EUROPÄISCHE
KOMMISSION

Brüssel, den 20.2.2025
C(2025) 1275 final

DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION

vom 20.2.2025

betreffend die Zulassungen für Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff „Tacrolimus (systemische Formulierungen)“ gemäß Artikel 107e der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates

(Text von Bedeutung für den EWR)

DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION

vom 20.2.2025

betreffend die Zulassungen für Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff „Tacrolimus (systemische Formulierungen)“ gemäß Artikel 107e der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates

(Text von Bedeutung für den EWR)

DIE EUROPÄISCHE KOMMISSION,

gestützt auf den Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union,

gestützt auf die Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel[1], insbesondere auf Artikel 34 Absatz 1 und Artikel 107g,

nach Stellungnahme der Europäischen Arzneimittel-Agentur, die am 12. Dezember 2024 vom Ausschuss für Humanarzneimittel abgegeben wurde,

in Erwägung nachstehender Gründe:

(1) Die von den Mitgliedstaaten zugelassenen Humanarzneimittel müssen den Anforderungen der Richtlinie 2001/83/EG genügen.

(2) Es wurden regelmäßige aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte für Arzneimittel mit demselben Wirkstoff vorgelegt. Die Berichte wurden vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz daraufhin bewertet, ob die betreffenden Zulassungen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten.

(3) Die wissenschaftliche Bewertung durch den Ausschuss für Humanarzneimittel, dessen Schlussfolgerungen in Anhang I dieses Beschlusses dargelegt sind, hat ergeben, dass ein Beschluss zur Änderung der Zulassungen für die betreffenden Arzneimittel erlassen werden sollte.

(4) Die in diesem Beschluss vorgesehenen Maßnahmen entsprechen der Stellungnahme des Ständigen Ausschusses für Humanarzneimittel -

HAT FOLGENDEN BESCHLUSS ERLASSEN:

Artikel 1

Die betroffenen Mitgliedstaaten ändern die nationalen Zulassungen für Arzneimittel mit dem Wirkstoff „Tacrolimus (systemische Formulierungen)“ auf der Grundlage der in Anhang I dargelegten wissenschaftlichen Schlussfolgerungen.

[1] ABl. L 311 vom 28.11.2001, S. 67.

Artikel 2

Die nationalen Zulassungen für Arzneimittel mit dem Wirkstoff „Tacrolimus (systemische Formulierungen)“ werden auf der Grundlage der Änderungen in der Fachinformation, der Etikettierung und der Packungsbeilage gemäß Anhang II geändert.

Artikel 3

Dieser Beschluss ist an die Mitgliedstaaten gerichtet.

Brüssel, den 20.2.2025

Für die Kommission

Sandra GALLINA
Generaldirektor

BEGLAUBIGTE AUSFERTIGUNG
Für die Generalsekretärin

Martine DEPREZ
Direktorin
Entscheidungsprozess & Kollegialität
EUROPÄISCHE KOMMISSION

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Tacrolimus (systemische Darreichungsformen) zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Angesichts der verfügbaren Daten zu Fällen von Kaposi-Sarkom aus klinischen Prüfungen, der Literatur und Spontanberichten, einschließlich Fällen mit engem zeitlichem Zusammenhang und einer Reihe an Fällen mit tödlichem Ausgang, und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen systemisch verfügbarem Tacrolimus und Kaposi-Sarkom zumindest für eine begründete Möglichkeit. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen zu Arzneimitteln, die systemisch verfügbares Tacrolimus enthalten, entsprechend geändert werden sollte.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Tacrolimus (systemische Darreichungsformen) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die Tacrolimus (systemische Darreichungsformen) enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- **Abschnitt 4.4**

Ein Warnhinweis sollte wie folgt geändert werden:

[…]

Lymphoproliferative Erkrankungen und Malignome
Es liegen Berichte über Patienten unter Tacrolimus-Therapie vor, die Epstein-Barr-Virus (EBV)-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen **und andere Malignome, einschließlich Hautkrebs und Kaposi-Sarkom,** entwickelt haben (siehe Abschnitt 4.8).

Eine Kombination mit gleichzeitig gegebenen Immunsuppressiva wie Antilymphozyten-Antikörpern (d. h. Basiliximab, Daclizumab) erhöht das Risiko von EBV-assoziierten lymphoproliferativen Erkrankungen. Es gibt Berichte über EBV-Viral Capsid Antigen (VCA)-negative Patienten, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung lymphoproliferativer Erkrankungen haben. Aus diesem Grunde sollte bei dieser Patientengruppe vor Beginn der Therapie mit [Arzneimittelname] 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.

Es liegen Berichte über Patienten unter Tacrolimus-Therapie vor, die ein Kaposi-Sarkom entwickelt haben, einschließlich Fällen mit aggressivem Krankheitsverlauf und mit tödlichem Ausgang. In einigen Fällen wurde eine Rückbildung des Kaposi-Sarkoms nach Reduktion der Intensität der Immunsuppression beobachtet.

Wie bei anderen 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.

Wie auch bei anderen immunsuppressiven Substanzen ist nicht bekannt, wie groß das Risiko des Auftretens eines sekundären Karzinoms ist ~~(siehe Abschnitt 4.8).~~

~~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.~~
.

- **Abschnitt 4.8**

Der Text sollte wie folgt geändert werden:

[…]

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-assoziierter lymphoproliferativer Erkrankungen**,** ~~und~~ Hauttumoren **und Kaposi-Sarkom** unter Behandlung mit Tacrolimus berichtet.

[…]

Packungsbeilage

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

[…]

Sprechen Sie unmittelbar mit Ihrem Arzt, wenn Sie eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen haben, oder vermuten, dass Sie eine der folgenden bedenklichen Nebenwirkungen haben könnten:

[…]

Schwerwiegende Nebenwirkungen – Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

[…]

- Als Folge der Immunsuppression wurde nach der Behandlung über gutartige und bösartige Tumore berichtet, **einschließlich bösartigem Hautkrebs und einer seltenen Krebsart, die zu Hautläsionen führen kann und als Kaposi-Sarkom bekannt ist. Zu den Symptomen zählen Veränderungen der Haut, wie neue oder veränderte Verfärbungen, Läsionen oder Knoten.**