

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tacni transplant 0,5 mg Hartkapseln
Tacni transplant 1 mg Hartkapseln
Tacni transplant 5 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Hartkapsel enthält 0,5 mg Tacrolimus.
Jede Hartkapsel enthält 1 mg Tacrolimus.
Jede Hartkapsel enthält 5 mg Tacrolimus.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

0,5 mg

Jede 0,5 mg Hartkapsel enthält 109,1 mg Lactose.

1 mg

Jede 1 mg Hartkapsel enthält 108,6 mg Lactose.

5 mg

Jede 5 mg Hartkapsel enthält 104,6 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

0,5 mg:

Elfenbeinfarbene Verschlusskappe und elfenbeinfarbene Hartkapseln mit weißem Pulver.

1 mg:

Weißer Verschlusskappe und weiße Hartkapseln mit weißem Pulver.

5 mg:

Rote Verschlusskappe und rote Hartkapseln mit weißem Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei Leber-, Nieren- oder Herztransplantatempfängern.

Behandlung der Transplantatabstoßung, die sich gegenüber anderen Immunsuppressiva als therapieresistent erweist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Tacni transplant erfordert eine sorgfältige Überwachung durch entsprechend qualifiziertes und ausgerüstetes Personal.

Nur Ärzte, die mit der immunsuppressiven Therapie und der Behandlung von Transplantationspatienten vertraut sind, sollten dieses Arzneimittel verordnen oder Änderungen in der immunsuppressiven Therapie vornehmen.

Eine unachtsame, versehentliche oder unbeaufsichtigte Umstellung zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit unmittelbarer oder retardierter Freisetzung ist gefährlich. Aufgrund klinisch relevanter Unterschiede der systemischen Exposition zu Tacrolimus kann dies zu Transplantatabstoßungen oder zu einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen, einschließlich Unter- oder Überimmunsuppression, führen. Patienten sollten stets die gleiche 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 Abschnitte 4.4 und 4.8). Nach einer Umstellung auf eine alternative Formulierung, müssen eine therapeutische Arzneimittelüberwachung und entsprechende Dosisanpassungen durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass die systemische Exposition zu Tacrolimus erhalten bleibt.

Allgemeines

Die weiter unten empfohlenen Initialdosen sind nur als Richtlinien gedacht.

Die Dosierung von Tacrolimus sollte in erster Linie auf der klinischen Beurteilung von Abstoßung und Verträglichkeit bei jedem Patienten und auf unterstützenden Blutspiegelbestimmungen im Einzelfall beruhen (vgl. nachstehend empfohlene, angestrebte Konzentrationen im Vollblut). Wenn klinische Anzeichen einer Transplantatabstoßung auftreten, ist eine Umstellung des immunsuppressiven Regimes in Betracht zu ziehen.

Tacrolimus kann intravenös oder oral verabreicht werden. In der Regel kann mit einer oralen Behandlung begonnen werden, wenn notwendig durch Verabreichung des Kapselinhalts in Wasser suspendiert und über eine transnasale Magensonde.

Tacrolimus wird normalerweise in Verbindung mit anderen Immunsuppressiva in der ersten postoperativen Phase verabreicht. Die Dosis von kann nach der gewählten immunsuppressiven Medikation variieren.

Dauer der Anwendung

Zur Unterdrückung der Transplantatabstoßung muss die Immunsuppression aufrechterhalten werden; folglich kann eine maximale Dauer der oralen Therapie nicht angegeben werden.

Dosierung

Dosierungsempfehlungen – Lebertransplantation

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Erwachsene

Die orale Behandlung mit Tacrolimus sollte mit einer Initialdosis von 0,10–0,20 mg/kg/Tag in zwei getrennten Dosen (z.B. morgens und abends) verabreicht werden. Die Einnahme der Kapseln sollte annähernd 12 Stunden nach Abschluss der Operation beginnen.

Falls jedoch der klinische Zustand des Patienten keine Einnahme der Kapseln erlaubt, muss eine intravenöse Therapie mit Tacrolimus in Form einer 24-Stunden-Dauerinfusion in Dosen von 0,01–0,05 mg/kg/Tag verabreicht werden.

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Kinder

Eine orale Initialdosis von 0,30 mg/kg/Tag sollte in zwei getrennten Dosen (z.B. morgens und abends) verabreicht werden. Falls jedoch der klinische Zustand des Patienten keine Einnahme der Kapseln erlaubt, muss eine intravenöse Dosis von Tacrolimus in Form einer 24-Stunden-Dauerinfusion in einer Initialdosis von 0,05 mg/kg/Tag gegeben werden.

Dosisanpassung nach der Transplantation bei Erwachsenen und Kindern

Die Dosen von Tacrolimus werden in der Phase nach der Transplantation normalerweise reduziert. In manchen Fällen können gleichzeitig verabreichte immunsuppressive Therapien abgesetzt werden, so dass der Patient Tacrolimus als Monotherapie erhält. Eine Verbesserung des Zustandes des Patienten in der Phase nach der Transplantation kann die Pharmakokinetik von Tacrolimus verändern und weitere Dosisanpassungen notwendig machen.

Behandlung der Transplantatabstoßung – Erwachsene und Kinder

Zur Behandlung von Abstoßungsreaktionen wurden bereits höhere Tacrolimus-Dosen, eine zusätzliche Corticosteroid-Therapie und kurzfristige Gaben monoklonaler/polyklonaler Antikörper eingesetzt. Bei Anzeichen einer Vergiftung (z.B. stark ausgeprägten Nebenwirkungen – siehe Abschnitt 4.8) muss die Tacrolimus-Dosis gegebenenfalls herabgesetzt werden.

Nach einer Umstellung auf Tacrolimus muss die Behandlung mit der für die primäre Immunsuppression empfohlenen oralen Initialdosis beginnen.

Der Abschnitt „Dosisanpassungen bei besonderen Patientengruppen“ enthält nähere Angaben zur Umstellung von Ciclosporin auf Tacni transplant.

Dosierungsempfehlungen – Nierentransplantation

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Erwachsene

Eine orale Initialdosis sollte mit 0,20–0,30 mg/kg/Tag verabreicht in zwei getrennten Dosen (z.B. morgens und abends) beginnen. Die Verabreichung sollte innerhalb von 24 Stunden nach Beendigung der Transplantation beginnen.

Falls der klinische Zustand des Patienten keine Einnahme der Kapseln erlaubt, muss eine intravenöse Therapie von 0,05–0,10 mg/kg/Tag Tacrolimus in Form einer 24-Stunden-Dauerinfusion verabreicht werden.

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Kinder

Als orale Initialdosis von 0,30 mg/kg/Tag ist in zwei getrennten Dosen (z.B. morgens und abends) zu verabreichen. Falls der klinische Zustand des Patienten keine Einnahme der Kapseln erlaubt, muss eine intravenöse Initialdosis von 0,075–0,100 mg/kg/Tag Tacrolimus in Form einer 24-Stunden-Dauerinfusion verabreicht werden.

Dosisanpassung nach der Transplantation bei Erwachsenen und Kindern

Die Dosen von Tacrolimus werden nach der Transplantation normalerweise reduziert. In manchen Fällen können gleichzeitig verabreichte immunsuppressive Arzneimittel abgesetzt werden, so dass der Patient Tacrolimus als Dualtherapie erhält. Eine Verbesserung des Zustandes des Patienten in der Phase nach der Transplantation kann die Pharmakokinetik von Tacrolimus verändern und weitere Dosisanpassungen notwendig machen.

Behandlung der Transplantatabstoßung – Erwachsene und Kinder

Zur Behandlung von Abstoßungsreaktionen wurden bereits höhere Tacrolimus-Dosen, eine zusätzliche Corticosteroid-Therapie und kurzfristige Gaben monoklonaler/polyklonaler Antikörper eingesetzt. Bei Anzeichen einer Vergiftung (z.B. stark ausgeprägten Nebenwirkungen – siehe Abschnitt 4.8) muss die Tacni transplant-Dosis gegebenenfalls herabgesetzt werden.

Nach einer Umstellung auf Tacrolimus muss die Behandlung mit der für die primäre Immunsuppression empfohlenen oralen Initialdosis beginnen.

Der Abschnitt „Dosisanpassungen bei besonderen Patientengruppen“ enthält nähere Angaben zur Umstellung von Ciclosporin auf Tacni transplant.

Dosierungsempfehlungen – Herztransplantation

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Erwachsene

Tacrolimus kann in Verbindung mit Antikörperinduktion (ermöglicht einen späteren Beginn der Behandlung mit Tacrolimus) oder alternativ bei klinisch stabilen Patienten ohne Antikörperinduktion verwendet werden.

Nach Antikörperinduktion ist die orale Therapie mit einer Dosis von 0,075 mg/kg/Tag verabreicht in zwei getrennten Dosen (z.B. morgens und abends) einzuleiten. Die Verabreichung sollte innerhalb von 5 Tagen nach Beendigung der Transplantation beginnen, wenn sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat. Falls der klinische Zustand des Patienten keine Einnahme der Kapseln erlaubt, muss eine intravenöse Therapie von 0,01–0,02 mg/kg/Tag Tacrolimus in Form einer 24-Stunden-Dauerinfusion eingeleitet werden.

Eine alternative Strategie wurde publiziert, nach der Tacrolimus innerhalb von 12 Stunden nach Transplantation verabreicht wurde. Dieser Ansatz kam nur bei Patienten ohne Organversagen (z.B. eingeschränkter Nierenfunktion) zur Anwendung. In solchen Fällen wurde eine orale Anfangsdosis von 2 bis 4 mg/Tag in Verbindung mit Mycophenolatmofetil und Corticosteroiden oder mit Sirolimus und Corticosteroiden angewendet.

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Kinder

Bei Herztransplantationen im Kindesalter wurde Tacrolimus mit und ohne Antikörperinduktion eingesetzt. Bei Patienten ohne Antikörperinduktion, bei denen Tacrolimus intravenös eingeleitet wird, beträgt die empfohlene Initialdosis 0,03–0,05 mg/kg/Tag als 24-Stunden-Dauerinfusion, damit Vollblutkonzentrationen von Tacrolimus von 15–25 ng/ml erreicht werden. Die Patienten sollten auf die orale Therapie umgestellt werden, sobald die klinischen Umstände dies erlauben. Die erste Dosis der oralen Therapie sollte 8 bis 12 Stunden nach dem Absetzen der intravenösen Therapie mit 0,30 mg/kg/Tag beginnen.

Im Anschluss an eine Antikörperinduktion und bei oraler Anfangsbehandlung mit Tacrolimus beträgt die empfohlene Anfangsdosis 0,10–0,30 mg/kg/Tag verabreicht in zwei getrennten Dosen (z.B. morgens und abends).

Dosisanpassung nach der Transplantation bei Erwachsenen und Kindern

Die Dosierung von Tacrolimus wird in der Phase nach der Transplantation normalerweise reduziert. Eine Verbesserung des Zustandes des Patienten in der Phase nach der Transplantation kann die Pharmakokinetik von Tacrolimus verändern und weitere Dosisanpassungen notwendig machen.

Behandlung der Transplantatabstoßung – Erwachsene und Kinder

Zur Behandlung von Abstoßungsreaktionen wurden bereits höhere Tacrolimus-Dosen, eine zusätzliche Corticosteroid-Therapie und kurzfristige Gaben monoklonaler/polyklonaler Antikörper eingesetzt.

Bei erwachsenen Patienten, die auf Tacrolimus umgestellt wurden, ist eine orale Initialdosis von 0,15 mg/kg/Tag in zwei getrennten Gaben (z.B. morgens und abends) zu verabreichen.

Bei Kindern, die auf Tacrolimus umgestellt wurden, ist eine orale Initialdosis von 0,20–0,30 mg/kg/Tag in zwei getrennten Gaben (z.B. morgens und abends) zu verabreichen.

Der Abschnitt „Dosisanpassungen bei besonderen Patientengruppen“ enthält nähere Angaben zur Umstellung von Ciclosporin auf Tacni transplant.

Dosierungsempfehlungen – Behandlung der Transplantatabstoßung, andere Organe

Die Dosierungsempfehlungen für Lungen-, Pankreas- und Darmtransplantationen beruhen auf einer begrenzten Zahl von Ergebnissen prospektiver klinischer Untersuchungen. Bei lungentransplantierten Patienten wurde Tacrolimus bei einer oralen Initialdosis von 0,10–0,15 mg/kg/Tag angewendet. Bei Patienten nach Pankreastransplantationen wurde Tacrolimus bei einer oralen Initialdosis von 0,2 mg/kg/Tag angewendet. Nach Darmtransplantationen wurde Tacrolimus bei einer oralen Initialdosis von 0,3 mg/kg/Tag angewendet.

Dosisanpassungen bei speziellen Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Zur Aufrechterhaltung von Blut-Talspiegeln im angestrebten Bereich kann bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung eine Herabsetzung der Dosis erforderlich sein.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Da die Pharmakokinetik von Tacrolimus durch die Nierenfunktion unbeeinflusst ist, kann davon ausgegangen werden, dass keine Dosisanpassung erforderlich ist. Aufgrund des nephrotoxischen Potentials von Tacrolimus wird jedoch eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion (einschließlich einer regelmäßigen Bestimmung der Serum-Creatininkonzentrationen, einer Berechnung der Creatinin-Clearance und einer Überwachung des Harnvolumens) empfohlen.

Pädiatrische Population

In der Regel sind bei Kindern 1 ½- bis 2-fach höhere Dose erforderlich, um ähnliche Blutspiegel zu erreichen.

Ältere Patienten

Derzeit sind keine Nachweise verfügbar, die anzeigen, dass die Dosierung bei älteren Patienten angepasst werden sollte.

Umstellung von Ciclosporin

Bei der Umstellung von Patienten von einer Ciclosporin-basierten Therapie auf eine Tacrolimus-basierte Therapie ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Eine Therapie mit Tacrolimus darf erst nach Prüfung der Ciclosporin-Blutspiegel und der klinischen Situation des Patienten eingeleitet werden. Die Dosisgabe muss bei Vorliegen von erhöhten Ciclosporin-Blutspiegeln aufgeschoben werden. In der Praxis wurde die Behandlung mit Tacrolimus 12–24 Stunden nach dem Absetzen von Ciclosporin begonnen. Wegen einer möglichen Beeinträchtigung der Ciclosporin-Clearance sollte die Überwachung der Ciclosporinspiegel im Blut nach der Umstellung auf Tacrolimus fortgesetzt werden.

Empfehlungen zu den angestrebten Talspiegeln im Vollblut

Die Dosierung sollte in erster Linie auf der klinischen Beurteilung von Abstoßung und Verträglichkeit jedes einzelnen Patienten beruhen.

Als Hilfsmittel für die Optimierung der Dosis sind zur Bestimmung der Tacrolimuskonzentrationen im Vollblut sind mehrere Immunoassays wie der halbautomatische Mikropartikel-Enzym-Immunoassay (MEIA) verfügbar. Vergleiche von Konzentrationen aus der publizierten Literatur mit Einzelwerten der klinischen Praxis sollten mit Sorgfalt und Kenntnis der Assay-Methoden herangezogen werden. In der derzeitigen klinischen Praxis werden Vollblutkonzentrationen mit Immunoassay-Methoden überwacht.

In der Phase nach der Transplantation sind die Talspiegel von Tacrolimus zu überwachen. Bei oraler Dosisgabe soll die Bestimmung der Talspiegel 12 Stunden nach Verabreichung des Präparates, unmittelbar vor der nächsten Gabe, erfolgen. Die Häufigkeit der Überwachung der Blutspiegel richtet sich nach den klinischen Umständen. Da Tacni transplantiertes Arzneimittel mit einer niedrigen Clearance ist, können Veränderungen der Blutspiegel erst mehrere Tage nach den Anpassungen an das Dosisregime in Erscheinung treten. Die Blut-Talspiegel sind in der ersten Zeit nach der Transplantation etwa zweimal wöchentlich zu kontrollieren, und dann regelmäßig während der Erhaltungstherapie. Die Blut-Talspiegel von Tacrolimus sind auch nach Dosisanpassungen, Veränderungen der immunsuppressiven Medikation oder nach gleichzeitiger Verabreichung von Substanzen, die die Vollblutkonzentration von Tacrolimus verändern können, zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Analyse klinischer Studien lässt darauf schließen, dass die Mehrheit der Patienten erfolgreich behandelt werden kann, wenn die Blut-Talspiegel unter 20 ng/ml gehalten werden. Bei der

Beurteilung von Vollblutspiegeln ist es notwendig, die klinische Situation des Patienten zu berücksichtigen.

In der klinischen Praxis liegen die Blut-Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut in der ersten Zeit nach Lebertransplantationen gewöhnlich im Bereich von 5–20 ng/ml und bei Nieren- und Herztransplantierten Patienten bei 10–20 ng/ml. Danach waren während der Erhaltungstherapie von Leber-, Nieren- und Herztransplantatempfängern die Konzentrationen im Bereich von 5–15 ng/ml.

Art der Anwendung

Es wird empfohlen, die orale Tagesdosis in zwei geteilten Dosen zu verabreichen (z.B. morgens und abends). Die Kapseln müssen sofort nach der Entnahme aus der Blisterpackung eingenommen werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, das Trockenmittel nicht zu schlucken. Die Kapseln sollten mit Flüssigkeit (vorzugsweise Wasser) geschluckt werden.

Um eine maximale Resorption zu erreichen sind die Kapseln auf nüchternen Magen oder mindestens 1 Stunde vor oder 2–3 Stunden nach einer Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Macrolid-Antibiotika oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anwendungsfehler, einschließlich unachtsamer, unbeabsichtigter oder unbeaufsichtigter Umstellung zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit unmittelbarer oder retardierter Freisetzung, wurden beobachtet. Das hat zu ernstesten Nebenwirkungen, einschließlich Transplantatabstoßungen oder anderer Nebenwirkungen, welche in Folge von Tacrolimus Unter- oder Überexposition auftreten können, geführt. Patienten sollten stets die gleiche Tacrolimus-Formulierung und das entsprechende tägliche Dosierungsregime beibehalten; Umstellungen der Formulierung oder des Regimes sollten nur unter der genauen Aufsicht eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners vorgenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

In der ersten Phase nach der Transplantation sind folgende Parameter routinemäßig zu überwachen: Blutdruck, EKG, neurologischer Status, Sehvermögen, Blutzuckerspiegel (Nüchternwerte), Elektrolyte (insbesondere Kalium), Leber- und Nierenfunktion, hämatologische Parameter, Blutgerinnung und Plasmaproteine. Bei klinisch bedeutsamen Veränderungen ist eine Anpassung der immunsuppressiven Medikation zu erwägen.

Substanzen mit Wechselwirkungspotenzial

Aufgrund des Potenzials für Arzneimittelwechselwirkungen, die zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Abstoßung oder Toxizität führen können, sollten Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 nur nach Rücksprache mit einem in der Transplantation erfahrenen Mediziner zusammen mit Tacrolimus angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

CYP3A4 Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren kann die Tacrolimus-Blutspiegel erhöhen, was zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Nephrotoxizität, Neurotoxizität und QT-Verlängerung führen kann. Es wird empfohlen, die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (wie Ritonavir, Cobicistat, Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin, Clarithromycin oder Josamycin) mit Tacrolimus zu vermeiden. Wenn dies unvermeidbar ist, sollten die Tacrolimus-Blutspiegel, beginnend innerhalb der ersten Tage der gleichzeitigen Anwendung, unter der Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners häufig überwacht werden und die Tacrolimus-Dosis gegebenenfalls angepasst werden, um die entsprechende Tacrolimus-Exposition

aufrechtzuerhalten. Die Nierenfunktion, das EKG einschließlich des QT-Intervalls sowie der klinische Zustand des Patienten sollten ebenfalls engmaschig überwacht werden.

Dosisanpassungen müssen auf der individuellen Situation des einzelnen Patienten basieren. Es kann sein, dass bereits zu Beginn der Behandlung eine sofortige Dosisreduktion erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.5).

Auch das Absetzen von CYP3A4-Inhibitoren kann die Metabolisierungsrate von Tacrolimus beeinflussen, was zu subtherapeutischen Tacrolimus-Blutspiegeln führen kann und daher eine engmaschige Überwachung und die Kontrolle durch einen in der Transplantation erfahrenen Mediziner erfordert.

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren kann zur Reduktion der Tacrolimus-Blutspiegel führen, wodurch das Risiko einer Transplantatabstoßung steigen kann. Es wird empfohlen, die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren (wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin) mit Tacrolimus zu vermeiden. Wenn dies unvermeidbar ist, sollten die Tacrolimus-Blutspiegel, beginnend innerhalb der ersten Tage der gleichzeitigen Anwendung, unter der Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners häufig überwacht werden und die Tacrolimus-Dosis gegebenenfalls angepasst werden, um die entsprechende Tacrolimus-Exposition aufrechtzuerhalten. Auch die Transplantatfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Auch das Absetzen von CYP3A4-Induktoren kann die Metabolisierungsrate von Tacrolimus beeinflussen, was zu suprathérapeutischen Tacrolimus-Blutspiegeln führen kann und daher eine engmaschige Überwachung und die Kontrolle durch einen in der Transplantation erfahrenen Mediziner erfordert.

P-Glykoprotein

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Tacrolimus mit Arzneimitteln, die P-Glykoprotein hemmen, ist Vorsicht geboten, da ein Anstieg der Tacrolimus-Spiegel auftreten kann. Die Tacrolimus-Vollblutspiegel und der klinische Zustand des Patienten sollten genau überwacht werden. Eine Anpassung der Tacrolimus-Dosis kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

Pflanzliche Präparate

Wegen möglicher Wechselwirkungen, die zu einer Herabsetzung der Tacrolimusspiegel im Blut und einer Abschwächung der klinischen Wirkung von Tacrolimus führen können, oder auch zu einem Anstieg der Tacrolimusspiegel im Blut und einer möglichen Intoxikation mit Tacrolimus führen können, ist die Einnahme pflanzlicher Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, oder anderer Pflanzenheilmittel während einer Behandlung mit Tacrolimus zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Wechselwirkungen

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 und 4.5)

Eine hohe Kaliumaufnahme oder kaliumsparende Diuretika sollten vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bestimmte Kombinationen von Tacrolimus mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen neurotoxische Effekte haben, könnten das Risiko des Auftretens dieser Effekte erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

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.

Nephrotoxizität

Tacrolimus kann bei Patienten nach Transplantation zu einer Einschränkung der Nierenfunktion führen. Eine akute Nierenfunktionsstörung kann ohne aktives Eingreifen zu einer chronischen Nierenfunktionsstörung führen. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten engmaschig überwacht werden, weil die Tacrolimus-Dosis möglicherweise reduziert werden muss. Das Risiko für eine Nephrotoxizität kann steigen, wenn Tacrolimus gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die mit Nephrotoxizität assoziiert sind (siehe Abschnitt 4.5). Eine gleichzeitige Behandlung mit Tacrolimus und Arzneimitteln mit bekannten nephrotoxischen Effekten sollte vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung unvermeidbar ist, sollten die Tacrolimus-Talspiegel im Blut und die Nierenfunktion engmaschig überwacht und eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden, wenn eine Nephrotoxizität auftritt.

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.

Herzerkrankungen

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 Tacrolimustalspiegel im Vollblut 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, besonders kleinere Kinder und Patienten unter einer massiven Immunsuppression z. B. mittels Echokardiogramm oder EKG vor und nach der Transplantation zu überwachen (z. B. nach 3 Monaten und nach 9 - 12 Monaten). Bei auffälligen Befunden kommt eine Herabsetzung der Tacrolimus-Dosis oder eine Umstellung auf ein anderes Immunsuppressivum in Betracht. 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).

Lymphoproliferative Erkrankungen und Malignome

Es wurde berichtet, dass mit Tacrolimus behandelte Patienten Epstein-Barr-Virus (EBV) assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen und andere Malignome, einschließlich Hautkrebs und Kaposi-Sarkom, entwickelt haben (siehe Abschnitt 4.8). Auf Tacrolimus umgestellte Patienten sollten nicht gleichzeitig Antilymphozyten erhalten. Es wurde berichtet, dass sehr kleine (< 2 Jahre alte), EBV-VCA-negative Kinder ein erhöhtes Risiko der Entwicklung von lymphoproliferativen Erkrankungen aufweisen. Diese Patientengruppe sollte daher vor Aufnahme einer Behandlung mit Tacrolimus einer EBV-VCA-Serologie unterzogen werden. Während der Behandlung empfiehlt sich eine sorgfältige Überwachung mit EBV-PCR. Die EBV-PCR-Werte können monatelang positiv sein, sind jedoch alleine noch kein Hinweis auf eine lymphoproliferative Erkrankung oder ein Lymphom.

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 bei anderen immunsuppressiven Substanzen ist nicht bekannt, wie groß das Risiko des Auftretens eines sekundären Karzinoms ist.

Posteriores Reversibles 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 von Blutdruck und Krampfanfällen und ein sofortiges Absetzen der systemischen Tacrolimus-Behandlung angeraten. Die meisten Patienten erholen sich vollständig, nachdem geeignete Maßnahmen ergriffen wurden.

Augenerkrankungen

Bei Patienten unter einer Tacrolimus-Therapie wurde von Augenerkrankungen berichtet, die manchmal zu Sehverlust führten. In einigen Fällen wurde nach Umstellung auf eine alternative immunsuppressive Therapie von einem Abklingen dieser Symptome berichtet. Die Patienten sollten angewiesen werden, Veränderungen von Sehschärfe oder Farbsehen, verschwommenes Sehen oder Gesichtsfeldausfälle zu melden. In solchen Fällen wird eine sofortige Untersuchung und gegebenenfalls die Überweisung an einen Ophthalmologen empfohlen.

Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen

Patienten unter Immunsuppressionstherapie, einschließlich Therapie mit Tacrolimus, haben ein erhöhtes Risiko für Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen (mit Bakterien, Pilzen, Viren und anderen Einzellern) wie z.B. CMV-Infektion, BK-Virus-assoziierte Nephropathie und JC-Virus-assoziierte progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML). Zudem haben die Patienten ein erhöhtes Risiko für Hepatitisinfektionen (z. B. Reaktivierung und Neuinfektion mit Hepatitis B und C sowie Infektion mit Hepatitis E, die chronisch werden können). Diese Infektionen sind oftmals mit einer hohen Gesamt-Immunsuppression verbunden und können zu ernsthaften oder lebensbedrohlichen Situationen führen einschließlich Transplantatabstoßung, die Ärzte in der Differentialdiagnose bei Immunsuppressiva bei Patienten mit sich verschlechternder Leber- oder Nierenfunktion oder mit neurologischen Symptomen bedenken müssen. Prävention und Behandlung sollten mit den entsprechenden klinischen Leitlinien in Einklang stehen.

Thrombotische Mikroangiopathie (TMA) (einschließlich hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) und thrombotische thrombozytopenische Purpura (TTP))

Bei Patienten mit hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie, Fatigue, fluktuierenden neurologischen Symptomen, Nierenfunktionsstörung und Fieber sollte die Diagnose einer TMA einschließlich thrombotische thrombozytopenische Purpura (TTP) und hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS), die in manchen Fällen zu Nierenversagen oder tödlichem Ausgang führen kann, in Betracht gezogen werden. Wird eine TMA diagnostiziert, ist eine sofortige Behandlung erforderlich, zudem sollte der Abbruch der Tacrolimus-Behandlung nach Ermessen des behandelnden Arztes in Erwägung gezogen werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von Tacrolimus mit einem mammalian target of rapamycin (mTOR)-Inhibitor (z. B. Sirolimus, Everolimus) kann das Risiko einer thrombotischen Mikroangiopathie (einschließlich hämolytisch-urämisches Syndrom und thrombotische thrombozytopenische Purpura) erhöhen.

Pure Red Cell Aplasia

Fälle von isolierter aplastischer Anämie (PRCA) wurden bei Patienten, die mit Tacrolimus behandelt wurden, berichtet. Alle Patienten berichteten über Risikofaktoren für PRCA, wie eine Parvovirus B19-Infektion, eine Grunderkrankung oder eine Begleitmedikation in Verbindung mit PCRA.

Sonstige Bestandteile

- *Lactose*

Patienten mit seltenen hereditären Problemen wie Galactose-Intoleranz, völligem-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

- *Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Hartkapsel, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Metabolische Wechselwirkungen

Systemisch verfügbares Tacrolimus wird durch CYP3A4 in der Leber metabolisiert. Es gibt auch Nachweise einer gastrointestinalen Verstoffwechslung durch CYP3A4 in der Darmwand. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln oder pflanzlichen Heilmitteln, die als Hemmer oder Induktoren von CYP3A4 bekannt sind, kann den Stoffwechsel von Tacrolimus beeinflussen und dabei die Blutwerte von Tacrolimus erhöhen oder senken. Auch das Absetzen solcher Arzneimittel oder pflanzlicher Heilmittel kann die Metabolisierungsrate von Tacrolimus und damit die Tacrolimus-Blutspiegel beeinflussen.

Studien zur Pharmakokinetik haben gezeigt, dass der Anstieg der Tacrolimus-Blutspiegel bei gleichzeitiger Verabreichung mit CYP3A4-Inhibitoren hauptsächlich auf die Erhöhung der oralen Bioverfügbarkeit von Tacrolimus aufgrund der Hemmung des gastrointestinalen Metabolismus zurückzuführen ist. Die Wirkung auf die hepatische Clearance ist weniger ausgeprägt.

Es ist daher dringend empfohlen, die Tacrolimus-Blutspiegel unter Aufsicht eines Transplantationsspezialisten engmaschig zu überwachen sowie die Transplantatfunktion, die QT-Verlängerung (mit EKG), die Nierenfunktion und andere Nebenwirkungen, einschließlich Neurotoxizität, zu kontrollieren, wenn Substanzen, die den CYP3A4-Stoffwechsel verändern können, gleichzeitig angewendet werden, und die Tacrolimus-Dosis gegebenenfalls anzupassen oder zu unterbrechen, um eine ähnliche Tacrolimus-Exposition aufrechtzuerhalten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). In ähnlicher Weise sollten Patienten engmaschig überwacht werden, wenn sie Tacrolimus gleichzeitig mit mehreren Substanzen anwenden, die CYP3A4 beeinflussen, da die Auswirkungen auf die Tacrolimus-Exposition verstärkt werden oder sich gegenseitig aufheben können.

Arzneimittel mit Wirkungen auf Tacrolimus, sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Die gegebenen Beispiele für Arzneimittelwechselwirkungen sind nicht als inklusiv oder vollständig anzusehen. Konsultieren Sie die Fachinformation von jedem Arzneimittel, das gleichzeitig mit Tacrolimus angewendet wird, um Informationen bezüglich Verstoffwechslung, Wechselwirkungen, möglichen Risiken und besonderen Maßnahmen bei gleichzeitiger Gabe zu erhalten.

Arzneimittel mit Wirkungen auf Tacrolimus

Arzneimittel-/Substanzklasse oder Name	Arzneimittelwechselwirkung	Empfehlungen hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung
Grapefruit oder Grapefruitsaft	Kann die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut erhöhen und das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen steigern (z. B.	Grapefruit oder Grapefruitsaft vermeiden

Arzneimittel-/Substanzklasse oder Name	Arzneimittelwechselwirkung	Empfehlungen hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung
	Neurotoxizität, QT-Verlängerung) [siehe Abschnitt 4.4].	
Ciclosporin	Kann die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut erhöhen. Zusätzlich können synergistische/additive nephrotoxische Effekte auftreten.	Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin und Tacrolimus sollte vermieden werden [siehe Abschnitt 4.4].
Arzneimittel, die bekanntermaßen nephrotoxische oder neurotoxische Effekte haben: Aminoglykoside, Gyrasehemmer, Vancomycin, Sulfamethoxazol + Trimethoprim, NSARs, Ganciclovir, Aciclovir, Amphotericin B, Ibuprofen, Cidofovir, Foscarnet	Können die nephrotoxischen oder neurotoxischen Effekte von Tacrolimus verstärken.	Eine gleichzeitige Behandlung mit Tacrolimus und Arzneimitteln mit bekannten nephrotoxischen Effekten sollte vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung unvermeidbar ist, die Nierenfunktion und andere Nebenwirkungen überwachen und die Tacrolimus-Dosis bei Bedarf anpassen.
Starke CYP3A4-Inhibitoren: Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol), die Makrolid-Antibiotika (z. B. Telithromycin, Troleandomycin, Clarithromycin, Josamycin), HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir, Nelfinavir, Saquinavir), HCV-Proteaseinhibitoren (z. B. Telaprevir, Boceprevir und die Kombination aus Ombitasvir und Paritaprevir mit Ritonavir bei Anwendung mit oder ohne Dasabuvir), Nefazodon, der pharmakokinetische Verstärker Cobicistat und die Kinaseinhibitoren Idelalisib, Ceritinib. Starke Wechselwirkungen wurden auch mit dem Makrolid-Antibiotikum Erythromycin beobachtet.	Können die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut erhöhen und das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen (z. B. Nephrotoxizität, Neurotoxizität, QT-Verlängerung) steigern, was eine engmaschige Überwachung erfordert [siehe Abschnitt 4.4]. Rasche und steile Anstiege der Tacrolimus-Spiegel können bereits innerhalb 1–3 Tage nach der gleichzeitigen Anwendung trotz einer sofortigen Reduktion der Tacrolimus-Dosis auftreten. Die Tacrolimus-Gesamtexposition kann um das > 5-Fache ansteigen. Wenn Ritonavir-Kombinationen gleichzeitig verabreicht werden, kann die Tacrolimus-Exposition um das > 50-Fache ansteigen. Bei fast allen Patienten kann eine Reduktion der Tacrolimus-Dosis erforderlich sein, und eine vorübergehende Unterbrechung der Tacrolimus-Gabe kann ebenfalls notwendig werden. Die Wirkung auf die Blutkonzentrationen von Tacrolimus kann mehrere Tage	Es wird empfohlen, eine gleichzeitige Anwendung zu vermeiden. Wenn die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A4-Inhibitors unvermeidbar ist, ziehen Sie in Erwägung, die Tacrolimus-Dosis an dem Tag auszulassen, an dem die Anwendung des starken CYP3A4-Inhibitors begonnen wird. Die Anwendung von Tacrolimus ist am darauffolgenden Tag mit einer reduzierten Dosis basierend auf den Konzentrationen von Tacrolimus im Blut wieder aufzunehmen. Änderungen sowohl der Tacrolimus-Dosierung und/oder der Dosierungshäufigkeit sollten individuell bestimmt und nach Bedarf angepasst werden, basierend auf den Talspiegeln von Tacrolimus. Diese Talspiegel sollten zu Beginn der CYP3A4-Inhibitor-Behandlung beurteilt, während der gesamten Behandlung häufig

Arzneimittel-/Substanzklasse oder Name	Arzneimittelwechselwirkung	Empfehlungen hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung
	nach Beendigung der gleichzeitigen Gabe anhalten.	(beginnend innerhalb der ersten Tage) überwacht und zum Abschluss sowie nach Abschluss dieser Behandlung erneut bewertet werden. Nach Abschluss der Behandlung sollte die geeignete Dosierung und Dosierungshäufigkeit von Tacrolimus anhand der Konzentrationen von Tacrolimus im Blut bestimmt werden. Die Nierenfunktion, QT-Verlängerung im EKG und andere Nebenwirkungen engmaschig überwachen.
Moderate oder schwache CYP3A4-Inhibitoren: Antimykotika (z. B. Fluconazol, Isavuconazol, Clotrimazol, Miconazol), die Makrolid-Antibiotika (z. B. Azithromycin), Calciumkanalblocker (z. B. Nifedipin, Nicardipin, Diltiazem, Verapamil), Amiodaron, Danazol, Ethinylestradiol, Lansoprazol, Omeprazol, die gegen das HCV eingesetzten antiviralen Mittel Elbasvir/Grazoprevir und Glecaprevir/Pibrentasvir, das gegen das CMV eingesetzte antivirale Mittel Letemovir, die Tyrosinkinaseinhibitoren Nilotinib, Crizotinib und Imatinib sowie pflanzliche Heilmittel (der traditionellen chinesischen Medizin) mit Auszügen aus <i>Schisandra sphenanthera</i>	Können die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut erhöhen und das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen (z. B. Neurotoxizität, QT-Verlängerung) steigern [siehe Abschnitt 4.4]. Es kann zu einem raschen Anstieg des Tacrolimus-Spiegels kommen.	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut häufig, beginnend innerhalb der ersten Tage der gleichzeitigen Anwendung überwachen. Tacrolimus-Dosis bei Bedarf reduzieren [siehe Abschnitt 4.2]. Die Nierenfunktion, QT-Verlängerung im EKG und andere Nebenwirkungen engmaschig überwachen.
Die folgenden Substanzen haben sich <i>in vitro</i> als potenzielle Inhibitoren des Stoffwechsels von Tacrolimus erwiesen: Bromocriptin, Cortison, Dapson, Ergotamin, Gestoden, Lidocain, Mephentoin, Midazolam, Nilvadipin, Norethisteron, Chinidin, Tamoxifen.	Können die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut erhöhen und das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen (z. B. Neurotoxizität, QT-Verlängerung) steigern [siehe Abschnitt 4.4].	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis reduzieren [siehe Abschnitt 4.2]. Die Nierenfunktion, QT-Verlängerung im EKG und andere Nebenwirkungen engmaschig überwachen.

Arzneimittel-/Substanzklasse oder Name	Arzneimittelwechselwirkung	Empfehlungen hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung
Starke CYP3A4-Induktoren: Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Apalutamid, Enzalutamid, Mitotan oder Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Können die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut verringern und das Abstoßungsrisiko steigern [siehe Abschnitt 4.4]. Die maximale Wirkung auf die Blutkonzentrationen von Tacrolimus kann 1–2 Wochen nach der gleichzeitigen Gabe erfolgen. Die Wirkung kann 1–2 Wochen nach Beendigung der Behandlung anhalten.	Es wird empfohlen, eine gleichzeitige Anwendung zu vermeiden. Wenn dies unvermeidbar ist, kann bei den Patienten eine Erhöhung der Tacrolimus-Dosis erforderlich sein. Änderungen der Tacrolimus-Dosierung sollten individuell bestimmt und nach Bedarf angepasst werden, basierend auf den Talspiegeln von Tacrolimus. Diese Talspiegel sollten zu Beginn der CYP3A4-Induktor-Behandlung beurteilt, während der gesamten Behandlung häufig (beginnend innerhalb der ersten Tage) überwacht und zum Abschluss sowie nach Abschluss dieser Behandlung erneut bewertet werden. Nach Abschluss der CYP3A4-Induktor-Behandlung muss die Tacrolimus-Dosierung gegebenenfalls schrittweise angepasst werden. Die Transplantatfunktion engmaschig überwachen.
Moderate CYP3A4-Induktoren: Metamizol, Phenobarbital, Isoniazid, Rifabutin, Efavirenz, Etravirin, Nevirapin; schwache CYP3A4-Induktoren: Flucloxacillin	Können die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut verringern und das Abstoßungsrisiko steigern [siehe Abschnitt 4.4].	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis erhöhen [siehe Abschnitt 4.2]. Die Transplantatfunktion engmaschig überwachen.
Caspofungin	Kann die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut verringern und das Abstoßungsrisiko steigern. Der Wechselwirkungsmechanismus ist nicht bestätigt.	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis erhöhen [siehe Abschnitt 4.2]. Die Transplantatfunktion engmaschig überwachen.
Cannabidiol (P-Glykoprotein Inhibitoren)	Es gibt Berichte über erhöhte Tacrolimus-Blutspiegel bei gleichzeitiger Einnahme von Tacrolimus und Cannabidiol. Dies kann auf eine Hemmung des intestinalen P-Glykoproteins zurückzuführen sein, was zu	Die gleichzeitige Verabreichung von Tacrolimus und Cannabidiol sollte mit Vorsicht und unter genauer Überwachung der Nebenwirkungen erfolgen. Überwachen Sie die Tacrolimus-

Arzneimittel-/Substanzklasse oder Name	Arzneimittelwechselwirkung	Empfehlungen hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung
	einer erhöhten Bioverfügbarkeit von Tacrolimus führt.	Trogkonzentrationen im Vollblut und passen Sie die Tacrolimus-Dosis bei Bedarf an (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
Arzneimittel, die bekanntermaßen eine hohe Affinität zu Plasmaproteinen aufweisen, z. B. NSARs, orale Antikoagulanzen, orale Antidiabetika	Tacrolimus wird in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden. Mögliche Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen, die eine hohe Affinität zu Plasmaproteinen aufweisen, sollten berücksichtigt werden.	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis anpassen [siehe Abschnitt 4.2].
Prokinetika: Metoclopramid, Cimetidin und Magnesium-Aluminium-Hydroxid	Können die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut erhöhen und das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen (z. B. Neurotoxizität, QT-Verlängerung) steigern.	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis reduzieren [siehe Abschnitt 4.2]. Die Nierenfunktion, QTVerlängerung im EKG und andere Nebenwirkungen engmaschig überwachen.
Kortikosteroid-Erhaltungsdosen	Können die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut verringern und das Abstoßungsrisiko steigern [siehe Abschnitt 4.4].	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis erhöhen [siehe Abschnitt 4.2]. Die Transplantatfunktion engmaschig überwachen.
Hochdosiertes Prednisolon oder Methylprednisolon	Kann bei Anwendung zur Behandlung akuter Abstoßungsreaktionen die Tacrolimus-Blutspiegel beeinflussen (erhöhen oder senken).	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis anpassen.
Direkt wirkende antivirale Mittel (DAA)	Können aufgrund von Veränderungen der Leberfunktion während der DAA-Therapie im Zusammenhang mit der Clearance des Hepatitis-Virus die Pharmakokinetik von Tacrolimus beeinflussen. Es kann zu einer Senkung der Tacrolimus- Blutspiegel kommen. Das Potenzial mancher DAAs zur Hemmung von CYP3A4 kann diesem Effekt jedoch entgegenwirken oder zu erhöhten Tacrolimus-Blutspiegeln führen.	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis anpassen, um die Wirksamkeit und Sicherheit weiterhin zu gewährleisten.

Die gleichzeitige Gabe von Tacrolimus und einem mammalian target of rapamycin (mTOR)-Inhibitor (z. B. Sirolimus, Everolimus) kann das Risiko einer thrombotischen Mikroangiopathie (einschließlich hämolytisch-urämisches Syndrom und thrombotische thrombozytopenische Purpura) erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Da die Behandlung mit Tacrolimus mit einer Hyperkaliämie verbunden sein kann oder eine bereits bestehende Hyperkaliämie verstärken kann, sollten eine hohe Kaliumzufuhr oder kaliumsparende Diuretika (z. B. Amilorid, Triamteren oder Spironolacton) vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei gleichzeitiger Anwendung von Tacrolimus mit anderen Substanzen, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), ist Vorsicht geboten, da Trimethoprim bekanntermaßen wie Amilorid als kaliumsparendes Diuretikum wirkt. Eine engmaschige Überwachung des Serumkaliums wird empfohlen.

Wirkungen von Tacrolimus auf den Metabolismus anderer Arzneimittel

Tacrolimus ist als CYP3A4-Hemmer bekannt; daher kann die gleichzeitige Anwendung von Tacrolimus mit Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, deren Stoffwechsel beeinträchtigen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Tacrolimus wird die Halbwertszeit von Ciclosporin verlängert. Darüber hinaus kann es auch zu synergistischen/additiven nephrotoxischen Effekten kommen. Aus diesen Gründen wird die gleichzeitige Verabreichung von Ciclosporin und Tacrolimus nicht empfohlen, und bei Patienten, die Tacrolimus im Anschluss an Ciclosporin erhalten, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Es konnte gezeigt werden, dass Tacrolimus den Phenytoinspiegel im Blut erhöht.

Da Tacrolimus die Clearance von Steroid-Kontrazeptiva herabsetzen und damit die Hormonexposition erhöhen kann, ist bei Entscheidungen über empfängnisverhütende Maßnahmen besonders vorsichtig vorzugehen.

Über die Wechselwirkungen zwischen Tacrolimus und Statinen liegen nur begrenzte Erkenntnisse vor. Die verfügbaren Daten lassen darauf schließen, dass die Pharmakokinetik der Statine durch die gleichzeitige Gabe von Tacrolimus größtenteils unbeeinflusst ist.

Daten aus Studien bei Tieren haben gezeigt, dass Tacrolimus möglicherweise die Clearance von Pentobarbital und Phenazon verringern und die Halbwertszeit dieser Substanzen verlängern kann.

Mycophenolsäure: Vorsicht ist geboten bei einer Umstellung der Kombinationstherapie mit Ciclosporin, das den enterohepatischen Kreislauf der Mycophenolsäure beeinflusst, auf Tacrolimus, da diese Wirkung nicht ausübt, da es hierbei zu Veränderungen der Exposition gegenüber Mycophenolsäure kommen kann. Arzneimittel, die den enterohepatischen Kreislauf von Mycophenolsäure beeinflussen, können den Plasmaspiegel und die Wirksamkeit von Mycophenolsäure reduzieren. Eine therapeutische Arzneimittelüberwachung von Mycophenolsäure kann bei einer Umstellung von Ciclosporin auf Tacrolimus oder umgekehrt angebracht sein.

Immunsuppressiva können die Immunantwort von Impfungen beeinflussen, und Impfungen während der Behandlung mit Tacrolimus können sich als weniger wirksam erweisen. Die Anwendung von Lebendimpfstoffen ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Daten von Menschen lassen erkennen, dass Tacrolimus die Plazentaschranke passieren kann.

Verglichen mit anderen Immunsuppressiva zeigen begrenzte Daten von Organtransplantatempfängern keine Nachweise eines erhöhten Risikos an Nebenwirkungen auf den Verlauf und das Ergebnis einer Schwangerschaft unter Behandlung mit Tacrolimus. Es wurden jedoch Fälle von spontanen Aborten berichtet. Bisher sind keine anderen relevanten epidemiologischen Daten verfügbar. Da eine solche Therapie unerlässlich ist, kann Tacrolimus bei schwangeren Frauen in Betracht gezogen werden, wenn der wahrgenommene Nutzen ein potenzielles Risiko für den Fötus rechtfertigt. Bei Exposition in utero

wird eine Überwachung des Neugeborenen auf eventuelle schädliche Wirkungen von Tacrolimus (insbesondere hinsichtlich der Effekte auf die Nieren) empfohlen. Es besteht ein Risiko einer Frühgeburt (< Woche 37) als auch einer Hyperkaliämie beim Neugeborenen, die sich allerdings spontan wieder normalisiert.

Bei Ratten und Kaninchen verursachte Tacrolimus in Dosen, die eine maternale Toxizität zeigten, eine embryofetale Toxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Daten von Menschen zeigen, dass Tacrolimus in die Muttermilch ausgeschieden wird. Da schädigende Effekte auf das Neugeborene nicht ausgeschlossen werden können, sollten Frauen während der Einnahme von Tacrolimus nicht stillen.

Fertilität

Bei Ratten wurde ein negativer Effekt von Tacrolimus auf die männliche Fertilität in Form reduzierter Spermienanzahl und –motilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3)

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Tacrolimus kann visuelle und neurologische Störungen hervorrufen. Dieser Effekt kann verstärkt sein, wenn Tacni transplantiert in Verbindung mit Alkohol verabreicht wird.

4.8 Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil von Immunsuppressiva lässt sich oft wegen der Grunderkrankung des Patienten und der gleichzeitigen Anwendung 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 nach ihrer Häufigkeit in absteigender Reihenfolge aufgeführt:

sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), 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 CMV- Infektion, BK-Virus-assoziiertes Nephropathie und JC-Virus-assoziiertes progressiver multifokales Leukoencephalopathie (PML) wurden bei Patienten unter Immunsuppressionstherapie, einschließlich Therapie mit Tacni transplantiert, 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-assoziiertes lymphoproliferatives Erkrankungen, Hauttumoren und Kaposi-Sarkom unter Behandlung mit Tacrolimus berichtet.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Leukozytose, abnorme Erythrozytenwerte
Gelegentlich: Blutgerinnungsstörungen, abnorme Gerinnungs- und Blutungswerte, Panzytopenie, Neutropenie, Thrombotische Mikroangiopathie

Selten: Thrombotische thrombozytopenische Purpura, Hypoprothrombinämie
Nicht bekannt: Pure Red Cell Aplasia (Erythroblastopenie), Agranulocytose, hämolytische Anämie, febrile Neutropenie

Erkrankungen des Immunsystems

Unter der Anwendung von Tacrolimus wurden allergische und anaphylaktoide Reaktionen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Endokrine Erkrankungen

Selten: Hirsutismus

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: hyperglykämische Zustände, Diabetes mellitus, Hyperkaliämie

Häufig: Hypomagnesiämie, Hypophosphatämie, Hypokaliämie, Hypokalziämie, Hyponatriämie, Flüssigkeitsüberbelastung, Hyperurikämie, verminderter Appetit, metabolische Azidose, Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, andere Elektrolytstörungen

Gelegentlich: Dehydratation, Hypoproteinämie, Hyperphosphatämie, Hypoglykämie

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Schlaflosigkeit

Häufig: Angsterscheinungen, 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, Schwindel, Schreibstörung, Störungen des Nervensystems

Gelegentlich: Koma, Blutungen im Zentralnervensystem und Apoplexie, Paralyse und Parese, Enzephalopathie, Sprech- und Sprachstörungen, Amnesie

Selten: Hypertonie

Sehr selten: Myasthenie

Nicht bekannt: posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

Augenerkrankungen

Häufig: Verschwommensehen, Photophobie, Augenerkrankungen

Gelegentlich: Katarakt

Selten: Blindheit

Nicht bekannt: Neuropathie des Nervus opticus

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Tinnitus

Gelegentlich: Hörschwäche

Selten: Neurosensorische Taubheit

Sehr selten: Eingeschränktes Hörvermögen

Herzerkrankungen

Häufig: ischämische Störungen der Herzkranzgefäße, Tachykardie

Gelegentlich: Kammerarrhythmien und Herzstillstand, Herzversagen, Kardiomyopathie, Kammerhypertrophie, supraventrikuläre Arrhythmien, Palpitationen

Selten: Perikarderguss

Sehr selten: Torsades de Pointes

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Hypertonie

Häufig: Blutungen, thromboembolische und ischämische Störungen, periphere Gefäßerkrankungen, hypotensive Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Infarkt, tiefe Venenthrombose, Schock

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Dyspnoe, Erkrankungen des Lungenparenchyms, Pleuraerguss, Pharyngitis, Husten, Nasenhöhlenverlegung, Entzündung der Nasenschleimhaut

Gelegentlich: Ateminsuffizienz, Erkrankungen der Atemwege, Asthma

Selten: Akutes Atemnotsyndrom

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Diarrhö, Nausea

Häufig: Gastrointestinale entzündliche Erkrankungen, Magen-Darm-Geschwür und -Perforation, Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt, Stomatitis und Ulzeration, Aszites, Erbrechen, Schmerzen im Magen-Darm-Bereich, Bauchschmerzen, dyspeptische Anzeichen und Symptome, Verstopfung, Flatulenz, Blähungen und Aufgebläetheit, lockerer Stuhl, Anzeichen 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 Unterhautzellgewebes

Häufig: Pruritus, Exanthem, Alopezie, Akne, verstärktes Schwitzen

Gelegentlich: Dermatitis, Photosensibilität

Selten: Epidermolysis acuta toxica (Lyell-Syndrom)

Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Schmerz in den Extremitäten, Rückenschmerzen

Gelegentlich: Gelenkerkrankungen

Selten: beeinträchtigte Beweglichkeit

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig: Nierenfunktionsstörung

Häufig: Niereninsuffizienz, akute Niereninsuffizienz, Oligurie, Tubulusnekrose, toxische Nephropathie, Veränderungen des Harns, Störungen von Harnblase und Harnröhre

Gelegentlich: Anurie, hämolytisch-urämisches Syndrom

Sehr selten: Nephropathie, hämorrhagische Cystitis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Dysmenorrhö und Uterusblutungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: asthenische Zustände, fieberhafte Erkrankungen, Ödem, Schmerzen und Beschwerden, gestörtes Empfinden der Körpertemperatur

Gelegentlich: multiples Organversagen, grippeartige Erkrankung, Temperaturunverträglichkeit, Druckgefühl in der Brust, Zitterigkeit, Krankheitsgefühl
Selten: Durst, Sturz, Beklemmung in der Brust, Ulkus
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, wurden beobachtet. Eine Reihe von damit zusammenhängenden Transplantatabstoßungen ist berichtet worden (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Schmerz in den Extremitäten wurde in einer Reihe von veröffentlichten Fallberichten als Teil des Calcineurin-Inhibitor-induzierten Schmerz-Syndroms (CIPS) beschrieben. Dies stellt sich typischerweise als bilateraler und symmetrischer, schwerer, aufsteigender Schmerz in den unteren Extremitäten dar und kann mit supra-therapeutischen Tacrolimus-Spiegeln in Verbindung gebracht werden. Das Syndrom kann auf eine Reduktion der Dosierung von Tacrolimus ansprechen. In einigen Fällen musste auf eine alternative Immunsuppression umgestellt werden.

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 direkt über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Die Erfahrungen mit Überdosierungen sind begrenzt. Es wurde über mehrere Fälle von versehentlicher Überdosierung berichtet; die Symptome inkludierten: Tremor, Kopfschmerzen, Nausea und Erbrechen, Infektionen, Urticaria, Lethargie, Anstieg des Blutharnstickstoffs, erhöhte Serum-Creatinin- und Alanin-aminotransferasespiegel.

Ein spezifisches Antidot zu Tacni transplant ist nicht verfügbar. Im Falle einer Überdosierung sind allgemeine

unterstützende Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung durchzuführen. Aufgrund seines hohen Molekulargewichts, seiner geringen Wasserlöslichkeit und der hohen Bindung an Erythrozyten und Plasmaproteine kann angenommen werden, dass Tacrolimus nicht dialysierbar ist. Bei einzelnen Patienten mit sehr hohen Tacrolimuskonzentrationen im Plasma waren Hämodialyse bzw. Hämodiafiltration wirksam bei der Reduzierung toxischer Konzentrationen. In Fällen von oraler

Intoxikation können eine Magenspülung und/oder die Einnahme von absorbierenden Mitteln (wie Aktivkohle) von Nutzen sein, wenn sie kurz nach der Aufnahme zum Einsatz kommen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Calcineurin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AD02

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Auf molekularer Ebene dürften die Wirkungen von Tacrolimus durch seine Bindung an ein zytosolisches Protein (FKBP12) vermittelt werden, das für die Anreicherung der Substanz im Zellinnern verantwortlich ist. Der Komplex aus FKBP12 und Tacrolimus geht mit Calcineurin eine spezifische und kompetitive Bindung ein und inhibiert Calcineurin, was zu einer calciumabhängigen Hemmung von Signaltransduktionswegen in der T-Zelle führt und dabei die Transkription einer diskreten Menge an Lymphokin-Genen verhindert.

Tacrolimus ist ein hochwirksames Immunsuppressivum, dessen Aktivität sowohl in vitro- als auch in vivo Experimenten nachgewiesen werden konnte.

Tacrolimus hemmt speziell die Bildung zytotoxischer Lymphozyten, die für die Transplantatabstoßung in erster Linie verantwortlich sind. Tacrolimus 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.

Veröffentlichte Ergebnisse der Basisimmunsuppression nach anderen Organtransplantationen

Tacrolimus hat sich zu einem anerkannten Basisimmunsuppressivum nach Pankreas-, Lungen- und Darmtransplantationen entwickelt. In veröffentlichten, prospektiven Studien wurde Tacrolimus bei annähernd 175 Patienten nach einer Lungentransplantation, bei 475 Patienten nach einer Pankreastransplantation und bei 630 Patienten nach einer Darmtransplantation als Basisimmunsuppressivum untersucht.

Insgesamt erschien das Sicherheitsprofil von Tacrolimus in diesen veröffentlichten Studien ähnlich dem in den großen Studien, in denen Tacrolimus bei Leber-, Nieren- und Herztransplantationen zur Basisimmunsuppression verwendet wurde. Die Ergebnisse der größten Studien jeder Indikation werden unten zusammengefasst.

Lungentransplantation

Die Zwischenanalyse einer kürzlich durchgeführten, multizentrischen Studie diskutierte die Fälle von 110 Patienten, die im Rahmen einer 1:1-Randomisierung entweder Tacrolimus oder Ciclosporin erhielten. Tacrolimus wurde zu Behandlungsbeginn in einer Dosis von 0,01–0,03 mg/kg/Tag als Dauerinfusion verabreicht. Orales Tacrolimus wurde in Dosen von 0,05–0,3 mg/kg/Tag gegeben. Im ersten Jahr nach der Transplantation wurden akute Abstoßungsreaktionen bei den mit Tacrolimus behandelten Patienten weniger häufig zu berichtet als bei mit Ciclosporin behandelten Patienten (11,5 % vs. 22,6 %), und es wurde eine geringere Inzidenz einer chronischen Transplantatabstoßung, das Bronchiolitis obliterans-Syndrom (2,86 % vs. 8,57 %), berichtet. Die Überlebensrate nach einem Jahr betrug 80,8 % in der Tacrolimus-Gruppe und 83 % in der Ciclosporin-Gruppe (Treede et al., 3rd ICI San Diego, USA, 2004; Abstract 22).

In einer anderen randomisierten Studie wurden 66 Patienten mit Tacrolimus und 67 mit Ciclosporin behandelt. Die Behandlung mit Tacrolimus wurde als intravenöse Dauerinfusion mit einer Dosis von 0,025 mg/kg/Tag und oral mit einer Dosis von 0,15 mg/kg/Tag verabreicht, mit nachfolgenden Dosisanpassungen auf die angestrebten Talspiegel von 10 bis 20 ng/ml. Die Überlebensrate betrug nach 1 Jahr Tacrolimus-Gruppe 83 % und in der Ciclosporin-Gruppe 71 % und nach 2 Jahren 76 % bzw. 66 %. Die Anzahl akuter Abstoßungsreaktionen pro 100 Patiententage war in der Tacrolimus-Gruppe (0,85 Episoden) geringer als in der Ciclosporin-Gruppe (1,09 Episoden). Bei den

mit Tacrolimus behandelten Patienten entwickelte sich bei 21,7 % der Patienten der Tacrolimus-Gruppe eine Bronchiolitis obliterans im Vergleich zu 38,0 % der Patienten der Ciclosporin-Gruppe ($p = 0,025$). Die Anzahl der Patienten, die von Ciclosporin auf Tacrolimus umgestellt werden musste ($n = 13$), war signifikant höher ($p = 0,02$) als die Anzahl der Patienten, die von Tacrolimus auf Ciclosporin umgestellt wurden ($n = 2$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995; 60:580).

In einer weiteren, in zwei Kliniken durchgeführten Studie wurden 26 Patienten bezüglich Tacrolimus vs. 24 bezüglich Ciclosporin randomisiert. Tacrolimus wurde als intravenöse Dauerinfusion mit einer Dosis von 0,05 mg/kg/Tag und orales Tacrolimus wurde in Dosen von 0,1–0,3 mg/kg/Tag verabreicht, mit nachfolgenden Dosisanpassungen bis zu den angestrebten Talspiegeln von 12 bis 15 ng/ml) eingestellt. Die Überlebensrate betrug nach 1 Jahr 73,1 % in der Tacrolimus-Gruppe und 79,2 % in der Ciclosporin-Gruppe. Die Anzahl der Fälle, in denen es zu keiner akuten Transplantatabstoßung kam, war nach 6 Monaten (57,7 % vs. 45,8 %) und nach 1 Jahr (50 % vs. 33,3 %) in der Tacrolimus-Gruppe größer (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001; 20:511).

Die drei Studien zeigten ähnliche Überlebensraten. Die Inzidenzen akuter Abstoßungsreaktionen waren in allen drei Studien zahlenmäßig geringer mit Tacrolimus, und eine der Studien berichtete eine signifikant niedrigere Inzidenz des Bronchiolitis obliterans-Syndroms mit Tacrolimus.

Pankreastransplantation

Eine multizentrische Studie wurde an 205 Patienten durchgeführt, die sich gleichzeitig einer Pankreas- und Nierentransplantation unterzogen, und die bezüglich Tacrolimus ($n = 103$) und Ciclosporin ($n = 104$) randomisiert wurden. Die orale Initialdosis per Protokoll-Dosis von Tacrolimus betrug 0,2 mg/kg/Tag, mit nachfolgenden Dosisanpassungen bis zu den angestrebten Talspiegeln am 5. Tag nach der Transplantation von 8 bis 15 ng/ml und nach 6 Monaten von 5 bis 10 ng/ml. Die Pankreasüberlebensrate nach 1 Jahr war signifikant höher ($p < 0,0005$) mit Tacrolimus: als mit Ciclosporin (91,3 % vs. 74,5 %), während die Überlebensrate des Nierentransplantats in beiden Gruppen ähnlich war. Insgesamt wurden 34 Patienten von Ciclosporin auf Tacrolimus umgestellt, während nur sechs Tacrolimus-Patienten eine andere Therapie benötigten (Bechstein et al., Transplantation 2004; 77:1221).

Darmtransplantation

Die veröffentlichten klinischen Ergebnisse einer monozentrischen Studie über die Anwendung von Tacrolimus zur Primärbehandlung nach Darmtransplantationen zeigte, dass die aktuarische Überlebensrate von 155 Patienten (65 Darmtransplantationen alleine, 75 Transplantationen von Leber und Darm und 25 multiviszerales Transplantationen) unter Tacrolimus und Prednison nach 1 Jahr 75 %, nach 5 Jahren 54 %, und nach 10 Jahren 43 % betrug. In den ersten Jahren betrug die orale Initialdosis von 0,3 mg/kg/Tag. Mit zunehmender Erfahrung über den Verlauf von 11 Jahren wurden stetig bessere Ergebnisse erzielt.

Eine Vielzahl neuer Verfahren, wie Techniken zur Früherkennung von Epstein-Barr –Virus (EBV) und CMV-Infektionen, Knochenmarksvergrößerung, zusätzliche Gabe des Interleukin-2-Antagonisten Daclizumab, niedrigere Initialdosen von Tacrolimus, die zu angestrebten Talspiegeln von 10 bis 15 ng/ml führen und neuerdings Transplantatbestrahlung wurden als Beiträge zu den verbesserten Ergebnissen dieser Indikation über die Zeit angesehen (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001; 234:404).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Beim Menschen wurde gezeigt, dass Tacrolimus aus dem gesamten Magen-Darm-Trakt resorbiert wird. Nach oraler Gabe von Tacrolimus-Kapseln werden innerhalb von annähernd 1–3 Stunden Spitzenkonzentrationen (C_{max}) von Tacrolimus im Blut erreicht. Bei manchen Patienten wird Tacrolimus anscheinend über einen längeren Zeitraum kontinuierlich resorbiert, so dass ein relativ flaches Resorptionsprofil entsteht. Die mittlere Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Tacrolimus liegt in der Größenordnung von 20–25 %.

Nach oraler Verabreichung (0,30 mg/kg/Tag) an Lebertransplantatempfänger wurden bei der Mehrzahl der Patienten innerhalb von 3 Tagen Steady-state-Konzentrationen von Tacrolimus erreicht.

Bei Verabreichung in äquivalenter Dosis haben sich bei gesunden Probanden die Kapseln von 0,5 mg Tacrolimus, 1 mg Tacrolimus und 5 mg Tacrolimus als bioäquivalent erwiesen.

Die Rate und das Ausmaß der Resorption von Tacrolimus sind im Nüchternzustand am höchsten. Die Anwesenheit von Nahrung senkt sowohl Rate und Ausmaß der Resorption von Tacrolimus, wobei der Effekt im Anschluss an eine Mahlzeit mit hohem Fettgehalt am stärksten ausgeprägt ist. Nach einer Mahlzeit mit hohem Kohlenhydratgehalt ist er hingegen weniger stark ausgeprägt.

Bei stabilen Lebertransplantatempfängern war die orale Bioverfügbarkeit von Tacrolimus bei Verabreichung im Anschluss an eine Mahlzeit mit mäßig ausgeprägtem Fettgehalt (34 % Kalorien) verringert. Verkleinerungen der AUC (27 %) und Verringerungen der C_{max} (50 %), und eine Erhöhung der t_{max} (173 %) im Vollblut waren evident.

In einer Studie bei stabilen Nierentransplantatempfängern, denen Tacrolimus unmittelbar nach einem normalen mitteleuropäischen Frühstück verabreicht wurde, war die Wirkung auf die orale Bioverfügbarkeit weniger stark ausgeprägt. Verkleinerungen der AUC (2–12 %) und Verringerungen der C_{max} (15–38 %), und eine Erhöhung der t_{max} (38–80 %) im Vollblut waren evident.

Der Gallefluss hat keinen Einfluss auf die Resorption von Tacrolimus.

Am Steady-state existiert eine starke Korrelation zwischen AUC und den Talspiegeln im Vollblut. Aus diesem Grund liefert die Überwachung der Talspiegel im Vollblut einen guten Schätzwert für die systemische Exposition.

Verteilung und Ausscheidung

Beim Menschen kann die Disposition von Tacrolimus nach einer intravenösen Infusion als biphasisch beschrieben werden. Im systemischen Kreislauf bindet Tacrolimus stark an die Erythrozyten, was in einem annähernden Verteilungsverhältnis der Vollblut-/Plasmakonzentrationen von 20:1 resultiert. Im Plasma wird Tacrolimus stark (> 98,8 %) an Plasmaproteine gebunden, hauptsächlich an Serumalbumin und α -1-saures Glykoprotein.

Tacrolimus wird im Organismus extensiv verteilt. Am Steady-state beträgt das auf die Plasmaspiegel bezogene Verteilungsvolumen bei annähernd 1300 l (gesunde Probanden). Entsprechende Daten basierend auf Vollblutkonzentrationen ergaben im Durchschnitt 47,6 l.

Tacrolimus ist eine Substanz mit einer niedrigen Clearance. Die durchschnittliche Gesamtkörper-Clearance, die über Vollblutkonzentrationen ermittelt wurde, beträgt bei gesunden Probanden 2,25 l/h. Bei erwachsenen Leber-, Nieren- und Herztransplantationspatienten wurden Clearance-Werte von 4,1, 6,7 bzw. 3,9 l/h ermittelt. Bei Lebertransplantationspatienten im Kindesalter ist die Gesamtkörper-Clearance etwa doppelt so hoch als bei erwachsenen Lebertransplantatempfängern. Faktoren wie ein niedriger Hämatokritwert und geringe Proteinkonzentrationen, die zu einer Zunahme der ungebundenen Fraktion von Tacrolimus führen, oder eine durch Behandlung mit Kortikosteroiden herbeigeführte Verstärkung des Metabolismus sollen für die nach der Transplantation beobachteten höheren Clearance-Raten verantwortlich sein.

Tacrolimus hat eine lange und von Fall zu Fall unterschiedliche Halbwertszeit aufzuweisen. Bei gesunden Probanden beträgt die durchschnittliche Halbwertszeit im Vollblut ca. 43 Stunden. Bei erwachsenen Lebertransplantationspatienten und bei Lebertransplantatempfängern im Kindesalter lag sie im Mittel bei 11,7 bzw. 12,4 Stunden, im Vergleich zu 15,6 Stunden bei erwachsenen Nierentransplantationspatienten. Die kürzere Halbwertszeit bei Transplantatempfängern ist zum Teil auf eine höhere Clearance-Rate zurückzuführen.

Metabolisierung und Biotransformation

Tacrolimus wird weitgehend in der Leber metabolisiert, hauptsächlich durch das Cytochrom P450-3A4 (CYP3A4) und das Cytochrom P450-3A5 (CYP3A5). Ferner unterliegt Tacrolimus in der Darmwand einer erheblichen Metabolisierung. Es konnten mehrere Metabolite nachgewiesen werden, von denen in vitro nur einer eine mit dem Effekt von Tacrolimus vergleichbare immunsuppressive Aktivität aufweist. Die anderen Metabolite verursachen nur eine schwache oder keine Immunsuppression. Im systemischen Kreislauf liegt nur einer der inaktiven Metabolite in geringen

Konzentrationen vor. Demnach leisten die Metabolite keinen Beitrag zur pharmakologischen Wirkung von Tacrolimus.

Ausscheidung

Nach intravenöser und nach oraler Verabreichung von ¹⁴C-markiertem Tacrolimus wurde der größte Teil der Radioaktivität in den Fäzes ausgeschieden. Annähernd 2 % der Radioaktivität wurden im Urin eliminiert. Weniger als 1 % von unverändertem Tacrolimus wurden im Urin und in den Fäzes nachgewiesen, was darauf schließen lässt, dass Tacrolimus vor der Ausscheidung fast vollständig metabolisiert wird: hierbei ist die Galle der Hauptweg der Elimination.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In bei Ratten Pavianen durchgeführten Toxizitätsstudien waren Nieren und Pankreas die wichtigsten durch Tacrolimus beeinflussten Organe. Bei Ratten verursachte Tacrolimus toxische Wirkungen auf das Nervensystem und die Augen. Bei Kaninchen wurden nach intravenöser Verabreichung von Tacrolimus reversible kardiotoxischen Effekte beobachtet.

Wenn Tacrolimus intravenös als schnelle Infusion / Bolus Injektion mit einer Dosis von 0,1 - 1,0 mg/kg gegeben wird, wurden QTc-Verlängerungen in einigen Tierarten beobachtet. Spitzenkonzentrationen, die mit diesen Dosen erreicht wurden, lagen über 150 ng/ml; dies ist mehr als 17 6 mal höher als die mittleren Spitzenkonzentrationen, die mit Tacni transplant in der klinischen Transplantation beobachtet wurden.

Bei Ratte und Kaninchen wurde nur nach Gabe von Dosen, die beim Muttertier eine signifikante Toxizität verursachten, eine embryofetale Toxizität beobachtet. Bei Ratten war die Fortpflanzungsfunktion der weiblichen Tiere einschließlich der Geburt nach Gabe toxischer Dosen beeinträchtigt und die Nachkommen zeigten reduzierte Geburtsgewichte, Lebensfähigkeit und Wachstum.

Bei Ratten wurde ein negativer Effekt von Tacrolimus auf die männliche Fertilität in Form von reduzierten Spermienzahlen und verminderter Spermienmotilität beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Povidon K-30
Croscarmellose-Natrium (E 468)
Lactose
Magnesiumstearat

Kapselhülle:

0,5 mg

Titandioxid (E 171)
Eisenoxid, gelb (E 172)
Gelatine

1 mg

Titandioxid (E 171)
Gelatine

5 mg

Titandioxid (E 171)
Eisenoxid, rot (E 172)
Gelatine

6.2 Inkompatibilitäten

Tacrolimus ist nicht kompatibel mit PVC. Schläuche, Spritzen und alle weiteren Materialien, die zur Herstellung oder Verabreichung einer Suspension von Tacni transplant Kapselinhalt verwendet werden, sollten kein PVC enthalten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Nach Öffnen des Aluminiumbeutels: 1 Jahr

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30° C lagern. In der Originalverpackung (im Folienbeutel) aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackung
10 Kapseln pro Blisterpackung. Blisterpackungen mit einem Trockenmittel in einem Aluminium-Folienbeutel.

Packungsgrößen: 20, 30, 50, 50x1, 60, 90 und 100 Kapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Aufgrund der immunsuppressiven Wirkungen von Tacrolimus sollte eine Inhalation oder ein direkter Kontakt der Tacrolimus-Infusion, des Pulvers oder Granulats mit Haut oder Schleimhäuten während der Zubereitung vermieden werden. Tritt ein solcher Kontakt auf, ist die Haut zu waschen und das betroffene Auge bzw. die betroffenen Augen zu spülen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande
Tel.Nr.: +43/1/97007-0
Fax-Nr.: +43/1/97007-66
e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Tacni transplant 0,5 mg Hartkapseln: 1-29864
Tacni transplant 1 mg Hartkapseln: 1-29865
Tacni transplant 5 mg Hartkapseln: 1-29875

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13.12.2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16.08.2015

10. STAND DER INFORMATION

04.2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.