

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Modigraf® (Tacrolimus)

Indikation

Modigraf® ist eine Granulat-Formulierung von Tacrolimus zur zweimal täglichen Anwendung und zugelassen zur:

- Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei Nieren-, Leber- oder Herztransplantatempfängern im Erwachsenenalter und der Pädiatrie,
- Behandlung der Transplantatabstoßung, die sich gegenüber anderen Immunsuppressiva als therapieresistent erweist, bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten.

Bewertung

Tacrolimus ist ein Immunsuppressivum, das an das Immunophilin (Macrophilin-12) bindet und so die kalziumabhängige Phosphatase Calcineurin inhibiert. Konsekutiv wird die Transkription proinflammatorischer Zytokingene verhindert und die Synthese von inflammatorischen Zytokinen in T-Zellen blockiert. Tacrolimus hemmt speziell die Bildung zytotoxischer Lymphozyten, die in erster Linie für die Transplantatabstoßung verantwortlich sind. Es 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. Es handelt sich um eine neue galenische Formulierung eines bekannten Arzneimittels, das verglichen mit Tacrolimus-Kapseln eine ungefähr 20 % höhere Bioverfügbarkeit aufweist.

Klinische Studien

Zum Nachweis der Wirksamkeit wurden überwiegend publizierte Studienergebnisse zur Wirksamkeit von Tacrolimus bei Organtransplantationen vorgelegt. Tacrolimus-Granulat wurde u. a. in zwei Studien an Kindern nach Lebertransplantation untersucht. Eine Studie umfasste 28 Kinder (< 15 Jahre), die das Arzneimittel in einer offenen, nicht vergleichenden Studie bis zu ein Jahr lang erhielten. Primärer Endpunkt für die Wirksamkeit war die Anzahl der Patienten, bei denen es zur Organabstoßung kam. In der Studie trat bei 79 % der Patienten unter Tacrolimus (22 von 28) keine Organabstoßung auf. Die zweite offene, prospektive, randomisierte Studie umfasste 185 Kinder (< 16 Jahre), die entweder Tacrolimus-Granulat zusammen mit Kortikosteroiden oder eine Kombination von anderen Immunsuppressiva (Ciclosporin, Azathioprin und Kortikosteroide) ein Jahr lang erhielten. Primärer Endpunkt für die Wirksamkeit war die Anzahl der Patienten, bei denen es nicht zu einer Abstoßung des Transplantats kam. Außerdem wurde die Zahl der Organabstoßungen bei Patienten untersucht, die auf Kortikosteroide nicht ansprachen. Der Unterschied der Gesamtzahl der Abstoßungen des Transplantats für beide Arzneimittelkombinationen war nicht signifikant ($p = 0,102$). Die Kombination mit Tacrolimus zur Verhinderung von Organabstoßungen, die nicht mit Kortikosteroiden behandelt werden konnten, war wirksamer als die andere Kombination ($p < 0,001$).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Häufigste UAW von Modigraf® (beobachtet bei mehr als 1 von 10 Patienten) sind Diabetes, Hyperglykämie, Hyperkaliämie, Insomnie, Kopfschmerzen, Tremor, Hypertension, Diarrhö, Nausea, veränderte Leberenzym Spiegel, Nierenfunktionsstörungen. Zu beachten sind Wechselwirkungen mit anderen über CYP3A4 metabolisierten Arzneimitteln (z. B. Johanniskraut), die zu erhöhten Blutspiegeln von Tacrolimus führen können. Weitere Warnhinweise in der Fachinformation.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen



Modigraf® (Tacrolimus)	
Ethnische Zugehörigkeit	Im Vergleich zu Kaukasiern benötigen Patienten mit schwarzer Hautfarbe höhere Tacrolimus-Dosen.
Ältere Patienten	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Im Allgemeinen benötigen pädiatrische Patienten Dosen, die 1½–2 mal höher als Dosen für Erwachsene sind.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Aufgrund des nephrotoxischen Potentials wird jedoch eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion empfohlen.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Schwere Leberfunktionsstörungen: Zur Aufrechterhaltung von Talblutspiegeln im angestrebten Bereich kann eine Herabsetzung der Dosis erforderlich sein.
Anwendung bei Schwangeren	Untersuchungen am Menschen lassen erkennen, dass Tacrolimus die Plazentaschranke passiert. Resultate einer geringen Zahl von Untersuchungen liefern keinen Hinweis darauf, dass im Vergleich zu anderen Immunsuppressiva ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Ereignisse im Hinblick auf den Verlauf und das Ergebnis der Schwangerschaft besteht. Die Gabe von Tacrolimus kommt in Betracht, wenn keine sichere Alternative zur Verfügung steht und wenn das potentielle Risiko für den Fötus durch den wahrgenommenen Nutzen gerechtfertigt ist. Eine Überwachung des Neugeborenen auf eventuelle schädliche Wirkungen von Tacrolimus wird empfohlen. Risiko einer Frühgeburt und einer Hyperkaliämie des Neugeborenen.
Anwendung bei Stillenden	Tacrolimus wird in die Muttermilch ausgeschieden. Es sollte nicht gestillt werden. Eine Schädigung des Säuglings kann nicht ausgeschlossen werden.

Dosierung und Kosten

Modigraf® (Tacrolimus)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag ^{1,2,3}	Kosten pro Jahr [€] ^{4,5}
Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	bei Nierentransplantation:	
	Initialdosis, Erwachsene: 0,20–0,30 mg/kg p.o.	35.019,85–55.031,20
	Initialdosis, Kinder: 0,30 mg/kg p.o.	25.014,18
	bei Lebertransplantation:	
	Initialdosis, Erwachsene: 0,10–0,20 mg/kg p.o.	20.011,34–35.019,85
	Initialdosis, Kinder: 0,30 mg/kg p.o.	25.014,18
	bei Herztransplantation:	
	Initialdosis, Erwachsene ⁶ : 0,075 mg/kg p.o.	15.008,51
	Initialdosis, Kinder ⁷ : 0,10–0,30 mg/kg p.o.	10.005,67–25.014,18

Stand Lauertaxe: 15.02.2010

¹Dosierung gemäß Fachinformation; ²angegebene Dosierungen sind nur Richtlinien, Dosisreduktion normalerweise nach Transplantation; ³verteilt auf 2 gleiche Dosen morgens + abends; ⁴Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschl. Import (hier nur ein Präparat); gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; ⁵Kostenberechnung für eine 70 kg schwere erwachsene Person bzw. für ein 30 kg schweres Kind; ⁶späterer Therapiebeginn nach Antikörper-Induktion erlaubt; ⁷nach Antikörper-Induktion. Weitere Informationen s. Fachinformation.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis der Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichte (EPAR) [Modigraf®](#) vom 12.06.2009.