

1. Bezeichnung des Arzneimittels

TACRO-cell® 0,5 mg Hartkapseln
TACRO-cell® 1 mg Hartkapseln
TACRO-cell® 5 mg Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

TACRO-cell® 0,5 mg Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 0,5 mg Tacrolimus.

TACRO-cell® 1 mg Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 1 mg Tacrolimus.

TACRO-cell® 5 mg Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 5 mg Tacrolimus.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

TACRO-cell® 0,5 mg Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 109,1 mg Lactose und 2,25 mg Natrium.

TACRO-cell® 1 mg Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 108,6 mg Lactose und 2,25 mg Natrium.

TACRO-cell® 5 mg Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 104,6 mg Lactose und 2,25 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel

TACRO-cell® 0,5 mg Hartkapseln
Hellgelbe Kapsel, gefüllt mit weißem Pulver.

TACRO-cell® 1 mg Hartkapseln
Weiße Kapsel, gefüllt mit weißem Pulver.

TACRO-cell® 5 mg Hartkapseln
Rote Kapsel, gefüllt 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 Tacrolimus erfordert eine sorgfältige Überwachung des Patienten 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 von Tacrolimus kann dies zu Transplantatabstoßungen oder zu einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen, einschließlich Unter- oder Überimmunsuppression, führen. Patienten sollten stets dieselbe Tacrolimus-Formulierung und die entsprechende tägliche Dosierung bei-

halten; 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). Infolge einer Umstellung auf eine alternative Formulierung muss eine therapeutische Arzneimittelüberwachung und entsprechende Dosisanpassung durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass die systemische Exposition von Tacrolimus erhalten bleibt.

Allgemeines

Die im Folgenden empfohlenen Initialdosen sind nur als Richtlinien gedacht. Die Dosierung von Tacrolimus sollte in erster Linie auf der klinischen Beurteilung von Abstoßung und Verträglichkeit im Einzelfall und auf Blutspiegelbestimmungen beruhen (vgl. untenstehend „Therapeutische Arzneimittelüberwachung“). Wenn klinische Zeichen einer Transplantatabstoßung auftreten, ist eine Umstellung der immunsuppressiven Therapie in Betracht zu ziehen.

Tacrolimus kann intravenös oder oral verabreicht werden. In der Regel beginnt man mit einer oralen Behandlung. Erforderlichenfalls kann der Kapselinhalt in Wasser suspendiert und über eine Magensonde zugeführt werden.

Tacrolimus wird normalerweise in Verbindung mit anderen Immunsuppressiva in der ersten postoperativen Phase verabreicht. Die Dosierung richtet sich dabei nach der gewählten immunsuppressiven Medikation.

Art der Anwendung

Es empfiehlt sich, die Tagesdosis in zwei Gaben oral zu verabreichen (z.B. morgens und abends). Die Kapseln müssen nach der Entnahme aus der Durchdrückpackung sofort mit etwas Flüssigkeit (am besten mit Wasser) eingenommen werden.

Die Patienten sollten angewiesen werden, das Trocknungsmittel nicht zu schlucken.

Zur Gewährleistung einer maximalen Resorption sind die Kapseln im Nüchternzustand oder mindestens 1 Stunde vor bzw. 2–3 Stunden nach der Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2).

Dauer der Anwendung

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

Dosierungsempfehlungen – Lebertransplantation

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Erwachsene

Die orale Behandlung mit Tacrolimus sollte mit einer Initialdosis von 0,1–0,2 mg/kg/Tag (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, z.B. morgens und abends) erfolgen. Die Einnahme der Kapseln sollte ca. 12 Stunden nach Abschluss der Operation beginnen.

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

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Kinder

Als orale Initialdosis sind 0,3 mg/kg/Tag (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, z.B. morgens und abends) zu verabreichen. Falls jedoch der klinische Zustand des Patienten keine Einnahme der Kapseln erlaubt, muss Tacrolimus intravenös 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 Dosierung von Tacrolimus wird nach der Transplantation normalerweise reduziert. In manchen Fällen können gleichzeitig verabreichte immunsuppressive Medikamente abgesetzt werden, so dass der Patient Tacrolimus als Monotherapie erhält. Weitere Dosisanpassungen können später erforderlich sein, da sich die Pharmakokinetik von Tacrolimus im Verlauf der Stabilisierung des Patienten nach der Transplantation verändern kann.

Behandlung der Transplantatabstoßung – Erwachsene und Kinder

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

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

Der Abschnitt „Dosisanpassungen in speziellen Patientengruppen“ enthält nähere Angaben zur Umstellung von Ciclosporin auf Tacrolimus.

Dosierungsempfehlungen – Nierentransplantation

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Erwachsene

Die orale Behandlung mit Tacrolimus sollte mit einer Initialdosis von 0,2–0,3 mg/kg/Tag (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, z.B. morgens und abends) erfolgen. Die Einnahme der Kapseln sollte ca. 24 Stunden nach Abschluss der Operation beginnen.

Falls jedoch der klinische Zustand des Patienten keine Einnahme der Kapseln erlaubt, muss Tacrolimus intravenös in Form einer 24-Stunden-Dauerinfusion in Dosen von 0,05–0,1 mg/kg/Tag gegeben werden.

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Kinder

Als orale Initialdosis sind 0,3 mg/kg/Tag (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, z.B. morgens und abends) zu verabreichen. Falls jedoch der klinische Zustand des Patienten keine Einnahme der Kapseln erlaubt, muss Tacrolimus intravenös in Form einer 24-Stunden-Dauerinfusion in einer Initialdosis von 0,075–0,1 mg/kg/Tag gegeben werden.

Dosisanpassung nach der Transplantation bei Erwachsenen und Kindern

Die Dosierung von Tacrolimus wird nach der Transplantation normalerweise reduziert.

In manchen Fällen können gleichzeitig verabreichte immunsuppressive Medikamente abgesetzt werden, so dass der Patient Tacrolimus als Dualtherapie erhält. Weitere Dosisanpassungen können später erforderlich sein, da sich die Pharmakokinetik von Tacrolimus im Verlauf der Stabilisierung des Patienten nach der Transplantation verändern kann.

Behandlung der Transplantatabstoßung – Erwachsene und Kinder

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

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

Der Abschnitt „Dosisanpassungen in speziellen Patientengruppen“ enthält nähere Angaben zur Umstellung von Ciclosporin auf Tacrolimus.

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 Tacrolimus Therapie mit 0,075 mg/kg/Tag (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, z.B. morgens und abends) einzuleiten. Die Einnahme sollte innerhalb von 5 Tagen nach der Transplantation beginnen, wenn sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat. Falls der klinische Zustand des Patienten keine Einnahme der Kapseln erlaubt, muss Tacrolimus intravenös in Form einer 24-Stunden-Dauerinfusion in Dosen von 0,01–0,02 mg/kg/Tag gegeben werden.

Veröffentlichten Daten zufolge wurde die orale Therapie mit Tacrolimus innerhalb von 12 Stunden nach der Transplantation aufgenommen. Dieses alternative Verfahren kam nur bei Patienten ohne Organversagen (z.B. ohne eingeschränkte Nierenfunktion) zur Anwendung. In solchen Fällen wurde die orale Anfangsdosis von 2–4 mg/Tag in Verbindung mit Mycophenolatmofetil und Kortikosteroiden oder mit Sirolimus und Kortikosteroiden gegeben.

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Kinder

Bei Herztransplantationen im Kindesalter wurde Tacrolimus mit oder ohne Antikörperinduktion eingesetzt. Bei Patienten ohne Antikörperinduktion, die Tacrolimus zunächst intravenös erhalten, sind Initialdosen von 0,03–0,05 mg/kg/Tag als 24–Stunden-Dauerinfusion zu verabreichen. Dabei sollen Vollblutkonzentrationen von Tacrolimus zwischen 15 und 25 ng/ml erreicht werden. Die Umstellung auf eine orale Therapie sollte erfolgen, sobald die klinischen Umstände

dies erlauben. Die orale Therapie ist 8 bis 12 Stunden nach dem Absetzen der intravenösen Infusion mit 0,3 mg/kg/Tag aufzunehmen.

Im Anschluss an eine Antikörperinduktion und bei oraler Anfangsbehandlung mit Tacrolimus empfiehlt sich eine Dosierung von 0,1–0,3 mg/kg/Tag (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, z.B. morgens und abends).

Dosisanpassung nach der Transplantation bei Erwachsenen und Kindern

Die Dosierung von Tacrolimus wird nach der Transplantation normalerweise reduziert. Weitere Dosisanpassungen können später erforderlich sein, da sich die Pharmakokinetik von Tacrolimus im Verlauf der Stabilisierung des Patienten nach der Transplantation verändern kann.

Behandlung der Transplantatabstoßung – Erwachsene und Kinder

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

Bei erwachsenen Patienten, die auf Tacrolimus umgestellt wurden, ist die 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, sollen 0,2–0,3 mg/kg/Tag in zwei getrennten Gaben (z.B. morgens und abends) als orale Initialdosis verabreicht werden.

Der Abschnitt „Dosisanpassungen in speziellen Patientengruppen“ enthält nähere Angaben zur Umstellung von Ciclosporin auf Tacrolimus.

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 die orale Tacrolimus-Therapie mit 0,1–0,15 mg/kg/Tag aufgenommen. Nach Pankreastransplantationen wurden 0,2 mg/kg/Tag und nach Darmtransplantationen 0,3 mg/kg/Tag als orale Initialdosis gegeben.

Dosisanpassungen in speziellen Patientengruppen

Eingeschränkte Leberfunktion

Zur Aufrechterhaltung von Tacrolimus-Blutspiegeln im angestrebten Bereich kann bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen eine Herabsetzung der Dosis erforderlich sein.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Da die Nierenfunktion keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tacrolimus hat (siehe Abschnitt 5.2), ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund des nephrotoxischen Potentials von Tacrolimus wird jedoch eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion einschließlich einer regelmäßigen Bestimmung der Serumkreatininspiegel, einer Berechnung der Kreatininclearance

und einer Überwachung des Harnvolumens empfohlen.

Ethnische Zugehörigkeit

Im Vergleich zu Kauasiern benötigen Patienten mit schwarzer Hautfarbe möglicherweise höhere Tacrolimus-Dosierungen, um die gleichen Blutspiegel zu erreichen.

Geschlecht

Es gibt keine Hinweise darauf, dass männliche und weibliche Patienten verschiedene Dosen benötigen, um ähnliche Talspiegel zu erreichen.

Kinder und Jugendliche

In der Regel werden bei Kindern vergleichbare Blutspiegel erst nach Gabe von 1 ½- bis 2-mal höheren Dosen erreicht.

Ältere Patienten

Es gibt bislang keine Anhaltspunkte dafür, dass bei älteren Patienten eine Dosisanpassung erforderlich ist.

Umstellung von Ciclosporin auf Tacrolimus

Bei der Umstellung von Ciclosporin auf Tacrolimus ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Die kombinierte Gabe von Ciclosporin und Tacrolimus wird nicht empfohlen. Die Behandlung mit Tacrolimus darf erst nach Prüfung der Ciclosporin-Blutspiegel und der klinischen Situation des Patienten aufgenommen werden. Solange hohe Ciclosporinspiegel vorliegen, darf Tacrolimus nicht verabreicht werden. In der Praxis wurde die Behandlung mit Tacrolimus 12 bis 24 Stunden nach dem Absetzen von Ciclosporin begonnen. Wegen einer möglichen Beeinträchtigung der Ciclosporinclearance sind die Ciclosporinspiegel im Blut auch nach der Umstellung auf Tacrolimus zu überwachen.

Empfehlungen zu den angestrebten Talspiegeln im Vollblut

Die Dosierung sollte in erster Linie auf der klinischen Beurteilung von Abstoßung und Verträglichkeit im Einzelfall unter Zuhilfenahme von Tacrolimus Talspiegel-Kontrollen im Vollblut beruhen.

Als Hilfsmittel für die Optimierung der Dosierung können zur Bestimmung der Tacrolimuskonzentrationen im Vollblut mehrere Immunoassays wie der halbautomatische Mikropartikel-Enzym-Immunoassay (MEIA) herangezogen werden. Die in der Literatur angegebenen Konzentrationen sind unter Berücksichtigung der verwendeten Methoden sorgfältig mit individuellen Werten zu vergleichen. In der klinischen Praxis werden Vollblutkonzentrationen heute mit Immunoassay-Methoden überwacht.

Nach der Transplantation ist eine Überwachung der Talspiegel von Tacrolimus geboten. Bei oraler Behandlung soll die Bestimmung der Talspiegel ca. 12 Stunden nach Verabreichung des Präparates, unmittelbar vor der nächsten Gabe, erfolgen. Die Häufigkeit der Blutspiegelbestimmungen richtet sich nach den klinischen Umständen. Da Tacrolimus ein Arzneimittel mit einer langsamen Clearance ist, können Veränderungen der Blutspiegel erst mehrere Tage nach Anpassung der Dosierung in Erscheinung treten. In der ersten Zeit nach der Transplantation sind die Talspiegel etwa zweimal wöchentlich zu kontrollieren. Im Ver-

lauf der Erhaltungstherapie ist eine regelmäßige Bestimmung zu empfehlen. Die Blutspiegel von Tacrolimus sind auch nach Dosisanpassungen, Veränderungen der immunsuppressiven Medikation oder nach gleichzeitiger Verabreichung von Substanzen, welche die Vollblutkonzentration von Tacrolimus verändern können, zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Angaben in klinischen Studien lassen darauf schließen, dass eine erfolgreiche Behandlung in den meisten Fällen möglich ist, wenn die Blutspiegel 20 ng/ml nicht überschreiten. Bei der Beurteilung von Vollblutspiegeln ist der klinische Zustand des Patienten zu berücksichtigen.

In der klinischen Praxis liegen die 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. Generell wurden während der Erhaltungstherapie von Leber-, Nieren- und Herztransplantatempfängern Konzentrationen zwischen 5 und 15 ng/ml verwendet.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Makrolide 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, sind beobachtet worden. Das hat zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen geführt, einschließlich Transplantatabstoßungen oder anderen Nebenwirkungen, welche infolge von Tacrolimus Unter- oder Überexposition auftreten können. Patienten sollten stets dieselbe Tacrolimus-Formulierung und die entsprechende tägliche Dosierung beibehalten; Umstellungen der Formulierung oder des Regimes sollten nur unter der engmaschigen Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners vorgenommen werden (siehe 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.

Wenn Substanzen mit einem Wechselwirkungspotenzial (siehe Abschnitt 4.5) – besonders starke CYP3A4-Inhibitoren (wie z.B. Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Telithromycin oder Clarithromycin) oder CYP3A4-Induktoren (wie z.B. Rifampin, Ribabutin) – mit Tacrolimus kombiniert werden, sollten die Tacrolimus Blutspiegel überwacht werden, damit gegebenenfalls die Tacrolimus Dosis angepasst werden

kann, um die entsprechende Exposition von Tacrolimus zu erhalten.

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

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 bekannte nephrotoxische oder neurotoxische Effekte haben, könnten das Risiko des Auftretens dieser Effekte erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

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 Lebendimpfstoffen sollte vermieden 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.

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.

Herzkrankungen

In seltenen Fällen war eine als Kardiomyopathie bezeichnete Kammer- oder Septumhypertrophie bei Patienten, die mit Tacrolimus behandelt werden, 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. Zur Zeit liegt kein eindeutiger Nachweis dafür vor, dass Tacrolimus Torsade de pointes hervorruft. Bei Patienten mit einem kongenitalen Long QT-Syndrom oder mit Verdacht auf diese Anomalie ist Vorsicht geboten.

Lymphoproliferative Erkrankungen und Malignome

Es liegen Berichte über Patienten, die mit Tacrolimus behandelt wurden, vor, die EBV-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen entwickelt haben. Patienten, die auf Tacrolimus umgestellt werden, sollten begleitend keine antilymphozytäre Behandlung erhalten. Es gibt Berichte, dass sehr junge (<2 Jahre) EBV-VCA-negative Kinder ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von lymphoproliferativen Erkrankungen haben. Aus diesem Grund sollte bei dieser Patientengruppe vor Beginn der Therapie mit Tacrolimus die EBV-VCA-Serologie untersucht werden. Während der Behandlung ist eine sorgfältige Kontrolle mittels EBV-PCR zu empfehlen. Ein positives Ergebnis mit EBV-PCR kann sich über Monate manifestieren und ist per se nicht gleichbedeutend mit einer lymphoproliferativen Erkrankung oder Lymphomen.

Wie bei anderen immunsuppressiven Verbindungen 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 oder Verwendung eines Sonnenschutzmittels mit einem hohen Schutzfaktor eingeschränkt werden.

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 Protozoen, wie z.B. BK-Virus-assoziierte Nephropathie und JC-Virus-assoziierte progressive multifokale Leukoenzephalopathie (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, die Ärzte bei der Differentialdiagnose bei immunsupprimierten 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.

Bei Patienten unter Tacrolimus-Behandlung wurde über die Entwicklung eines posterio-

ren 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. MRT) durchgeführt werden. Sollte PRES festgestellt werden, ist eine adäquate therapeutische Kontrolle von Blutdruck und Krämpfen und ein sofortiges Absetzen der systemischen Tacrolimus-Behandlung angeraten. Die meisten Patienten erholen sich vollständig nachdem geeignete Maßnahmen ergriffen wurden.

Bei Patienten, die eine Tacrolimus-Therapie erhielten, wurden Fälle von Pure Red Cell Aplasia (PRCA) berichtet. Alle Patienten berichteten Risikofaktoren für eine PRCA wie Parvovirus B19-Infektion sowie Grunderkrankungen oder Begleitmedikationen, die mit einer PRCA assoziiert sind.

Spezielle Patientenpopulationen

Es gibt nur begrenzte Erfahrung bei nichtkaukasischen Patienten und bei Patienten mit erhöhtem immunologischen Risiko (z.B.: nach Retransplantation, Nachweis Panelreaktiver Antikörper (PRA)).

Eine Dosisreduktion kann möglicherweise bei Patienten, die eine schwere Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2) aufweisen, erforderlich sein.

Sonstige Bestandteile

TACRO-cell® enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, 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 Hinweise auf eine gastrointestinale Verstoffwechslung durch CYP3A4 in der Darmwand. Die gleichzeitige Anwendung von Substanzen, die als Hemmer oder Induktoren von CYP3A4 bekannt sind, kann den Stoffwechsel von Tacrolimus beeinflussen und folglich die Blutwerte von Tacrolimus erhöhen oder senken. Es empfiehlt sich, die Tacrolimus-Blutspiegel bei gleichzeitiger Verabreichung von Substanzen, die den CYP3A-Stoffwechsel verändern können oder einen anderen Einfluss auf den Tacrolimus-Blutspiegel haben können, zu überwachen und die Tacrolimus-Dosis zur Aufrechterhaltung gleichmäßiger Konzentrationen entsprechend einzustellen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

CYP3A4 Inhibitoren, die potentiell zu erhöhten Tacrolimus-Blutspiegeln führen

Eine Erhöhung der Blutspiegel von Tacrolimus konnte in der Klinik unter folgenden Substanzen nachgewiesen werden: Eine stark ausgeprägte Wechselwirkung wurde mit Antimykotika wie Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol, Voriconazol und Isavuconazol sowie mit dem Macrolid-Antibioti-

kum Erythromycin und HIV-Proteasehemmern (z.B. Ritonavir, Nelfinavir, Saquinavir) oder HCV-Proteaseinhibitoren (z.B. Telaprevir, Boceprevir und der Kombination von Ombitasvir und Paritaprevir mit Ritonavir [bei Anwendung mit oder ohne Dasabuvir]), dem pharmakokinetischen Verstärker Cobicistat und den Tyrosinkinase-Inhibitoren Nilotinib und Imatinib beobachtet. Bei gleichzeitiger Verwendung solcher Substanzen muss die Tacrolimus-Dosis in nahezu allen Fällen herabgesetzt werden. Pharmakokinetikstudien ergaben, dass der Anstieg der Blutspiegel hauptsächlich aus der erhöhten oralen Bioverfügbarkeit von Tacrolimus, bedingt durch die Hemmung der gastrointestinalen Verstoffwechslung, resultiert. Die Auswirkung auf die Leber-Clearance ist weniger ausgeprägt.

Schwächer ausgeprägte Wechselwirkungen waren mit Clotrimazol, Clarithromycin, Josamycin, Nifedipin, Nicardipin, Diltiazem, Verapamil, Danazol, Ethinylestradiol, Omeprazol und Nefazodon zu verzeichnen.

In vitro konnte gezeigt werden, dass folgende Substanzen potentielle Hemmstoffe des Tacrolimus-Stoffwechsels sind: Bromocriptin, Kortison, Dapson, Ergotamin, Gestoden, Lidocain, Mephentoin, Miconazol, Midazolam, Nilvadipin, Norethisteron, Chinidin, Tamoxifen und Troleandomycin.

Es wurde berichtet, dass Grapefruitsaft den Tacrolimus-Blutspiegel erhöht. Daher sollte Grapefruitsaft vermieden werden. Lansoprazol und Cyclosporin können potentiell den CYP3A4-vermittelten Stoffwechsel von Tacrolimus hemmend und somit die Tacrolimus-Vollblutkonzentration erhöhen.

Andere Interaktionen, die potentiell zu erhöhten Tacrolimus-Blutspiegeln führen

Tacrolimus wird in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden. Mögliche Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die eine hohe Affinität zu Plasmaproteinen aufweisen (z.B. nichtsteroidale Antiphlogistika, orale Antikoagulantien, orale Antidiabetika), sind zu berücksichtigen. Andere mögliche Wechselwirkungen, die zu erhöhter systemischer Exposition von Tacrolimus führen können, sind mit Prokinetika wie Metoclopramid und Cisaprid, Cimetidin, Magnesium-Aluminiumhydroxid.

CYP3A4-Induktoren, die potentiell zu reduzierten Tacrolimus-Blutspiegeln führen

Eine Herabsetzung der Blutspiegel von Tacrolimus konnte in der Klinik unter folgenden Substanzen nachgewiesen werden: Eine stark ausgeprägte Wechselwirkung wurde mit Rifampicin, Phenytoin oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) festgestellt. Hier sind in fast allen Fällen höhere Tacrolimus-Dosen erforderlich. Auch mit Phenytoin wurden klinisch bedeutsame Wechselwirkungen beobachtet. Unter Erhaltungsdosen von Kortikosteroiden war eine Herabsetzung der Tacrolimus-Blutspiegel zu verzeichnen.

Hochdosiertes Prednisolon oder Methylprednisolon, das bei akuten Abstoßungsreaktionen eingesetzt wird, kann die Konzentration von Tacrolimus im Blut erhöhen oder senken.

Carbamazepin, Metamizol und Isoniazid können die Tacrolimuskonzentrationen im Blut herabsetzen.

Wirkung von Tacrolimus auf den Stoffwechsel anderer Arzneimittel

Tacrolimus ist als CYP3A4-Hemmer bekannt. Die gleichzeitige Anwendung von Tacrolimus mit Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, kann 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. Bei Patienten, die Tacrolimus im Anschluss an eine Ciclosporin-Behandlung erhalten, ist ebenfalls 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 liegt nur eine beschränkte Anzahl von Daten vor, die darauf schließen lassen, dass die Pharmakokinetik der Statine durch die gleichzeitige Gabe von Tacrolimus kaum beeinflusst wird.

Die Ergebnisse von Tierversuchen lassen darauf schließen, dass Tacrolimus 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.

Andere Wechselwirkungen, die zu klinisch ungünstigen Effekten führen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tacrolimus und anderen Arzneimitteln mit nephrotoxischen oder neurotoxischen Wirkungen können diese Effekte verstärkt werden (z.B. Aminoglykoside, Gyrasehemmer, Vancomycin, Sulfamethoxazol + Trimethoprim, nichtsteroidale Antiphlogistika, Ganciclovir oder Aciclovir).

Eine Verstärkung der Nephrotoxizität konnte nach Gabe von Amphotericin B und Ibuprofen in Verbindung mit Tacrolimus beobachtet werden.

Da es unter Tacrolimus zu einer Hyperkaliämie oder zur Verstärkung einer bereits bestehenden Hyperkaliämie kommen kann, ist eine hohe Kaliumzufuhr oder die Verwendung kaliumsparender Diuretika (z.B. Amilorid, Triamteren oder Spironolacton) zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Wirksamkeit von Impfungen kann durch Immunsuppressiva beeinträchtigt werden. Eine während der Behandlung mit Tacrolimus durchgeführte Impfung kann sich als weniger wirksam erweisen. Lebendimpfstoffe sollen nicht gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Ergebnisse von Untersuchungen am Menschen lassen erkennen, dass Tacrolimus die Plazentaschranke passiert. Die Resultate einer geringen Zahl von Untersuchungen an Transplantationspatienten liefern keinen Hinweis darauf, dass unter Tacrolimus im Vergleich zu anderen Immunsuppressiva ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen auf den Verlauf und das Ergebnis der Schwangerschaft besteht. Jedoch wurden einige Fälle von spontanen Fehlgeburten berichtet. Bisher sind keine anderen einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar.

Die Verabreichung von Tacrolimus an Schwangere kommt in Betracht, wenn keine sicherere Alternative zur Verfügung steht und wenn das potentielle Risiko für den Fötus durch den wahrgenommenen Nutzen einer solchen Behandlung gerechtfertigt ist. Bei Belastung in utero empfiehlt sich eine Überwachung des Neugeborenen auf eventuelle schädliche Wirkungen von Tacrolimus (insbesondere hinsichtlich der Wirkung auf die Nieren). Es besteht das Risiko einer Frühgeburt (< Woche 37) (Inzidenz von 66 von 123 Geburten, d.h. 53,7%; jedoch zeigten die Daten, dass die Mehrheit der Neugeborenen ein normales Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter hatten) und einer Hyperkaliämie des Neugeborenen (Inzidenz 8 von 111 Neugeborenen, d.h. 7,2%), die sich allerdings spontan wieder normalisiert.

Bei Ratten und Kaninchen verursachte Tacrolimus in Dosen, die auf das Muttertier toxisch wirken, eine embryofetale Toxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Die Ergebnisse von Untersuchungen am Menschen haben gezeigt, dass Tacrolimus in die Muttermilch übergeht. Da eine Schädigung des Säuglings nicht ausgeschlossen werden kann, sollte während der Einnahme von Tacrolimus nicht gestillt werden.

Fertilität

In 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. Solche Effekte kön-

nen im Zusammenwirken mit Alkohol verstärkt in Erscheinung treten. Es wurden keine Studien bezüglich der Wirkung von Tacrolimus auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil von Immunsuppressiva lässt sich oft wegen der Grunderkrankung des Patienten und der Behandlung mit einer Vielzahl anderer Arzneimittel nicht genau feststellen.

Viele der nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen sind reversibel und/oder sprechen auf eine Herabsetzung der Dosis an. Bei einer oralen Behandlung dürfte die Häufigkeit von Nebenwirkungen geringer sein als bei intravenöser Verabreichung. Nachfolgend werden die Nebenwirkungen von Tacrolimus nach ihrer Häufigkeit in absteigender Reihenfolge aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000, nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Wie bekanntermaßen bei anderen hochwirksamen Immunsuppressiva ist bei Patienten, die mit Tacrolimus behandelt werden, die Anfälligkeit für Infektionen (virale, bakterielle, mykotische, protozoale) häufig erhöht. Bereits bestehende Infektionen können sich verschlechtern. Infektionen können sich lokal oder systemisch manifestieren.

Fälle von BK-Virus-assoziiierter Nephropathie und JC-Virus-assoziiierter progressiver multifokaler Leukoencephalopathie (PML) wurden bei Patienten unter Immunsuppressionstherapie, einschließlich Therapie mit Tacrolimus berichtet.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen einschließlich Zysten und Polypen

Bei Patienten, welche mit Immunsuppressiva behandelt werden, erhöht sich das Risiko einer Tumorentwicklung. Es wurde sowohl über gutartige als auch bösartige Neoplasmen einschließlich EBV-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen und Hauttumoren in Verbindung mit der Behandlung mit Tacrolimus berichtet.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Anämie, Leukozytopenie, Thrombozytopenie, Leukozytose, abnorme Erythrozytenwerte.

Gelegentlich: Blutgerinnungsstörungen, abnorme Gerinnungs- und Blutungswerte, Panzytopenie, Neutropenie.

Selten: Thrombotische thrombozytopenische Purpura, Hypoprothrombinämie, thrombotische Mikroangiopathie.

Nicht bekannt: Pure Red Cell Aplasia (Erythroblastopenie)

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, Hypokalzämie, Hyponatriämie, Flüssigkeitsüberbelastung, Hyperurikämie, Appetitverminderung, Anorexie, 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, Affektstörungen, Alpträume, Halluzinationen, Geisteskrankheiten.

Gelegentlich: Psychotische Störung.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen, Tremor

Häufig: Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen, Parästhesien und Dysästhesien, Periphere Neuropathien, Schwindelgefühl, Schreibstörung, Störungen des Nervensystems

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

Selten: Erhöhter Tonus

Sehr selten: Myasthenie

Augenerkrankungen

Häufig: Verschwommenes Sehen, 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

Herzkrankungen

Häufig: Ischämische Störungen der Herzkranzgefäße, Tachykardie.

Gelegentlich: Kammerarrhythmie und Herzstillstand, Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Kammerhypertrophie, su-

Selten: präventrikuläre Arrhythmien, Palpitationen, abnormales EKG, abnormale Herz- und Pulsfrequenz.
 Sehr selten: Perikarderguss.
 Sehr selten: Abnormales Echokardiogramm.

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 des Mediastinums

Häufig: Dyspnoe, Erkrankungen des Lungenparenchyms, Pleuraerguss, Pharyngitis, Husten, Anschwellen und Entzündung der Nasenschleimhaut
 Gelegentlich: Ateminsuffizienz, Erkrankungen der Atemwege, Asthma
 Selten: Akutes Atemnotsyndrom

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Durchfall, Übelkeit
 Häufig: Gastrointestinaler Entzündungszustand, Magen-Darm-Geschwür und -Perforation, Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt, Stomatitis und Ulzeration, Aszites, Erbrechen, Schmerzen im Magen-Darm-Bereich und Abdomen, dyspeptische Zeichen und Symptome, Obstipation, Flatulenz, Blähungen und Aufgebläetheit, lockerer Stuhl, Zeichen und Symptome im Magen-Darm-Bereich
 Gelegentlich: Ileus paralyticus, Peritonitis, akute und chronische Pankreatitis, erhöhte Blutamylasewerte, gastroösophagealer Reflux, beeinträchtigte Magenentleerung
 Selten: Subileus, Pankreaspseudozyste

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Veränderungen der Leberenzymwerte und Leberfunktion, 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, starkes Schwitzen.
 Gelegentlich: Dermatitis, Photosensibilität.
 Selten: Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom).

Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Gliederschmerzen, Rückenschmerzen.
 Gelegentlich: Gelenkerkrankungen.

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 Blasenentzündung

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Dysmenorrhö und Uterusblutungen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Asthenische Zustände, fieberhafte Störungen, Ödem, Schmerzen und Beschwerden, erhöhte Blutspiegel der alkalischen Phosphatase, Gewichtszunahme, gestörtes Empfinden der Körpertemperatur.
 Gelegentlich: Multiples Organversagen, grippeartige Erkrankung, Temperaturunverträglichkeit, Druckgefühl in der Brust, Zitterigkeit, Krankheitsgefühl, erhöhte Laktatdehydrogenase-Konzentrationen im Blut, Gewichtsverlust.
 Selten: Durst, Sturz, Ulkus, Beklemmung in der Brust, beeinträchtigte Beweglichkeit.
 Sehr selten: Zunahme des Fettgewebes.

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Häufig: Primäre Funktionsstörung des Transplantats

Anwendungsfehler, einschließlich unachtsamer, unbeabsichtigter oder unbeaufsichtigter Umstellung zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit unmittelbarer oder retardierter Freisetzung, sind beobachtet worden. Eine Reihe von damit zusammenhängenden Transplantatabstoßungen ist berichtet worden (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
 D-53175 Bonn
 Website: www.bfarm.de
 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bisher liegen nur wenige Erfahrungen mit Überdosierungen vor. Es wurde über mehrere Fälle berichtet, in denen das Präparat versehentlich in zu hohen Dosen eingenommen wurde. Dabei wurden unter anderem folgende Symptome beobachtet: Tremor, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Infektionen, Urtikaria, Lethargie, Anstieg des Blutharnstickstoffs, erhöhte Serumkreatinin und Alaninaminotransferasespiegel.

Ein spezifisches Antidot zu Tacrolimus ist nicht verfügbar. Im Falle einer Überdosierung sind allgemein unterstützende Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung angezeigt.

Aufgrund seines hohen Molekulargewichts, seiner geringen Wasserlöslichkeit und der hohen Bindung an Erythrozyten und Plasmaproteine kann angenommen werden, dass Tacrolimus nicht dialysierbar ist. Hingegen liegen vereinzelte Erfahrungen über Patienten mit sehr hohen Tacrolimus-Konzentrationen im Plasma vor, bei denen der Einsatz von Hämodialyse bzw. Hämodiafiltration toxische Tacrolimuspiegel senken konnte. Im Falle einer oralen Intoxikation können eine Magenspülung und/oder die Einnahme von absorbierenden Mitteln (z.B. Aktivkohle) von Nutzen sein, wenn sie kurz nach der Überdosierung zum Einsatz kommen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Calcineurin-Inhibitoren;
 ATC-Code: L04A D02

Wirkmechanismus

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. Dies führt zu einer calciumabhängigen Hemmung von Signaltransduktionswegen in der T-Zelle und verhindert damit die Transkription einer bestimmten Reihe von Lymphokin-Genen.

Tacrolimus ist ein hochwirksames Immunsuppressivum, dessen Aktivität sowohl in vitro als auch in vivo 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 ca. 175 lungen-transplantierten Patienten, bei 475 Patienten, die sich einer Pankreastransplantation unterzogen hatten und in 630 Fällen nach einer Darmtransplantation als Basisimmunsuppressivum eingesetzt. Insgesamt entsprach das Sicherheitsprofil von Tacrolimus in diesen veröffentlichten Studien den Beobachtungen in den großen Studien, in denen die Substanz bei Leber-, Nieren- und Herztransplantatempfängern zur Basisimmunsuppression verwendet wurde. Über die Wirksamkeit dieser Behandlung in den größten Studien wird im Folgenden berichtet.

Lungentransplantation

In einer Zwischenanalyse über eine kürzlich durchgeführte, multizentrische Studie wird über 110 Patienten berichtet, die im Rahmen einer 1 : 1-Randomisierung entweder Tacrolimus oder Ciclosporin erhielten. Tacrolimus wurde zu Behandlungsbeginn in einer Dosierung 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 waren akute Abstoßungsreaktionen bei den mit Tacrolimus behandelten Patienten weniger häufig zu beobachten als unter Ciclosporin (11,5% vs. 22,6%). Auch eine chronische Transplantatabstoßung (Bronchiolitis obliterans-Syndrom) trat im ersten Jahr nach der Transplantation unter Tacrolimus nicht so häufig auf (2,86% vs. 8,57%). Die Überlebensrate nach einem Jahr betrug 80,8% in der Tacrolimus-Gruppe und 83% bei den mit Ciclosporin behandelten Patienten.

In einer anderen randomisierten Studie wurden 66 Patienten mit Tacrolimus und 67 mit Ciclosporin behandelt. Tacrolimus wurde zu Behandlungsbeginn in einer Dosierung von 0,025 mg/kg/Tag als Dauerinfusion verabreicht. Orales Tacrolimus wurde in Dosen von 0,15 mg/kg/Tag gegeben. Danach wurde die Dosierung zum Erreichen der angestrebten Talspiegel (10–20 ng/ml) entsprechend eingestellt. Die Überlebensrate betrug nach 1 Jahr unter Tacrolimus 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 geringer als unter Ciclosporin (0,85 bzw. 1,09). Bei den mit Tacrolimus behandelten Patienten kam es in 21,7% der Fälle zur Entstehung einer Bronchiolitis obliterans im Vergleich zu 38,0% unter Ciclosporin ($p = 0,025$). Die Anzahl von Fällen, in denen von Ciclosporin auf Tacrolimus umgestellt werden musste ($n = 13$), war signifikant größer ($p = 0,02$) als die Zahl der Patienten, die von Tacrolimus auf Ciclosporin umgestellt wurden ($n = 2$).

In einer weiteren, in zwei Kliniken durchgeführten randomisierten Studie erhielten 26 Patienten Tacrolimus und 24 Ciclosporin. Tacrolimus wurde zu Behandlungsbeginn in

einer Dosierung von 0,05 mg/kg/Tag als Dauerinfusion verabreicht. Orales Tacrolimus wurde in Dosen von 0,1–0,3 mg/kg/Tag gegeben. Danach wurde die Dosierung zum Erreichen der angestrebten Talspiegel (12–15 ng/ml) entsprechend eingestellt. Die Überlebensrate betrug nach 1 Jahr unter Tacrolimus 73,1% und in der Ciclosporin-Gruppe 79,2%. 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.

In allen drei Studien waren vergleichbare Überlebensraten zu verzeichnen. Die Häufigkeit akuter Abstoßungsreaktionen war in allen drei Studien unter Tacrolimus zahlenmäßig geringer als in der Ciclosporin-Gruppe. In einer Studie war die Häufigkeit der Entstehung eines Bronchiolitis obliterans-Syndroms bei den mit Tacrolimus behandelten Patienten signifikant geringer.

Pankreastransplantation

Eine multizentrische Studie wurde an 205 Patienten durchgeführt, die sich gleichzeitig einer Pankreas- und Nierentransplantation unterzogen. Nach einem randomisierten Verfahren erhielten 103 Patienten Tacrolimus und 102 Ciclosporin. Die orale Initialdosis (per Protokoll) von Tacrolimus betrug 0,2 mg/kg/Tag und wurde zum Erreichen der angestrebten Talspiegel am 5. Tag nach der Transplantation (8–15 ng/ml) und nach 6 Monaten (5–10 ng/ml) entsprechend eingestellt. Unter Tacrolimus war nach 1 Jahr eine signifikant höhere Pankreasüberlebensrate zu verzeichnen als unter Ciclosporin (91,3% vs. 74,5%, $p < 0,0005$). Die Überlebensrate des Nierentransplantats war in beiden Gruppen etwa gleich. Insgesamt wurden 34 Patienten von Ciclosporin auf Tacrolimus umgestellt, während nur sechs Tacrolimus-Patienten eine andere Therapie benötigten.

Darmtransplantation

Die veröffentlichten klinischen Ergebnisse einer monozentrischen Studie über Tacrolimus als Basisimmunsuppressivum nach Darmtransplantationen zeigen bei 155 Patienten (65 Darmtransplantationen, 75 Transplantationen von Leber und Darm und 25 multiviszerales Transplantationen) unter Tacrolimus und Prednison folgende aktuarielle Überlebensraten: 75% nach 1 Jahr, 54% nach 5 Jahren und 42% nach 10 Jahren. In den ersten Jahren wurde orales Tacrolimus zu Behandlungsbeginn in einer Initialdosis von 0,3 mg/kg/Tag gegeben. Mit zunehmender Erfahrung wurden im Verlauf von 11 Jahren immer bessere Ergebnisse erzielt.

Die bei dieser Indikation in diesem Zeitraum erzielten Verbesserungen werden einer Reihe neuer Verfahren zugeschrieben: z.B. Methoden zur Früherkennung von EBV- und CMV -Infektionen, Knochenmarkvergrößerung, zusätzliche Gabe des Interleukin-2-Antagonisten Daclizumab, niedrigere Anfangsdosen von Tacrolimus, die zu Talspiegeln zwischen 10 und 15 ng/ml führen und neuerdings Transplantatbestrahlung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Beim Menschen konnte gezeigt werden, dass Tacrolimus aus dem gesamten Ma-

gendarmtrakt resorbiert wird. Nach oraler Gabe von Tacrolimus Kapseln werden innerhalb von ca. 1–3 Stunden maximale Blutspiegel (C_{max}) erreicht. In manchen Fällen wird Tacrolimus anscheinend über einen längeren Zeitraum kontinuierlich resorbiert, so dass ein relativ flaches Resorptionsprofil entsteht. Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Tacrolimus liegt in der Größenordnung von 20–25%.

Bei Lebertransplantatempfängern kam es nach oraler Verabreichung von 0,3 mg/kg/Tag bei den meisten Patienten innerhalb von 3 Tagen zu Steady-state-Konzentrationen von Tacrolimus.

An gesunden Probanden konnte nachgewiesen werden, dass äquivalente Dosen von Tacrolimus 0,5 mg, Tacrolimus 1 mg und Tacrolimus 5 mg Hartkapseln bioäquivalent sind.

Geschwindigkeit und Umfang der Resorption von Tacrolimus erreichen im Nüchternzustand die höchsten Werte. In Anwesenheit von Nahrung werden diese beiden Parameter verringert. Dieser Effekt kommt im Anschluss an eine Mahlzeit mit hohem Fettgehalt am stärksten zur Geltung. Nach einer Mahlzeit mit hohem Kohlenhydratgehalt ist er hingegen weniger stark ausgeprägt.

Bei stabilen Lebertransplantatempfängern verringerte sich die Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Tacrolimus im Anschluss an eine Mahlzeit mit mittelgradigem Fettgehalt (34% Kalorien). Dabei kam es im Vollblut zu einer Herabsetzung von AUC (27%) und C_{max} (50%) sowie zu einer Erhöhung von t_{max} (173%).

Bei stabilen Nierentransplantatempfängern, die Tacrolimus unmittelbar nach einem normalen mitteleuropäischen Frühstück erhielten, trat die Wirkung auf die orale Bioverfügbarkeit weniger stark in Erscheinung. Demgegenüber waren im Vollblut eine Herabsetzung der AUC (2–12%) und C_{max} (15–38%) sowie eine Erhöhung von t_{max} (38–80%) zu verzeichnen.

Der Gallefluss hat keinen Einfluss auf die Resorption von Tacrolimus.

Im Steady state ist eine stark ausgeprägte Korrelation zwischen AUC und den Talspiegeln im Vollblut zu beobachten. Aus diesem Grund liefert die Überwachung der Talspiegel im Vollblut gute Schätzwerte für die systemische Exposition.

Verteilung

Beim Menschen kann die Disposition von Tacrolimus nach einer intravenösen Infusion durch ein 2-Phasenmodell beschrieben werden. Im systemischen Kreislauf wird Tacrolimus in hohem Maße an die Erythrozyten gebunden, so dass das Vollblut- zu Plasma-Konzentrationsverhältnis ca. 20 : 1 beträgt. Im Plasma wird Tacrolimus größtenteils (>98,8%) an Plasmaproteine gebunden, hauptsächlich an Serumalbumin und α -1-saures Glykoprotein.

Tacrolimus wird im Organismus weitgehend verteilt. Im Steady state beträgt das auf die Plasmaspiegel bezogene Verteilungsvolumen bei gesunden Probanden ca. 1300 l. Das auf der Grundlage von Vollblutkonzentrationen

trationen berechnete Verteilungsvolumen beträgt im Durchschnitt 47,6 l.

Metabolisierung und Biotransformation

Tacrolimus wird weitgehend in der Leber metabolisiert, hauptsächlich durch das Cytochrom P450-3A4. Ferner unterliegt die Substanz 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 überhaupt 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

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 wie 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.

Sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Verabreichung von ¹⁴C-markiertem Tacrolimus wurde der größte Teil der Radioaktivität im Kot ausgeschieden. Ca. 20% der Radioaktivität wurden im Urin eliminiert. Der Anteil von unverändertem Tacrolimus im Urin und im Kot lag unter 10%. Dies lässt darauf schließen, dass Tacrolimus vor der Ausscheidung fast vollständig metabolisiert wird, wobei die Ausscheidung hauptsächlich über die Galle erfolgt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei der Ratte und beim Pavian konnte in Toxizitätsstudien nachgewiesen werden, dass Nieren und Pankreas die wichtigsten toxikologischen Zielorgane von Tacrolimus sind. Bei der Ratte verursachte Tacrolimus toxische Wirkungen auf das Nervensystem und die Augen. Beim Kaninchen kam es

nach intravenöser Verabreichung der Substanz zu reversiblen kardiotoxischen Erscheinungen.

Bei Ratte und Kaninchen war nur nach Gabe von Dosen, die beim Muttertier eine signifikante Toxizität aufweisen, eine embryofetale Toxizität zu beobachten. Bei der Ratte wurde die Fortpflanzungsfunktion der weiblichen Tiere einschließlich der Geburt nach Gabe toxischer Dosen beeinträchtigt. Geburtsgewicht, Lebensfähigkeit und Wachstum der Jungen war nach Gabe toxischer Dosen verringert.

Bei der Ratte beeinträchtigte Tacrolimus die Fertilität männlicher Tiere (Anzahl und Motilität des Spermias).

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

TACRO-cell® 0,5 mg Hartkapseln

Kapselinhalt:

Croscarmellose-Natrium

Lactose

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Povidon K30

Kapselhülle:

Gelatine

Titandioxid (E 171)

Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)

TACRO-cell® 1 mg Hartkapseln

Kapselinhalt:

Croscarmellose-Natrium

Lactose

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Povidon K30,

Kapselhülle:

Gelatine

Titandioxid (E 171)

TACRO-cell® 5 mg Hartkapseln

Kapselinhalt:

Croscarmellose-Natrium

Lactose

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Povidon K30,

Kapselhülle:

Gelatine

Titandioxid (E 171)

Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Tacrolimus ist nicht kompatibel mit PVC. Schläuche, Spritzen und alle weiteren Materialien, die zur Herstellung oder Verabreichung einer Suspension von TACRO-cell® Kapseln 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 aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC /Aluminium-Durchdrückpackungen.

Eine Durchdrückpackung enthält jeweils 10 Kapseln. Die Durchdrückpackungen sind jeweils in einem Aluminiumbeutel mit Trocknungsmittel abgepackt.

Originalpackungen mit 50 oder 100 Hartkapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH

Stadastraße 2 – 18

61118 Bad Vilbel

Telefon: 06101 603-0

Telefax: 06101 603-3888

8. Zulassungsnummern

TACRO-cell® 0,5 mg Hartkapseln

76343.00.00

TACRO-cell® 1 mg Hartkapseln

76344.00.00

TACRO-cell® 5 mg Hartkapseln

76345.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:

17.01.2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

23.01.2019

10. Stand der Information

Juni 2019

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin