



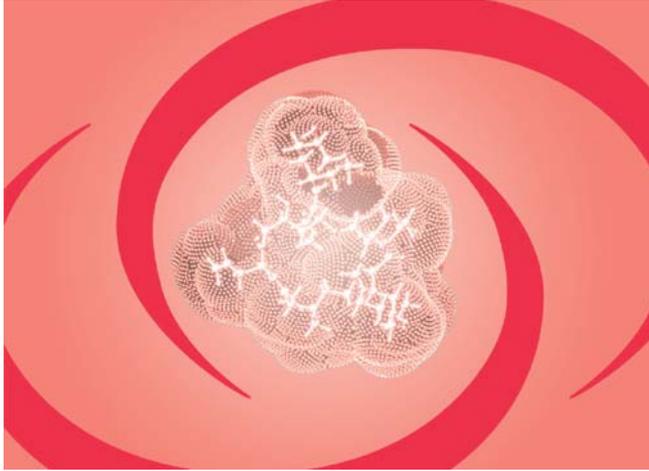
# **DTG Forschungspreis Immunsuppression 2018**

**mit freundlicher Unterstützung der Astellas Pharma GmbH**

Deutsche Transplantationsgesellschaft



# Präambel



Im Jahr 1984 wurde aus einer Bodenprobe vom Mount Tsukuba in Japan der Bakterienstamm *Streptomyces tsukubaensis* isoliert, dessen Fermentationsprodukt eine stark immunsuppressive Wirkung aufwies. In zeitaufwändiger und mühsamer Arbeit gelang es schließlich, die immunsuppressive Wirksubstanz in Form eines weißen, kristallinen Pulvers zu gewinnen. Diese Substanz wurde FK 506 bezeichnet und ist heute als Tacrolimus bekannt.

Tacrolimus kam am 28. Februar 1989 im Medical Center der Universität Pittsburgh erstmalig zum Einsatz. Eine 28-jährige Frau schwebte nach ihrer

dritten Lebertransplantation mit schwierigen Komplikationen in Lebensgefahr. Nachdem man die Immunsuppression auf Tacrolimus umgestellt hatte, konnte ihr Leben gerettet werden.

Seit 1995 ist Tacrolimus (Prograf™, Tacrolimus bid) in Deutschland auf dem Markt zugelassen und hat sich als Basisimmunsuppressivum in der Nieren-, Leber- und Herztransplantation etabliert. Seit 2007 steht für nieren- und lebertransplantierte Patienten eine Tacrolimus-Formulierung mit verlängerter Freisetzung (Advagraf™) zur Einmal-Gabe zur Verfügung. Die Formulierung wurde entwickelt, um für Patienten die Therapie zu vereinfachen und damit die Adhärenz zu verbessern. Durch eine stabilere Wirkstoffexposition auf Grund geringerer intraindividuelle Variabilität kann die Chance auf einen besseren Langzeiterfolg erhöht werden.

Seit Februar 2010 steht für die speziellen Bedürfnisse von Kleinkindern und Erwachsenen mit Schluckbeschwerden ein Tacrolimus-Granulat zur Herstellung einer trinkbaren Suspension für die zweimal tägliche Anwendung zur Verfügung.

Doch selbst nach langjähriger, intensiver Erforschung von Tacrolimus in Labor und Klinik sind noch zahlreiche Fragestellungen unbeantwortet. Pathophysiologische Aspekte und Mechanismen, Optimierung der immunsuppressiven Regimen sowie Verbesserung der Langzeitergebnisse und Adhärenz der Patienten sind einige der aktuellen Herausforderungen an die Wissenschaftsgemeinde.

Um diesen erfolgreich zu begegnen, vergibt die Deutsche Transplantationsgesellschaft den **DTG Forschungspreis Immunsuppression** mit freundlicher Unterstützung der Astellas Pharma GmbH. Der Preis wird jährlich als Beitrag zur Forschungsförderung in der deutschen Transplantationsmedizin ausgelobt.

# Ausschreibung

## Zielsetzung

Der **DTG Forschungspreis Immunsuppression** richtet sich an theoretisch und klinisch tätige Wissenschaftler/Wissenschaftlerinnen. Ausgezeichnet werden hervorragende wissenschaftliche Forschungsarbeiten, die sich mit der Frage der Immunsuppression in der Transplantationsmedizin beschäftigen.

Der Preis für den besten Projektplan ist mit 10.000 Euro dotiert. Die Verleihung erfolgt anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft e.V., die dieses Jahr im Rahmen der 27. Jahrestagung der DTG in Berlin stattfindet.

## Teilnahmevoraussetzungen

Zur Bewerbung um den **DTG Forschungspreis Immunsuppression** ist jede Forscherin/jeder Forscher bis zum einschließlich 40. Lebensjahr berechtigt, dessen Forschungsstandort in Deutschland liegt. Es werden nur Projektpläne in deutscher oder in englischer Sprache akzeptiert. Das Forschungsprojekt darf noch nicht veröffentlicht worden sein.

## Zuerkennung des Preises

Die eingereichten Forschungsprojekte werden zur Begutachtung einem Preiskuratorium vorgelegt, das das beste Projekt auswählt und über die Preisvergabe entscheidet. Der Preis kann nicht aufgeteilt werden. Mit der Zuerkennung des Preises ist die Veröffentlichung des Preisträgers und Titel der Forschungsarbeit auf der Homepage der Deutschen Transplantationsgesellschaft verbunden.

## Preiskuratorium

Das Preiskuratorium besteht aus dem wissenschaftlichen Beirat der DTG.

# Richtlinien

1. Die Unterlagen für den **DTG Forschungspreis Immunsuppression 2018** müssen bis spätestens 30. Juni 2018 beim Sekretariat der Deutschen Transplantationsgesellschaft e.V. an folgende e-Mail-Adresse eingegangen sein:

**dtg.sekretariat@ukr.de**

2. Für die Bewerbung um den **DTG Forschungspreis Immunsuppression 2018** ist ein Projektplan zu erarbeiten, der neben den Zielen, den Methoden und Ressourcen auch eine Zeitplanung enthält, sowie Angaben über die Qualifikation des Projektleiters und eine Zusammenfassung. Der Projektplan sollte den Umfang eines zur Publikation in einem angesehenen Journal eingereichten Manuskriptes nicht übersteigen. Der Projektplan kann in deutscher Sprache oder in englischer Sprache verfasst werden, die Zusammenfassung muss in deutscher Sprache abgefasst werden.
3. Die Bewerbungsunterlagen sind als pdf-Datei einzusenden und sollten
  - a) Projektplan
  - b) Zusammenfassung in deutscher Sprache
  - c) Angabe des Eigenanteils (bei mehreren Autorinnen/Autoren muss durch die Initiatorin/den Initiator der Arbeit der Eigenanteil der Bewerberin/des Bewerbers begründet werden)
  - d) Eine Versicherung, dass die Arbeit nicht zu einer anderen Ausschreibung eingereicht ist
  - e) Lebenslauf und Publikationsverzeichnisenthalten.  
Bitte geben Sie der pdf-Datei den Namen: *FPI2018NachnameVorname.pdf*
4. Der Rechtsweg ist ausgeschlossen.

## **Anschrift DTG Sekretariat**

DTG Sekretariat  
Marion Schlauderer  
Abteilung für Nephrologie  
Universitätsklinik Regensburg  
Franz-Josef-Strauß-Allee 11  
93053 Regensburg  
dtg.sekretariat@ukr.de

**Der DTG Forschungspreis Immunsuppression wird unterstützt von Astellas Pharma**

**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 / 5 mg Tacrolimus (als Monohydrat); *sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:* 51,09 mg / 102,17 mg / 306,52 mg / 510,9 mg Lactose. Die Drucktinte, die zur Markierung der Kapsel eingesetzt wird, enthält Spuren entölter Phospholipide aus Sojabohnen (0,48 % der Gesamtzusammensetzung der Drucktinte). *Sonstige Bestandteile:* Kapselhülle: Hypromellose, Ethylcellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat. **Kapselhülle:** Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Natriumdioxydesulfat, Gelatine. **Druckfarbe (Opacode S-1-15083):** Schellack, entölte Phospholipide aus Sojabohnen, Simeticon, Eisen(III)-oxid (E 172), Hypromellose. **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 Macrolide. **Nebenwirkungen:** Das Nebenwirkungsprofil von Immunsuppressiva lässt sich oft wegen der Grunderkrankung des Patienten und der gleichzeitigen Behandlung mit einer Vielzahl anderer Arzneimittel nicht genau feststellen. Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen (aufgetreten bei > 10% der Patienten) sind Tremor, Nierenfunktionsstörung, hyperglykämische Zustände, Diabetes mellitus, Hyperkaliämie, Infektionen, Hypertonie und Schlafstörungen. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird folgendermaßen definiert: sehr häufig (= 1/10), häufig (= 1/100, = 1/100), 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:** Wie bekanntermaßen bei anderen hochwirksamen Immunsuppressiva ist bei Patienten, die mit Tacrolimus behandelt werden, die Anfälligkeit für Infektionen (virale, bakterielle, mykotische, protozoale) häufig erhöht. Bereits bestehende Infektionen können sich verschlechtern. Infektionen können sich lokal oder systemisch manifestieren. Fälle von BK-Virus-assoziiierter Nephropathie und JC-Virus-assoziiierter progressiver multifokaler Leukoencephalopathie (PML) wurden bei Patienten unter Immunsuppressionstherapie, einschließlich Therapie mit Advagraf, berichtet. **Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen:** Bei Patienten, die mit Immunsuppressiva behandelt werden, erhöht sich das Risiko einer Tumorentwicklung. Es wurde über gutartige oder bösartige Neoplasmen einschließlich EBV-assoziiierter lymphoproliferativer Erkrankungen und Hauttumoren unter Behandlung mit Tacrolimus berichtet. **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:** Häufig: Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie, abnorme Erythrozytenwerte, Leukozytose; Gelegentlich: Blutgerinnungsstörungen, Pancytopenie, Neutropenie, abnorme Gerinnungs- und Blutungswerte; Selten: thrombotische thrombozytopenische Purpura, Hypoprothrombinämie; Nicht bekannt: Pure Red Cell Aplasia (Erythroblastopenie), Agranulozytose, hämolytische Anämie. **Erkrankungen des Immunsystems:** Unter der Anwendung von Tacrolimus wurden allergische und anaphylaktische Reaktionen beobachtet (siehe Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). **Endokrine Erkrankungen:** Selten: Hirsutismus. **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:** Sehr häufig: Diabetes mellitus, hyperglykämische Zustände, Hyperkaliämie; Häufig: metabolische Azidose, andere Elektrolytstörungen, Hyponatriämie, Flüssigkeitsüberbelastung, Hyperurikämie, Hypomagnesiämie, Hypokaliämie, Hypokalziämie, verminderter Appetit, Hypercholesterinämie, Hyperlipidämie, Hypertriglyceridämie, Hypophosphatämie; Gelegentlich: Dehydratation, Hypoglykämie, Hypoproteinämie, Hyperphosphatämie. **Psychiatrische Erkrankungen:** Sehr häufig: Schlaflosigkeit; Häufig: Verwirrtheit und Desorientiertheit, Depression, Angsterscheinungen, Halluzinationen, Geisteskrankheiten, depressive Verstimmung, affektive Störungen und Störungen des Gemütszustandes, Alpträume; Gelegentlich: psychotische Störung. **Erkrankungen des Nervensystems:** Sehr häufig: Kopfschmerzen, Tremor; Häufig: Störungen des Nervensystems, Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen, periphere Neuropathien, Schwindelgefühl, Parästhesien und Dysästhesien, Schreibstörung; Gelegentlich: Enzephalopathie, Blutungen im Zentralnervensystem und Apoplexie, Koma, Sprech- und Sprachstörungen, Paralyse und Parese, Amnesie; Selten: erhöhter Tonus; Sehr selten: Myasthenie. **Augenerkrankungen:** Häufig: Augenerkrankungen, verschwommenes Sehen, Photophobie; Gelegentlich: Katarakt; Selten: Blindheit. **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:** Häufig: Tinnitus; Gelegentlich: Hörschwäche; Selten: neurosensorische Taubheit; Sehr selten: eingeschragte Hörvermögen. **Herz-Kreislauferkrankungen:** Häufig: ischämische Störungen 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; Gelegentlich: akute und chronische Pankreatitis, Ileus paralyticus, gastroösophagealer Reflux, beeinträchtigte Magenentleerung; Selten: Pankreaspseudozyste, Sibilus. **Leber- und Gallenerkrankungen:** Häufig: Erkrankungen des Gallenganges, Hepatitis, Cholestase und Ikterus; Selten: mit Venenverschluss einhergehende Lebererkrankung, Thrombose der Leberarterie; Sehr selten: Leberversagen. **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:** Häufig: Exanthem, Pruritus, Alopecie, Akne, verstärktes Schwitzen; Gelegentlich: Dermatitis, Photosensibilität; Selten: Epidermolysis acuta toxica (Lyell-Syndrom); Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom. **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:** Häufig: Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Gliederschmerzen; Gelegentlich: Gelenkerkrankungen; Selten: beeinträchtigte Beweglichkeit. **Erkrankungen der Nieren und Harnwege:** Sehr häufig: Nierenfunktionsstörung; Häufig: Nierenversagen, akutes Nierenversagen, toxische Nephropathie, Tubulonekrose, Veränderungen des Harns, Oligurie, Symptome von Harnblase und Harnröhre; Gelegentlich: hämolytisch-urämisches Syndrom, Anurie; Sehr selten: Nephropathie, hämorrhagische Blasenentzündung. **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:** Gelegentlich: Dysmenorrhö und Uterusblutungen. **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:** Häufig: fiebrhafte Erkrankungen, Schmerzen und Beschwerden, asthenische Zustände, Ödem, gestörtes Empfinden der Körpertemperatur; Gelegentlich: grippeartige Erkrankung, Zitterigkeit, Krankheitsgefühl, multiples Organversagen, Druckgefühl in der Brust, Temperaturunverträglichkeit; Selten: Sturz, Ulkus, Beklemmung in der Brust, Durst; Sehr selten: Zunahme des Fettgewebes. **Untersuchungen:** Sehr häufig: anormale Leberfunktionstests; Häufig: erhöhte Blutspiegel der alkalischen Phosphatase, Gewichtszunahme; Gelegentlich: erhöhte Amylasewerte, anormales EKG, anormale Herz- und Pulsfrequenz, Gewichtsverlust, erhöhte Laktatdehydrogenasekonzentration im Blut; Sehr selten: anormales Echokardiogramm, QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm. **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen:** Häufig: primäre Funktionsstörung des Transplantats. Anwendungsfehler, einschließlich unachtsamer, unbeabsichtigter oder unbeaufsichtigter Umstellung zwischen Tacrolimus Formulierungen mit unmittelbarer oder retardierter Freisetzung, sind beobachtet worden. Es ist von einer Reihe von damit zusammenhängenden Transplantatabstoßungen berichtet worden (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). **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. **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:** Anwendungsfehler, einschließlich unachtsamer, unbeabsichtigter oder unbeaufsichtigter Umstellung zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit unmittelbarer oder retardierter Freisetzung, sind beobachtet worden. Das hat zu schwerwiegenden Nebenwirkungen geführt, einschließlich Transplantatabstoßungen oder anderen Nebenwirkungen, welche infolge von Tacrolimus-Unter- oder Überexposition auftreten können. Patienten sollten stets dieselbe Tacrolimus-Formulierung und die entsprechende tägliche Dosierung beibehalten. Umstellungen der Formulierung oder des Regimes sollten nur unter der engmaschigen Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ in der Fachinformation und Abschnitt „Nebenwirkungen“). Advagraf wird aufgrund der begrenzten Datenlage zur Sicherheit und/oder Wirksamkeit nicht für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren empfohlen. Zur Behandlung erwachsener Patienten mit Transplantatabstoßung, die sich gegenüber anderen Immunsuppressiva als therapieresistent erwiesen, liegen noch keine klinischen Daten für die retardierte Formulierung Advagraf vor. Zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei erwachsenen Herztransplantatempfängern liegen noch keine klinischen Daten für Advagraf vor. In der ersten Phase nach der Transplantation sind folgende Parameter routinemäßig zu überwachen: Blutdruck, EKG, neurologischer Status, Sehvermögen, Nüchternwerte des Blutzuckerspiegels (insbesondere Kalium), Leber- und Nierenfunktion, hämatologische Parameter, Blutgerinnungswerte und Plasmaproteine. Bei klinisch bedeutsamen Veränderungen ist eine Anpassung des immunsuppressiven Regimes in Erwägung zu ziehen. Wenn Substanzen mit einem Wechselwirkungspotenzial (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ in der Fachinformation) – besonders starke CYP3A4 Inhibitoren (wie z.B. Telaprevir, Boceprevir, Ritonavir, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Telithromycin oder Clarithromycin) oder CYP3A4 Induktoren (wie z.B. Rifampicin, Rifabutin) – mit Tacrolimus kombiniert werden, sollten die Tacrolimus-Blutspiegel überwacht werden, damit gegebenenfalls die Tacrolimus-Dosis angepasst werden kann, um die entsprechende Exposition von Tacrolimus zu erhalten. Wegen möglicher Wechselwirkungen, die zu einer Herabsetzung der Tacrolimuspiegel im Blut und einer Abschwächung der klinischen Wirkung von Tacrolimus führen können, oder auch zu einem Anstieg der Tacrolimuspiegel im Blut und einer möglichen Intoxikation mit Tacrolimus führen können, sind pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, oder andere pflanzliche Präparate, während einer Behandlung mit Advagraf zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ in der Fachinformation). Die gleichzeitige Gabe von Ciclosporin und Tacrolimus ist zu vermeiden. Bei Patienten, die Tacrolimus im Anschluss an eine Ciclosporin-Behandlung erhalten, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ und 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ in der Fachinformation). Eine hohe Kaliumaufnahme oder kaliumsparende Diuretika sollten vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ in der Fachinformation). Bestimmte Kombinationen von Tacrolimus mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen nephrotoxische oder neurotoxische Effekte haben, könnten das Risiko des Auftretens dieser Effekte erhöhen (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ in der Fachinformation). Das Ansprechen auf Impfungen kann durch Immunsuppressiva beeinträchtigt werden und eine während der Behandlung mit Tacrolimus durchgeführte Impfung kann sich als weniger wirksam erweisen. Die Anwendung von abgeschwächten Lebendimpfstoffen sollte vermieden werden. **Gastrointestinale Erkrankungen:** Bei Patienten unter einer Tacrolimus-Therapie wurden gastrointestinale Perforationen berichtet. Da die gastrointestinale Perforation ein medizinisch bedeutsames Ereignis darstellt, das zu lebensbedrohlichen oder schwerwiegenden gesundheitlichen Konsequenzen führen kann, sollte unmittelbar nach Auftreten entsprechender Symptome oder Anzeichen eine adäquate Behandlung in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten mit Diarrhö ist eine besonders sorgfältige Überwachung der Tacrolimus-Konzentrationen im Blut geboten, da die Tacrolimus-Blutspiegel unter solchen Umständen erheblichen Schwankungen unterworfen sein können. In seltenen Fällen war unter Profog eine als Kardiomyopathie bezeichnete Kammer- oder Septumhypertrophie zu beobachten, die auch unter Advagraf vorkommen kann. Diese Störung war in den meisten Fällen reversibel und trat bei Tacrolimus-Talspiegeln im Blut auf, die weit über den empfohlenen Höchstgrenzen lagen. Weitere Faktoren, die das Risiko solcher klinischer Störungen erhöhen, sind ein bereits bestehendes Herzleiden, eine Behandlung mit Kortikosteroiden, Bluthochdruck, Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, Infektionen, Flüssigkeitsüberbelastung und Ödem. Dementsprechend sind stark gefährdete Patienten unter einer massiven Immunsuppression z.B. mittels Echokardiogramm oder EKG vor und nach der Transplantation zu überwachen (z.B. zuerst nach 3 Monaten und dann nach 9 – 12 Monaten). Bei auffälligen Befunden sollte eine Herabsetzung der Advagraf-Dosis oder eine Umstellung auf ein anderes Immunsuppressivum in Betracht gezogen werden. Tacrolimus kann die QT-Zeit verlängern und *Torsades de pointes* hervorrufen. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung, einschließlich Patienten mit persönlicher oder familiärer Vorgeschichte einer QT-Verlängerung, kongestiver Herzversagen, Bradyarrhythmien und Elektrolyt-Anomalitäten. Vorsicht ist ebenso geboten bei Patienten mit bestehender Diagnose oder bei Verdacht auf ein kongenitales langes QT-Syndrom, bei einer erworbenen QT-Verlängerung oder bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, Elektrolyt-Anomalitäten hervorrufen oder die Tacrolimus-Exposition erhöhen (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ in der Fachinformation). **Lymphoproliferative Erkrankungen und Malignome:** Es liegen Berichte über Patienten unter Tacrolimus-Therapie vor, die Epstein-Barr-Virus (EBV)-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen entwickelt haben (siehe Abschnitt „Nebenwirkungen“). 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 Grund sollte bei dieser Patientengruppe vor Beginn der Therapie mit Advagraf die EBV-VCA-Serologie untersucht werden. Während der Behandlung empfiehlt sich eine sorgfältige Kontrolle mittels EBV-PCR. Ein positives Ergebnis mit EBV-PCR kann sich über Monate manifestieren und ist *per se* nicht gleichbedeutend mit einer lymphoproliferativen Erkrankung oder Lymphomen. Wie auch bei anderen immunsuppressiven Substanzen ist nicht bekannt, wie groß das Risiko des Auftretens eines sekundären Karzinoms ist (siehe Abschnitt „Nebenwirkungen“). Wie bei anderen Immunsuppressiva sollte die Einwirkung von Sonnenlicht oder UV-Licht wegen des möglichen Risikos maligner Hautveränderungen durch geeignete Kleidung und Verwendung eines Sonnenschutzmittels mit einem hohen Lichtschutzfaktor eingeschränkt werden. Patienten unter Immunsuppressionstherapie, einschließlich Therapie mit Advagraf, haben ein erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen (mit Bakterien, Pilzen, Viren und Protozoen). Dazu gehören BK-Virus-assoziierte Nephropathie und JC-Virus-assoziierte progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML). Diese Infektionen sind oftmals mit einer hohen Gesamt-Immunsuppression verbunden und können zu ernsthaften oder lebensbedrohlichen Situationen führen, die Ärzte bei der Differentialdiagnose bei immunsupprimierten Patienten mit sich verschlechternder Nierenfunktion oder mit neurologischen Symptomen bedenken müssen. Bei Patienten unter Tacrolimus-Behandlung wurde über die Entwicklung eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) berichtet. Wenn Patienten, die Tacrolimus einnehmen, Symptome für PRES wie Kopfschmerzen, veränderten Bewusstseinszustand, Krämpfe und Sehstörungen zeigen, sollte eine radiologische Untersuchung (z.B. MRI) durchgeführt werden. Sollte PRES festgestellt werden, ist eine adäquate therapeutische Kontrolle von Blutdruck und Krämpfen und ein sofortiges Absetzen der systemischen Tacrolimus-Behandlung angeraten. Die meisten Patienten erholen sich vollständig, nachdem geeignete Maßnahmen ergriffen wurden. **Pure Red Cell Aplasia (PRCA, Erythroblastopenie):** Bei Patienten, die eine Tacrolimus-Therapie erhielten, wurden Fälle von Pure Red Cell Aplasia (PRCA) berichtet. Alle Patienten berichteten Risikofaktoren für eine PRCA wie Parvovirus B19-Infektion sowie Grunderkrankungen oder Begleitmedikationen, die mit einer PRCA assoziiert sind, zu haben. **Spezielle Patientengruppen:** Es gibt nur begrenzte Erfahrung bei nicht-kaukasischen Patienten und bei Patienten mit erhöhtem immunologischen Risiko (z.B. nach Retransplantation, Nachweis von Panel-reaktiven Antikörper (PRA)). Eine Dosisreduktion kann möglicherweise bei Patienten, die eine schwere Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“ in der Fachinformation) aufweisen, erforderlich sein. **Sonstige Bestandteile:** Advagraf Kapseln enthalten Lactose. Patienten mit oder leichten hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Die Drucktinte, die zur Markierung von Advagraf Kapseln verwendet wird, enthält entölte Phospholipide aus Sojabohnen. Bei Patienten, die auf Erdnuss und Soja hypersensitiv reagieren, sollte das Risiko und der Schweregrad einer Hypersensitivität gegen den Nutzen der Anwendung von Advagraf abgewogen werden. **Warnhinweise:** Einmal tägliche Gabe. Umstellungen der Formulierung oder des Regimes sollten nur unter der engmaschigen Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners vorgenommen werden. Inkompatibilität mit PVC. Enthält Lactose und Spuren entölter Phospholipide aus Sojabohnen. Packungsbeilage beachten. Für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Versandpflichtig.** 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, Postfach 50 01 66, 80971 München. **Stand:** Juni 2015.

**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: 1 Hartkapsel enthält: **Wirkstoff:** 0,5 mg / 1 mg / 5 mg Tacrolimus (als Monohydrat); **sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:** 62,85 mg / 61,35 mg / 123,60 mg Lactose-Monohydrat. **Sonstige Bestandteile:** Kapselhülle: Hypromellose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.). **Kapselhülle:** Prograf 0,5 mg / 5 mg: Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172), Gelatine; Prograf 1 mg: Titandioxid (E 171), Gelatine. **Druckrinne der Kapselhülle:** Prograf 0,5 mg / 1 mg: Schellack, entölt Phospholipide aus Sojabohnen, Hypromellose, Simeticon, Eisen(III)-oxid (E 172); Prograf 5 mg: Schellack, Titandioxid (E 171), Propylenglycol. **Prograf 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:** 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält: **Wirkstoff:** 5 mg Tacrolimus; **sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:** 200 mg Macroglygycericollinoleat 60 (Ph.Eur.), 638 mg Ethanol 96 % (V/V). **Sonstige Bestandteile:** Macroglygycericollinoleat 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:** Prograf 0,5 mg / 1 mg / 5 mg Hartkapseln: Überempfindlichkeit gegen Tacrolimus oder andere Macrolide. Überempfindlichkeit gegen einen der sonstigen Bestandteile. Prograf 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Überempfindlichkeit gegen Tacrolimus oder andere Macrolide. Überempfindlichkeit gegen einen der sonstigen Bestandteile, insbesondere gegen Macroglygycericollinoleat 60 oder strukturell verwandte Verbindungen. **Nebenwirkungen:** Das Nebenwirkungsprofil von Immunsuppressiva lässt sich oft wegen der Grunderkrankung des Patienten und der gleichzeitigen Behandlung mit einer Vielzahl anderer Medikamente nicht genau feststellen. Viele der nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen sind reversibel und/oder sprechen auf eine Herabsetzung der Dosis an. Bei einer oralen Behandlung dürfte die Häufigkeit von Nebenwirkungen geringer sein als bei intravenöser Verabreichung. Nachfolgend werden die Nebenwirkungen von Prograf nach ihrer Häufigkeit in absteigender Reihenfolge aufgeführt: 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). **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 BK-Virus-assoziiertem Nephropathie und JC-Virus-assoziiertem progressivem multifokalem Leukoencephalopathie (PML) wurden bei Patienten unter Immunsuppressionstherapie, einschließlich Therapie mit Prograf, berichtet. **Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. 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-assoziiertem lymphoproliferativem Erkrankungen und Hauttumoren unter Behandlung mit Tacrolimus berichtet. **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:** Häufig: Anämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Leukozytose, abnorme Erythrozytenwerte; Gelegentlich: Blutgerinnungsstörungen, abnorme Gerinnungs- und Blutungswerte, Panzytopenie, Neutropenie; Selten: thrombotische thrombozytopenische Purpura, Hypoprothrombinämie; Nicht bekannt: Pure Red Cell Aplasia (Erythroblastopenie), Agranulozytose, hämolytische Anämie. **Erkrankungen des Immunsystems:** Unter der Anwendung von Tacrolimus wurden allergische und anaphylaktische Reaktionen beobachtet (siehe Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). **Endokrine Erkrankungen:** Selten: Hirsutismus, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; Sehr häufig: hyperglykämische Zustände, Diabetes mellitus, Hyperkaliämie; Häufig: Hypomagnesiämie, Hypophosphatämie, Hypokaliämie, Hypokalzämie, Hyponatriämie, Flüssigkeitsüberbelastung, Hyperurikämie, verminderter Appetit, metabolische Azidose, Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, andere Elektrolytstörungen; Gelegentlich: Dehydratation, Hypoproteinämie, Hyperphosphatämie, Hypoglykämie. **Psychiatrische Erkrankungen:** Sehr häufig: Schlaflosigkeit; Häufig: Angststörungen, Verwirrtheit und Desorientiertheit, Depression, depressive Verstimmung, affektive Störungen und Störungen des Gemütszustandes, Alpträume, Halluzinationen, Geisteskrankheiten; Gelegentlich: psychotische Störung. **Erkrankungen des Nervensystems:** Sehr häufig: Tremor, Kopfschmerzen; Häufig: Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen, Parästhesien und Dysästhesien, periphere Neuropathien, Schwindelgefühle, Schreibstörungen, Störungen des Nervensystems; Gelegentlich: Koma, Blutungen im Zentralnervensystem und Apoplexie, Paralyse und Parese, Enzephalopathie, Sprech- und Sprachstörungen, Amnesie; Selten: erhöhter Tonus; Sehr selten: Myasthenie. **Augenerkrankungen:** Häufig: verschwommenes Sehen, Photophobie, Augenerkrankungen; Gelegentlich: Katarakt; Selten: Blindheit. **Erkrankungen des Ohrs und des Labrynth:** Häufig: Tinnitus; Gelegentlich: Hörschwäche; Selten: neurosensorische Taubheit; Sehr selten: eingeschränktes Hörvermögen. **Herzkrankungen:** Häufig: ischämische Störungen der Herzkranzgefäße, Tachykardie; Gelegentlich: Kammerarrhythmie und Herzstillstand, Herzversagen, Kardiomyopathie, Kammerhypertrophie, supraventrikuläre Arrhythmien, Palpitationen; Selten: Perikarderguss; Sehr selten: *Torsades de Pointes*. **Gefäßkrankungen:** Sehr häufig: Hypertonie; Häufig: Blutungen, thromboembolische und ischämische Störungen, periphere Gefäßkrankungen, hypotensive Gefäßkrankungen; Gelegentlich: Infarkt, tiefe Venenthrombose, Schock. **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:** Häufig: Dyspnoe, Erkrankungen des Lungengewebes, Pleuraerguss, Pharyngitis, Husten, Anschwellung und Entzündung der Nasenschleimhaut; Gelegentlich: Atemversagen, Erkrankungen der Atemwege, Asthma; Selten: akutes Atemnotsyndrom. **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:** Sehr häufig: Durchfall, Übelkeit; Häufig: gastrointestinale Entzündungszustand, Magen-Darm-Geschwür und Perforation, Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt, Stomatitis und Ulzeration, Azites, Erbrechen, Schmerzen im Magen-Darm-Bereich und Abdomen, dyspeptische Zeichen und Symptome, Obstipation, Flatulenz, Blähungen und Aufgeblähtheit, lockerer Stuhl, Zeichen und Symptome im Magen-Darm-Bereich; Gelegentlich: Ileus paralyticus, akute und chronische Pankreatitis, gastroösophagealer Reflux, beeinträchtigte Magenentleerung; Selten: Subileus, Pankreaspseudozyste. **Leber- und Gallenerkrankungen:** Häufig: Cholestase und Ikterus, Leberzellschaden und Hepatitis, Cholangitis; Selten: Thrombose der Leberarterie, mit Venenverschluss einhergehende Lebererkrankung; Sehr selten: Leberversagen, Gallengangstenose. **Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:** Häufig: Pruritus, Exanthem, Alopecie, Akne, verstärktes Schwitzen; Gelegentlich: Dermatitis, Photosensibilisierung; Selten: Epidermolysis acuta toxica (Lyell-Syndrom); Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom. **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:** Häufig: Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Gliederschmerzen, Rückenschmerzen; Gelegentlich: Gelenkerkrankungen; Selten: beeinträchtigte Beweglichkeit. **Erkrankungen der Nieren und Harnwege:** Sehr häufig: Nierenfunktionsstörung; Häufig: Nierenversagen, akutes Nierenversagen, Oligurie, Tubulusnekrose, toxische Nephropathie, Veränderungen des Harns, Symptome von Harnblase und Harnröhre; Gelegentlich: Anurie, hämolytisch-urämisches Syndrom; Sehr selten: Nephropathie, hämorrhagische Blasenentzündung. **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüsen:** Gelegentlich: Dysmenorrhö und Uterusblutungen. **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:** Häufig: asthenische Zustände, fiebrhafte Erkrankungen, Ödem, Schmerzen und Beschwerden, gestörtes Empfinden der Körpertemperatur; Gelegentlich: multiples Organversagen, grippeartige Erkrankung, Temperaturunverträglichkeit, Druckgefühl in der Brust, Zitterigkeit, Krankheitsgefühl; Selten: Sturz, Beklemmung in der Brust, Ulkus; Sehr selten: Zunahme des Fettgewebes. **Untersuchungen:** Häufig: Veränderungen der Leberenzymwerte und Leberfunktion, erhöhte Blutspiegel der alkalischen Phosphatase, Gewichtszunahme; Gelegentlich: erhöhte Amylasewerte, anormales EKG, anormale Herz- und Pulsfrequenz, Gewichtsverlust, erhöhte Laktatdehydrogenasekonzentration im Blut; Sehr selten: anormales Echokardiogramm, QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm. **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen:** Häufig: primäre Funktionsstörung des Transplantats. **Prograf 0,5 mg / 1 mg / 5 mg Hartkapseln:** Anwendungsfehler, einschließlich unachtsamer, unbeabsichtigter oder unbeabsichtigter 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). **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen:** Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen 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. **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:** Prograf 0,5 mg / 1 mg / 5 mg Hartkapseln: Anwendungsfehler, einschließlich unachtsamer, unbeabsichtigter oder unbeabsichtigter Umstellung zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit unmittelbarer oder retardierter Freisetzung, sind beobachtet worden. Das hat zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen geführt, einschließlich Transplantatabstoßungen oder anderen Nebenwirkungen, welche infolge von Tacrolimus-Unter- oder Überexposition auftreten können. Patienten sollten stets dieselbe Tacrolimus-Formulierung und die entsprechende tägliche Dosierung beibehalten. Umstellungen der Formulierung oder des Regimes sollten nur unter der engmaschigen Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners vorgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2, „Dosierung und Art der Anwendung“ in der Fachinformation und Abschnitt „Nebenwirkungen“). **Prograf 0,5 mg / 1 mg / 5 mg Hartkapseln & Prograf 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:** In der ersten Phase nach der Transplantation sind folgende Parameter routinemäßig zu überwachen: Blutdruck, EKG, neurologischer Status, Nüchternwerte des Blutzuckerspiegels, Elektrolyte (insbesondere Kalium), Leber- und Nierenfunktion, hämatologische Parameter, Blutgerinnungswerte und Plasmaproteine. Bei klinisch bedeutsamen Veränderungen ist eine Anpassung des immunsuppressiven Regimes in Erwägung zu ziehen. **Substanzen mit Wechselwirkungspotenzial:** Wenn Substanzen mit einem Wechselwirkungspotenzial (siehe Abschnitt 4.5, „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“) in der Fachinformation) – insbesondere starke CYP3A4 Inhibitoren (wie z. B. Telaprevir, Boceprevir, Ritonavir, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Telithromycin oder Clarithromycin) oder CYP3A4 Induktoren (wie z. B. Rifampicin, Rifabutin) – mit Tacrolimus kombiniert werden, sollten die Tacrolimus-Blutspiegel überwacht werden, damit gegebenenfalls die Tacrolimus-Dosis angepasst werden kann, um die entsprechende Exposition von Tacrolimus zu erhalten. Wegen möglicher Wechselwirkungen, die zu einer Herabsetzung der Tacrolimuspiegel im Blut und einer Abschwächung der klinischen Wirkung von Tacrolimus führen können, oder auch zu einem Anstieg der Tacrolimuspiegel im Blut und einer möglichen Intoxikation mit Tacrolimus führen können, sind pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (Hypericum perforatum) enthalten, oder andere pflanzliche Präparate während einer Behandlung mit Prograf zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5, „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“) in der Fachinformation). 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, „Dosierung und Art der Anwendung“ und 4.5, „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“) in der Fachinformation). Eine hohe Kaliumaufnahme oder kaliumsparende Diuretika sollten vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5, „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“) in der Fachinformation). Bestimmte Kombinationen von Tacrolimus mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen nephrotoxische oder neurotoxische Effekte haben, könnten das Risiko des Auftretens dieser Effekte erhöhen (siehe Abschnitt 4.5, „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“) in der Fachinformation). **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 abgeschwächten Lebendimpfstoffen sollte vermieden werden. **Gastrointestinale Erkrankungen:** Bei Patienten unter einer Tacrolimus-Therapie wurden gastrointestinale Perforationen berichtet. Da die gastrointestinale Perforation ein medizinisch bedeutsames Ereignis darstellt, das zu lebensbedrohlichen oder schwerwiegenden gesundheitlichen Konsequenzen führen kann, sollte unmittelbar nach Auftreten entsprechender Symptome oder Anzeichen eine adäquate Behandlung in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten mit Diarrhö ist eine besonders sorgfältige Überwachung der Tacrolimus-Konzentrationen im Blut geboten, da die Tacrolimus-Blutspiegel unter solchen Umständen erheblichen Schwankungen unterworfen sein können. **Herzkrankungen:** In seltenen Fällen war eine als Kardiomyopathie bezeichnete Kammer- oder Septumhypertrophie zu beobachten. Diese Störung war in den meisten Fällen reversibel und trat hauptsächlich bei Kindern in Erscheinung, deren Tacrolimus-Plaspiegel im Vollblut weit über den empfohlenen Höchstgrenzen lagen. Weitere Faktoren, die das Risiko solcher klinischen Störungen erhöhen, sind ein bereits bestehendes Herzleiden, eine Behandlung mit Kortikosteroiden, Blutdruckhoch, Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, Infektionen, Flüssigkeitsüberbelastung und Ödem. Dementsprechend sind stark gefährdete Patienten, besonders kleinere Kinder und Patienten unter einer massiven Immunsuppression z. B. mittels Echokardiogramm oder EKG vor und nach der Transplantation zu überwachen (z. B. zuerst nach 3 Monaten und dann nach 9–12 Monaten). Bei auffälligen Befunden sollte eine Herabsetzung der Prograf-Dosis oder eine Umstellung auf ein anderes Immunsuppressivum in Betracht gezogen werden. Tacrolimus kann die QT-Zeit verlängern und *Torsades de Pointes* hervorrufen. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung, einschließlich Patienten mit persönlicher oder familiärer Vorgeschichte einer QT-Verlängerung, kongestivem Herzversagen, Bradyarrhythmien und Elektrolyt-Anomalitäten. Vorsicht ist ebenso geboten bei Patienten mit bestehender Diagnose oder bei Verdacht auf ein kongenitales langes QT-Syndrom, bei einer erworbenen QT-Verlängerung oder bei gleichzeitiger Gabe von Medikamenten, die das QT-Intervall verlängern, Elektrolyt-Anomalitäten hervorrufen oder die Tacrolimus-Exposition erhöhen (siehe Abschnitt 4.5, „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“) in der Fachinformation). **Lymphoproliferative Erkrankungen und Malignome:** Es liegen Berichte über Patienten unter Prograf-Therapie vor, die Epstein-Barr-Virus (EBV)-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen entwickelt haben (siehe Abschnitt „Nebenwirkungen“). Auf Prograf umgestellte Patienten sollten nicht gleichzeitig eine Antilymphozyten-Therapie erhalten. Es gibt Berichte über EBV-VCA-negative Kinder unter 2 Jahren, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer lymphoproliferativen Erkrankung haben. Aus diesem Grunde sollte bei dieser Patientengruppe vor Beginn der Therapie mit Prograf die EBV-VCA-Serologie untersucht werden. Während der Behandlung empfiehlt sich eine sorgfältige Kontrolle mittels EBV-PCR. Ein positives Ergebnis mit EBV-PCR kann sich über Monate manifestieren und ist *per se* nicht gleichbedeutend mit einer lymphoproliferativen Erkrankung oder Lymphomen. Wie auch bei anderen immunsuppressiven Substanzen sollte die Einwirkung von Sonnenlicht oder UV-Licht wegen des möglichen Risikos maligner Hautveränderungen durch geeignete Kleidung oder Verwendung eines Sonnenschutzmittels mit einem hohen Lichtschutzfaktor eingeschränkt werden. Wie bei anderen immunsuppressiven Substanzen ist nicht bekannt, wie groß das Risiko des Auftretens eines sekundären Karzinoms ist (siehe Abschnitt „Nebenwirkungen“). **Posteriore Reversible Enzephalopathie-Syndrom (PRES):** Bei Patienten unter Tacrolimus-Behandlung wurde über die Entwicklung eines posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) berichtet. Wenn Patienten, die Tacrolimus einnehmen, Symptome für PRES wie Kopfschmerzen, veränderten Bewusstseinszustand, Krämpfe und Sehstörungen zeigen, sollte eine radiologische Untersuchung (z. B. MRI) durchgeführt werden. Sollte PRES festgestellt werden, ist eine adäquate therapeutische Kontrolle des Blutdrucks und ein sofortiges Absetzen der systemischen Tacrolimus-Behandlung angeraten. Die meisten Patienten erhalten sich vollständig nachdem geeignete Maßnahmen ergriffen wurden. **Opportunistische Infektionen:** Patienten unter Immunsuppressionstherapie, einschließlich Therapie mit Prograf, haben ein erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen (mit Bakterien, Pilzen, Viren und Protozoen). Dazu gehören BK-Virus-assoziierte Nephropathie und JC-Virus-assoziierte progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML). Diese Infektionen sind oftmals mit einer hohen Gesamt-Immunsuppression verbunden und können zu ernsthaften oder lebensbedrohlichen Situationen führen, die Ärzte bei Patienten mit sich verschlechternder Nierenfunktion oder mit neurologischen Symptomen bedenken müssen. **Pure Red Cell Aplasia:** Bei Patienten, die eine Tacrolimus-Therapie erhalten, wurden Fälle von Pure Red Cell Aplasia (PRCA) berichtet. Alle Patienten berichteten Risikofaktoren für eine PRCA wie Parvovirus B19-Infektion sowie Grunderkrankungen oder Begleitmedikationen, die mit einer PRCA assoziiert sind, zu haben. **Prograf 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:** Bei versehentlicher arterieller oder perivaskulärer Verabreichung kann das rekonstituierte Prograf 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung an der Injektionsstelle Reizerscheinungen auslösen. **Hilfsstoffe:** Prograf 0,5 mg / 1 mg / 5 mg Hartkapseln: Da Prograf Lactose enthält, ist bei Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption besondere Aufmerksamkeit geboten. Die Druckrinne, die zur Markierung von Prograf Kapseln 0,5 mg und 1 mg eingesetzt wird, enthält entölt Phospholipide aus Sojabohnen. Bei Patienten, die auf Erdnuss- oder Soja hypersensitiv reagieren, sollten das Risiko und der Schweregrad einer Hypersensitivität gegen den Nutzen der Einnahme von Prograf Kapseln abgewogen werden. **Prograf 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:** Prograf 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Macroglygycericollinoleat 60, das anaphylaktische Reaktionen hervorrufen soll. Bei Patienten, die vorher intravenöse Injektionen oder Infusionen von Präparaten mit Macroglygycericollinoleat-Derivaten erhalten hatten wie auch bei Patienten mit allergischer Prädisposition ist daher Vorsicht geboten. Das Risiko der Entstehung einer Anaphylaxie lässt sich durch langsame Infusion von rekonstituiertem Prograf 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung oder durch vorausgehende Verabreichung eines Antihistaminikums verringern. Patienten müssen wegen möglicher, anaphylaktischer Reaktionen während der ersten 30 Minuten nach Infusion engmaschig überwacht werden. Der Alkoholgehalt (638 mg/ml) von Prograf 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist zu beachten. **Warnhinweise:** Inkompatibilität mit PVC. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Packungsbeilage beachten. **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. Enthält Lactose. **Prograf 0,5 mg / 1 mg Hartkapseln:** Enthält Spuren entölt Phospholipide aus Sojabohnen. **Prograf 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung:** Enthält 81 Vol.-% Ethanol. Enthält Macroglygycericollinoleat 60 (Ph.Eur.). **Verschreibungspflichtig.** Weitere Einzelheiten enthalten die Fach- und Gebrauchsinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Astellas Pharma GmbH, Postfach 50 01 66, 80971 München. **Stand:** Juni 2015