



– Wichtige Information an alle Ärzte –

**Potentielles Risiko für veränderte Blutspiegel bei Gabe von
Advagraf (Tacrolimus) 0,5 mg Hartkapseln, retardiert**

21.10.2011

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

Astellas möchte Sie darüber informieren, dass bei Gabe von Advagraf (Tacrolimus) 0,5 mg Hartkapseln, retardiert aufgrund einer bei bestimmten Chargen festgestellten Qualitätsminderung ein Risiko für veränderte Blutspiegel besteht. Alle anderen Dosierungen der Hartkapsel befinden sich innerhalb der Spezifikation.

Was bedeutet das?

- Dies bedeutet, dass bei den betroffenen Chargen eine erhöhte Freisetzungsrates gegenüber dem Normalwert auftreten kann, welche wiederum zu einer Erhöhung der maximalen Konzentration des Wirkstoffs im Blut führen kann.
- Verordner sollten bei der Kontrolle der Tacrolimus-Blutspiegel und der klinischen Verträglichkeitsbeurteilung von Patienten, bei denen möglicherweise das Medikament aus einer der betroffenen Chargen verwendet wurde, dieser Problematik Rechnung tragen. Besonderes Augenmerk sollte dabei auf Patienten (s.u.) liegen, bei denen die Tagesgesamtdosis bei der 0,5 mg Kapsel liegt.
- Die uns gegenwärtig vorliegenden Daten geben keinen Hinweis darauf, dass es zu einem erhöhten Auftreten unerwünschter Ereignisse kommen kann.
- Es wird umgehend eine Rückrufaktion der betroffenen Chargen bei Apotheken und Arzneimittelgroßhändlern eingeleitet. Ersatzchargen stehen zur Verfügung.

Weitere Informationen zur Sicherheit

Im Rahmen einer Stabilitätsstudie wurde bei einer Bulk-Charge Advagraf 0,5 mg Hartkapseln, retardiert festgestellt, dass das Ergebnis der *in vitro*-Freisetzung außerhalb der Spezifikation lag. Die durchschnittliche *in vitro*-Freisetzung nach 1,5 Stunden zeigte eine Menge von Tacrolimus, die über dem zulässigen Maximalwert für diesen Zeitpunkt lag. Der festgestellte Freisetzungswert belief sich auf durchschnittlich 70,0%, während der zulässige Wert bei 48-68% liegt. Der höchste im Rahmen der Stabilitätsstudie festgestellte Freisetzungswert lag bei 74,3%, der niedrigste bei 64,6%.

Astellas Pharma GmbH

Georg-Brauchle-Ring 64–66, 80992 München, Postfach 50 01 66, 80971 München
Telefon (0 89) 45 44 - 01, Telefax (0 89) 45 44 - 13 29, E-Mail: info@de.astellas.com, Internet: www.astellas.com/de

Deutsche Bank München
(BLZ 700 700 10) 460 004 500
S.W.I.F.T.-address: DEUTDEMM
IBAN DE95 7007 0010 0460 0045 00

Registergericht: München HRB 96767, USt-IdNr.: DE 129351926
Geschäftsführer: Wim Jacques Josephus Kockelkoren

Bei einer Erhöhung von Cmax könnten folgende typischen unerwünschten Ereignisse auftreten: Verminderung der Nierenfunktion, Störungen des Glukosestoffwechsels oder Tremor. Wie schon erwähnt, ist die Erhöhung der Exposition jedoch gering, so dass größere Erhöhungen von Cmax sehr unwahrscheinlich sind.

Am wahrscheinlichsten ist das Risiko für das Auftreten erhöhter Blutspiegel für Patienten mit einer dauerhaften Tagesgesamtdosis von 0,5 mg. Auch bei Patienten, die eine Begleitbehandlung mit anderen Medikamenten benötigen, die bekanntermaßen starke Inhibitoren des Tacrolimus-Stoffwechsels sind, wie beispielsweise Antimykotika (z.B. Fluconazol) und Proteasehemmer (z.B. Ritonavir), können erhöhte Blutspiegel auftreten.

Bei Patienten, die stabil auf eine Dosis eingestellt sind und bei denen Kontrolluntersuchungen nur in unregelmäßigen Zeitabständen erfolgen, kann es zu einem erhöhten Risiko kommen, weil ein Blutspiegelanstieg möglicherweise erst zu einem späteren Zeitpunkt erkannt wird.

Die betroffenen Chargen wurden im Zeitraum 14.04.2010 bis 21.07.2010 in Deutschland in Verkehr gebracht und können sich noch im Umlauf befinden. Diese Chargen können anhand der Chargennummer (0M6006T) identifiziert werden, welche auf der Packung angegeben sind.

Die betroffenen Chargen werden mit sofortiger Wirkung zurückgerufen. Der Rückruf erfolgt auf der Handelsstufe der Apotheken und Arzneimittelgroßhändler. Astellas hat parallel die Apotheker und Arzneimittelgroßhändler in Deutschland informiert.

Wenn Sie noch Packungen dieser Charge haben, isolieren Sie diese und senden Sie diese an Ihre Apotheke zurück.

Wenn Sie weitere Informationen benötigen, wenden Sie sich bitte an unsere Medizinische Abteilung unter der Telefonnummer **0800 1114544** oder per E-Mail an info@de.astellas.com

Aufforderung zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Bitte melden Sie unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Advagraf 0,5 mg Hartkapseln, retardiert/100 St. umgehend an:

ASTELLAS Pharma GmbH, Georg-Brauchle-Ring 64-66, 80992 München, FAX: 089 4544-1148
oder an das
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn,
Fax 0228 207 5207, oder elektronisch über das Internet www.bfarm.de - Pharmakovigilanz -
Formulare.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Bert van Leeuwen
EU QPPV



Dr. med. Martin Marhoefer
Medizinischer Direktor