämie, Hypophosphaämie, Verwirrtheit und Desorientiertheit, Depression, Angsterscheinungen, Halluzinationen, Geisteskrankheiten, depressive Verstimmung, affektive Störungen und Störungen des Gemütszustandes, Alpträume, Störungen des Nervensystems, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen, periphere Neuropathien, Schwindelgefühl, Parästhesien und Dysästhesien, Schreibstörung, Augenerkrankungen, verschwommenes Sehen, Photophobie, Tinnitus, ischämische Störungen der Herzkranzgefäße, Tachykardie, thromboembolische und ischämische Störungen, hypotensive Gefäßerkrankungen, Blutungen, periphere Gefäßerkrankungen, Erkrankungen des Lungenparenchyms, Dyspnoe, Pleuraerguss, Husten, Pharyngitis, Anschwellung und Entzündung der Nasenschleimhaut, 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 Aufgeblähtheit, lockerer Stuhl, Erkrankungen des Gallengangs, Leberzellschaden und Hepatitis, Cholestase und Ikterus, Exanthem, Pruritus, Alopezie, Akne, verstärktes Schwitzen, Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Schmerz in den Extremitäten, Nierenversagen, akutes Nierenversagen, toxische Nephropathie, Tubulusnekrose, Veränderungen des Harns, Oligurie, Symptome von Harnblase und Harnröhre, fieberhafte Erkrankungen, Schmerzen und Beschwerden, asthenische Zustände, Ödem, gestörtes Empfinden der Körpertemperatur, erhöhte Blutspiegel der alkalischen Phosphatase, Gewichtszunahme, primäre Funktionsstörung des Transplantats. *Gelegentlich (≥ 1/1.000, ≤ 1/100):* Blutgerinnungsstörungen, Panzytopenie, Neutropenie, abnorme Gerinnungs- und Blutungswerte, thrombotische Mikroangiopathie, Dehydratation, Hypoglykämie, Hypoproteinämie, Hyperphosphatämie, psychotische Störung, Enzephalopathie, Blutungen im Zentralnervensystem und Apoplexie, Koma, Sprech- und Sprachstörungen, Paralyse und Parese, Amnesie, Katarakt, Hörschwäche, Herzversagen, Kammerarrhythmien und Herzstill-

stand, supraventrikuläre Arrhythmien, Kardiomyopathie, Kammerhypertrophie, Palpitationen, tiefe Venenthrombose, Schock, Infarkt, Atemversagen, Erkrankungen der Atemwege, Asthma, akute und chronische Pankreatitis, Ileus paralyticus, gastroösophagealer Reflux, beeinträchtigte Magenentleerung, Dermatitis, Photosensibilität, Gelenkerkrankungen, hämolytisch-urämisches Syndrom, Anurie, Dysmenorrhö und Uterusblutungen, grippeartige Erkrankung, Zitterigkeit, Krankheitsgefühl, multiples Organversagen, Druckgefühl in der Brust, Temperaturunverträglichkeit, erhöhte Amylasewerte, anormales EKG, anormale Herz- und Pulsfrequenz, Gewichtsverlust, erhöhte Laktatdehydrogenasekonzentration im Blut. *Selten (≥ 1/10.000, ≤ 1/1.000):* thrombotische thrombozytopenische Purpura, Hypoprothrombinämie, Hirsutismus, erhöhter Tonus, Blindheit, neurosensorische Taubheit, Perikarderguss, akutes Atemnotsyndrom, Pankreaspseudozyste, Subileus, mit Venenverschluss einhergehende Lebererkrankung, Thrombose der Leberarterie, Epidermolysis acuta toxica (Lyell-Syndrom), beeinträchtigte Beweglichkeit, Sturz, Ulkus, Beklemmung in der Brust, Durst. *Sehr selten (≤ 1/10.000):* Myasthenie, eingeschränktes Hörvermögen, Torsades de pointes, Leberversagen, Stevens-Johnson-Syndrom, Nephropathie, hämorrhagische Blasenentzündung, Zunahme des Fettgewebes, anormales Echokardiogramm, QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm. *Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):* Pure Red Cell Aplasia (Erythroblastopenie), Agranulozytose, hämolytische Anämie, febrile Neutropenie, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES), Neuropathie des Nervus opticus. **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 CMV-Infektion, BK-Virus-assoziiierter Nephropathie und JC-Virus-assoziiierter progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) wurden bei Patienten unter Immunsuppressionstherapie, einschließlich Therapie mit Advagraf, berichtet. **Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen):** Bei Patienten, die mit Immunsuppressiva behandelt werden, erhöht sich das Risiko einer Tumorentwicklung. Es wurde über gutartige oder bösartige Neoplasmen einschließlich EBV-assoziiierter lymphoproliferativer Erkrankungen und Hauttumoren unter Behandlung mit Tacrolimus berichtet. **Erkrankungen des Immunsystems:** Unter der Anwendung von Tacrolimus wurden allergische und anaphylaktoide Reaktionen beobachtet. **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). **Warnhinweise:** Einmal tägliche Gabe. Umstellungen der Formulierung oder des Regimes sollten nur unter der engmaschigen Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners vorgenommen werden. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Verschreibungspflichtig.** Weitere Einzelheiten enthalten die Fach- und Gebrauchsinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Niederlande; Deutsche Vertretung des pharmazeutischen Unternehmers: Astellas Pharma GmbH, Ridlerstraße 57, 80339 München. **Stand:** Oktober 2022

Modigraf™ 0,2 mg / 1 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Wirkstoff: Tacrolimus. **Zusammensetzung:** Jeder Beutel enthält: *Wirkstoff:* 0,2 mg / 1 mg Tacrolimus (als Monohydrat); *sonstige Bestandteile:* Lactose-Monohydrat, Hypromellose (E464), Croscarmellose-Natrium (E468). **Anwendungsgebiete:** Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei erwachsenen und pädiatrischen Nieren-, Leber- oder Herztransplantatempfängern. Behandlung der Transplantatabstoßung, die sich gegenüber anderen Immunsuppressiva als therapieresistent erweist, bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Tacrolimus oder einen der sonstigen Bestandteile. Überempfindlichkeit gegen sonstige Makrolide. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig (≥ 1/10):* Diabetes mellitus, hyperglykämische Zustände, Hyperkaliämie, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tremor, Hypertonie, Durchfall, Übelkeit, Nierenfunktionsstörung, anormale Leberfunktionstests. *Häufig (≥ 1/100, ≤ 1/10):* Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie, abnorme Erythrozytenwerte, Leukozytose, metabolische Azidose, andere Elektrolytstörungen, Hyponatriämie, Flüssigkeitsüberbelastung, Hyperurikämie, Hypomagnesiämie, Hypokaliämie, Hypokalziämie, verminderter Appetit, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie, Hypertriglyceridämie, Hypophosphatämie, Verwirrtheit und Desorientiertheit, Depression, Angsterscheinungen, Halluzinationen, Geisteskrankheiten, depressive Verstimmung, affektive Störungen und Störungen des Gemütszustandes, Alpträume, Störungen des Nervensystems, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen, periphere Neuropathien, Schwindelgefühl, Parästhesien und Dysästhesien, Schreibstörung, Augenerkrankungen, verschwommenes Sehen, Photophobie, Tinnitus, ischämische Störungen der Herzkranzgefäße, Tachykardie, thromboembolische und ischämische Störungen, hypotensive Gefäßerkrankungen, Blutungen, periphere Gefäßerkrankungen, Erkrankungen des Lungenparenchyms, Dyspnoe, Pleuraerguss, Husten, Pharyngitis, Anschwellung und Entzündung der Nasenschleimhaut, 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 Aufgeblähtheit, lockerer Stuhl, Erkrankungen des Gallengangs, Leberzellschaden und Hepatitis, Cholestase und Ikterus, Exanthem, Pruritus, Alopezie, Akne, verstärktes Schwitzen, Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Schmerz in den Extremitäten, Nierenversagen, akutes Nierenversagen, toxische Nephropathie, Tubulusnekrose, Veränderungen des Harns, Oligurie, Symptome von Harnblase und Harnröhre, fieberhafte Erkrankungen, Schmerzen und Beschwerden, asthenische Zustände, Ödem, gestörtes Empfinden der Körpertemperatur, erhöhte Blutspiegel der alkalischen Phosphatase, Gewichtszunahme, primäre Funktionsstörung des Transplantats. *Gelegentlich (≥ 1/1.000, ≤ 1/100):* Blutgerinnungsstörungen, Panzytopenie, Neutropenie, abnorme Gerinnungs- und Blutungswerte, thrombotische Mikroangiopathie, Dehydratation, Hypoglykämie, Hypoproteinämie, Hyperphosphatämie, psychotische Störung, Enzephalopathie, Blutungen im Zentralnervensystem und Apoplexie, Koma, Sprech- und Sprachstörungen, Paralyse und Parese, Amnesie, Katarakt, Hörschwäche, Herzversagen, Kammerarrhythmien und Herzstillstand, supraventrikuläre Arrhythmien, Kardiomyopathie, Kammerhypertrophie, Palpitationen, tiefe Venenthrombose, Schock, Infarkt, Atemversagen, Erkrankungen der Atemwege, Asthma, akute und chronische Pankreatitis, Ileus paralyticus, gastroösophagealer

Reflux, beeinträchtigte Magenentleerung, Dermatitis, Photosensibilität, Gelenkerkrankungen, hämolytisch-urämisches Syndrom, Anurie, Dysmenorrhö und Uterusblutungen, grippeartige Erkrankung, Zitterigkeit, Krankheitsgefühl, multiples Organversagen, Druckgefühl in der Brust, Temperaturunverträglichkeit, erhöhte Amylasewerte, anormales EKG, anormale Herz- und Pulsfrequenz, Gewichtsverlust, erhöhte Laktatdehydrogenasekonzentration im Blut. *Selten (≥ 1/10.000, ≤ 1/1.000):* thrombotische thrombozytopenische Purpura, Hypoprothrombinämie, Hirsutismus, erhöhter Tonus, Blindheit, neurosensorische Taubheit, Perikarderguss, akutes Atemnotsyndrom, Pankreaspseudozyste, Subileus, mit Venenverschluss einhergehende Lebererkrankung, Thrombose der Leberarterie, Epidermolysis acuta toxica (Lyell-Syndrom), beeinträchtigte Beweglichkeit, Sturz, Ulkus, Beklemmung in der Brust, Durst. *Sehr selten (≤ 1/10.000):* Myasthenie, eingeschränktes Hörvermögen, Torsades de pointes, Leberversagen, Stevens-Johnson-Syndrom, Nephropathie, hämorrhagische Blasenentzündung, Zunahme des Fettgewebes, anormales Echokardiogramm, QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm. *Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):* Pure Red Cell Aplasia (Erythroblastopenie), Agranulozytose, hämolytische Anämie, febrile Neutropenie, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES), Neuropathie des Nervus opticus. **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 CMV-Infektion, BK-Virus-assoziiierter Nephropathie und JC-Virus-assoziiierter progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) wurden bei Patienten unter Immunsuppressionstherapie, einschließlich Therapie mit Modigraf, berichtet. **Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen):** Bei Patienten, die mit Immunsuppressiva behandelt werden, erhöht sich das Risiko einer Tumorentwicklung. Es wurde über gutartige oder bösartige Neoplasmen einschließlich EBV-assoziiierter lymphoproliferativer Erkrankungen und Hauttumoren unter Behandlung mit Tacrolimus berichtet. **Erkrankungen des Immunsystems:** Unter der Anwendung von Tacrolimus wurden allergische und anaphylaktoide Reaktionen beobachtet. **Warnhinweise:** Modigraf und Advagraf sollten nicht gegenseitig ausgetauscht werden, da ein klinisch relevanter Unterschied in der Bioverfügbarkeit zwischen beiden Formulierungen nicht ausgeschlossen werden kann. Anwendungsfehler, einschließlich unachtsamer, unbeabsichtigter oder unbeaufsichtigter Umstellung zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit unmittelbarer oder retardierter Freisetzung sind beobachtet worden. Dies hat zu schwerwiegenden Nebenwirkungen geführt, einschließlich Transplantatabstoßungen oder anderen Nebenwirkungen, welche infolge von Tacrolimus Unter- oder Überexposition auftreten können. Umstellungen der Formulierung oder des Regimes sollten nur unter der engmaschigen Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners vorgenommen werden. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Verschreibungspflichtig.** Weitere Einzelheiten enthalten die Fach- und Gebrauchsinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Niederlande; Deutsche Vertretung des pharmazeutischen Unternehmers: Astellas Pharma GmbH, Ridlerstraße 57, 80339 München. **Stand:** Oktober 2022.





Prograf™ 0,5 mg / 1 mg / 5 mg Hartkapseln; Prograf™ 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Wirkstoff: Tacrolimus. **Zusammensetzung:** Prograf 0,5 mg / 1 mg / 5 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält: *Wirkstoff:* 0,5 mg / 1 mg / 5 mg Tacrolimus (als Monohydrat); *sonstige Bestandteile:* Kapselinhalt: Hypromellose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.); Kapselhülle: Titandioxid (E171), Gelatine; Prograf 0,5 mg / 5 mg Hartkapseln zusätzlich: Eisen(III)-oxid (E172); Drucktinte der Kapselhülle: Prograf 0,5 mg / 1 mg Hartkapseln: Schellack, entölte Phospholipide aus Sojabohnen, Hypolose, Simecon, Eisen(III)-oxid (E172); Prograf 5 mg Hartkapseln: Schellack, Titandioxid (E171), Propylenglycol. Prograf 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält: Wirkstoff: 5 mg Tacrolimus; sonstige Bestandteile: Macroglycerolricinoleat 60 (Ph.Eur.), Ethanol 96% (V/V). **Anwendungsgebiete:** Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei Leber-, Nieren- oder Herztransplantatempfängern. Behandlung der Transplantatabstoßung, die sich gegenüber anderen Immunsuppressiva als therapieresistent erweist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Tacrolimus oder andere Makrolide. Prograf 0,5 mg / 1 mg / 5 mg Hartkapseln: Überempfindlichkeit gegen einen der sonstigen Bestandteile. Prograf 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Überempfindlichkeit gegen einen der sonstigen Bestandteile, insbesondere gegen Macroglycerolricinoleat 60 oder strukturell verwandte Verbindungen. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig (≥ 1/10):* hyperglykämische Zustände, Diabetes mellitus, Hyperkaliämie, Schlaflosigkeit, Tremor, Kopfschmerzen, Hypertonie, Durchfall, Übelkeit, Nierenfunktionsstörung, anormale Leberfunktionstests. *Häufig (≥ 1/100, < 1/10):* Anämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Leukozytose, abnorme Erythrozytenwerte, Hypomagnesiämie, Hypophosphatämie, Hypokaliämie, Hypokalziämie, Hyponatriämie, Flüssigkeitsüberbelastung, Hyperurikämie, verminderter Appetit, metabolische Azidose, Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, andere Elektrolytstörungen, Angsterscheinungen, Verwirrtheit und Desorientiertheit, Depression, depressive Verstimmung, affektive Störungen und Störungen des Gemütszustandes, Alpträume, Halluzinationen, Geisteskrankheiten, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen, Parästhesien und Dysästhesien, periphere Neuropathien, Schwindelgefühl, Schreibstörung, Störungen des Nervensystems, verschwommenes Sehen, Photophobie, Augenerkrankungen, Tinnitus, ischämische Störungen der Herzkranzgefäße, Tachykardie, Blutungen, thromboembolische und ischämische Störungen, periphere Gefäßerkrankungen, hypotensive Gefäßerkrankungen, Dyspnoe, Erkrankungen des Lungenparenchyms, Pleuraerguss, Pharyngitis, Husten, Anschwellung und Entzündung der Nasenschleimhaut, gastrointestinaler Entzündungszustand, Magen-Darm-Geschwür und Perforation, Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt, Stomatitis und Ulzeration, Aszites, Erbrechen, Schmerzen im Magen-Darm-Bereich und Abdomen, dyspeptische Zeichen und Symptome, Obstipation, Flatulenz, Blähungen und Aufgebläetheit, lockerer Stuhl, Zeichen und Symptome im Magen-Darm-Bereich, Cholestase und Ikterus, Leberzellschaden und Hepatitis, Cholangitis, Pruritus, Exanthem, Alopezie, Akne, verstärktes Schwitzen, Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Schmerz in den Extremitäten, Rückenschmerzen, Nierenversagen, akutes Nierenversagen, Oligurie, Tubulusnekrose, toxische Nephropathie, Veränderungen des Harns, Symptome von Harnblase und Harnröhre, asthenische Zustände, fieberhafte Erkrankungen, Ödem, Schmerzen und Beschwerden, gestörtes Empfinden der Körpertemperatur, erhöhte Blutspiegel der alkalischen Phosphatase, Gewichtszunahme, primäre Funktionsstörung des Transplantats. *Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100):* Blutgerinnungsstörungen, abnorme Gerinnungs- und Blutungswerte, Panzytopenie, Neutropenie, thrombotische Mikroangiopathie, Dehydratation, Hypo-

proteinämie, Hyperphosphatämie, Hypoglykämie, psychotische Störung, Koma, Blutungen im Zentralnervensystem und Apoplexie, Paralyse und Parese, Enzephalopathie, Sprech- und Sprachstörungen, Amnesie, Katarakt, Hörschwäche, Kammerarrhythmien und Herzstillstand, Herzversagen, Kardiomyopathie, Kammerhypertrophie, supraventrikuläre Arrhythmien, Palpitationen, Infarkt, tiefe Venenthrombose, Schock, Atemversagen, Erkrankungen der Atemwege, Asthma, Ileus paralyticus, akute und chronische Pankreatitis, gastroösophagealer Reflux, beeinträchtigte Magenentleerung, Dermatitis, Photosensibilität, Gelenkerkrankungen, Anurie, hämolytisch-urämisches Syndrom, Dysmenorrhö und Uterusblutungen, multiples Organversagen, grippeartige Erkrankung, Temperaturunverträglichkeit, Druckgefühl in der Brust, Zitterigkeit, Krankheitsgefühl, erhöhte Amylasewerte, anormales EKG, anormale Herz- und Pulsfrequenz, Gewichtsverlust, erhöhte Laktatdehydrogenasekonzentration im Blut. *Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000):* thrombotische thrombozytopenische Purpura, Hypoprothrombinämie, Hirsutismus, erhöhter Tonus, Blindheit, neurosensorische Taubheit, Perikarderguss, akutes Atemnotsyndrom, Subileus, Pankreaspseudozyste, Thrombose der Leberarterie, mit Venenverschluss einhergehende Lebererkrankung, Epidermolysis acuta toxica (Lyell-Syndrom), beeinträchtigte Beweglichkeit, Durst, Sturz, Beklemmung in der Brust, Ulkus. *Sehr selten (< 1/10.000):* Myasthenie, eingeschränktes Hörvermögen, Torsades de pointes, Leberversagen, Gallengangstenose, Stevens-Johnson-Syndrom, Nephropathie, hämorrhagische Blasenentzündung, Zunahme des Fettgewebes, anormales Echokardiogramm, QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm. *Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):* Pure Red Cell Aplasia (Erythroblastopenie), Agranulozytose, hämolytische Anämie, febrile Neutropenie, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES), Neuropathie des Nervus opticus. Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Wie bekanntermaßen bei anderen hochwirksamen Immunsuppressiva ist bei Patienten, die mit Tacrolimus behandelt werden, die Anfälligkeit für Infektionen (virale, bakterielle, mykotische und protozoale) häufig erhöht. Bereits bestehende Infektionen können sich verschlechtern. Infektionen können sich lokal oder systemisch manifestieren. Fälle von CMV-Infektion, BK-Virus-assoziiertes Nephropathie und JC-Virus-assoziiertes progressiver multifokales Leukoenzephalopathie (PML) wurden bei Patienten unter Immunsuppressionstherapie, einschließlich Therapie mit Prograf, 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-assoziiertes lymphoproliferatives Erkrankungen und Hauttumoren unter Behandlung mit Tacrolimus berichtet. Erkrankungen des Immunsystems: Unter der Anwendung von Tacrolimus wurden allergische und anaphylaktoide Reaktionen beobachtet. Für Prograf 0,5 mg, 1 mg und 5 mg Hartkapseln sind Anwendungsfehler, einschließlich unachtsamer, unbeabsichtigter oder unbeaufsichtigter Umstellung zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit unmittelbarer oder retardierter Freisetzung beobachtet worden. Es ist von einer Reihe von damit zusammenhängenden Transplantatabstoßungen berichtet worden (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). **Warnhinweise:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Prograf 0,5 mg / 1 mg / 5 mg Hartkapseln: Zweimal tägliche Gabe. Umstellungen der Formulierung oder des Regimes sollten nur unter der engmaschigen Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners vorgenommen werden. **Verschreibungspflichtig.** Weitere Einzelheiten enthalten die Fach- und Gebrauchsinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Astellas Pharma GmbH, Ridlerstraße 57, 80339 München. **Stand:** Oktober 2022.