

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Tacrolimus Accord 0,5 mg Hartkapseln
Tacrolimus Accord 1 mg Hartkapseln
Tacrolimus Accord 5 mg Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Kapsel enthält 0,5 mg Tacrolimus (als Tacrolimus-Monohydrat).

Sonstiger Bestandteil:
50,14 mg Lactose-Monohydrat.

Jede Kapsel enthält 1 mg Tacrolimus (als Tacrolimus-Monohydrat).

Sonstiger Bestandteil:
48,68 mg Lactose-Monohydrat.

Jede Kapsel enthält 5 mg Tacrolimus (als Tacrolimus-Monohydrat).

Sonstiger Bestandteil:
98,86 mg Lactose-Monohydrat.

Für die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel

0,5 mg:
Hellgelbe/hellgelbe Hartgelatine kapseln, ungefähr 11,40 mm, Größe „5“, Aufdruck „TCR“ auf der Kappe und „0,5“ auf dem Kapselkörper, gefüllt mit weißem bis grauweißem körnigem Pulver.

1 mg:
Weiße/weiße Hartgelatine kapseln, ungefähr 11,40 mm, Größe „5“, Aufdruck „TCR“ auf der Kappe und „1“ auf dem Kapselkörper, gefüllt mit weißem bis grauweißem körnigem Pulver.

5 mg:
Pinkfarbene/pinkfarbene Hartgelatine kapseln, ungefähr 14,30 mm, Größe „4“, Aufdruck „TCR“ auf der Kappe und „5“ auf dem Kapselkörper, gefüllt mit weißem bis grauweißem körnigem 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, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Tacrolimus erfordert eine sorgfältige Überwachung durch entsprechend qualifiziertes und ausgestattetes 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. Auf-

grund 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 Dosis 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). In Folge einer Umstellung auf eine alternative Formulierung müssen eine therapeutische Arzneimittelüberwachung und entsprechende Dosisanpassungen durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass die systemische Exposition von Tacrolimus erhalten bleibt.

Allgemeines

Die im Folgenden empfohlenen Initialdosen sind nur als Richtlinien gedacht. Die Tacrolimus-Dosierung sollte in erster Linie auf der klinischen Beurteilung von Abstoßung und Verträglichkeit im Einzelfall und auf Blutspiegelbestimmungen beruhen (siehe nachstehend empfohlene, angestrebte Konzentrationen im Vollblut). 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. Falls erforderlich, kann der Kapselinhalt in Wasser suspendiert und über eine Magensonde zugeführt werden.

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

Art der Anwendung

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

Zum Gewährleisten 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 bleiben. Aus diesem Grund kann 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 0,10–0,20 mg/kg/Tag, aufgeteilt auf zwei Einzeldosen, z. B. morgens und abends) begonnen werden. Die Einnahme der Kapseln sollte ca.

12 Stunden nach Abschluss der Operation beginnen.

Falls der klinische Zustand des Patienten keine orale Gabe der Dosis erlaubt, muss eine intravenöse Behandlung in Form einer 24-Stunden-Dauerinfusion in Dosen von 0,01–0,05 mg/kg /Tag begonnen werden.

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Kinder

Als orale Initialdosis sind 0,30 mg/kg /Tag zu verabreichen, einzunehmen in zwei getrennten Dosen (z. B. morgens und abends). Falls der klinische Zustand des Patienten keine orale Gabe der Dosis erlaubt, muss eine intravenöse Behandlung in Form einer 24 Stunden-Dauerinfusion in einer Initialdosis von 0,05 mg/kg /Tag begonnen werden.

Dosisanpassung nach der Transplantation bei Erwachsenen und Kindern

Die Tacrolimus-Dosierung 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 Kortikosteroid-Therapie 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.

Nach 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 0,20–0,30 mg/kg /Tag, aufgeteilt in zwei Einzeldosen (z. B. morgens und abends) begonnen werden. Die Einnahme der Kapseln sollte in den ersten 24 Stunden nach Abschluss der Operation beginnen.

Falls der klinische Zustand des Patienten keine orale Gabe erlaubt, muss Tacrolimus intravenös in Form einer 24 Stunden-Dauerinfusion in Dosen von 0,05–0,10 mg/kg/Tag gegeben werden.

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Kinder

Als orale Initialdosis sind 0,30 mg/kg/Tag zu verabreichen, einzunehmen in zwei getrennten Dosen (z. B. morgens und abends). Falls der klinische Zustand des Patienten keine orale Gabe der Dosis erlaubt, muss eine

TACROLIMUS ACCORD

intravenöse Behandlung in Form einer 24 Stunden-Dauerinfusion in einer Initialdosis von 0,075–0,100 mg/kg/Tag begonnen werden.

Dosisanpassung nach der Transplantation bei Erwachsenen und Kindern

Die Tacrolimus-Dosierung 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 Kortikosteroid-Therapie und kurzfristige Gaben monoklonaler/polyklonaler Antikörper eingesetzt. Bei Anzeichen einer Vergiftung (z. B. stark ausgeprägte Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8) muss die Dosis der Tacrolimus-Kapsel möglicherweise herabgesetzt werden.

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

Der Abschnitt „Dosisanpassung 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 Therapie mit 0,075 mg/kg/Tag, aufgeteilt auf zwei Einzeldosen (z. B. morgens und abends), einzuleiten. Die orale Therapie sollte innerhalb von 5 Tagen nach der Transplantation beginnen, wenn sich der klinische Zustand des Patienten stabilisiert hat. Falls der klinische Zustand des Patienten keine orale Gabe der Dosis erlaubt, muss eine intravenöse Behandlung in Form einer 24 Stunden-Dauerinfusion in einer Initialdosis von 0,01–0,02 mg/kg/Tag begonnen werden.

Es wurden Daten über ein alternatives Verfahren veröffentlicht, bei dem die orale Therapie mit Tacrolimus innerhalb von 12 Stunden nach der Transplantation aufgenommen wurde. Dieser Therapieansatz kam nur bei Patienten ohne Organdysfunktion (z. B. eingeschränkte Nierenfunktion) zur Anwendung. In solchen Fällen wurde eine orale Anfangsdosis von 2–4 mg Tacrolimus pro Tag in Verbindung mit Mycophenolatmofetil und Kortikosteroiden oder mit Sirolimus und Kortikosteroiden gegeben.

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Kinder

Bei Herztransplantationen im Kindesalter wurde Tacrolimus mit und ohne Antikörperinduktion eingesetzt.

Bei Patienten ohne Antikörperinduktion, die Tacrolimus zunächst intravenös erhalten, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 0,03–0,05 mg/kg/Tag als 24-Stunden-Dauerinfusion. Dabei sollen Vollblutkonzentrationen von Tacrolimus zwischen 15–25 ng/ml erreicht werden. Die Umstellung auf eine orale Therapie sollte erfolgen, sobald die klinischen Umstände dies erlauben. Die orale Therapie ist 8–12 Stunden nach dem Absetzen der intravenösen Infusion mit 0,30 mg/kg/Tag aufzunehmen.

Wenn im Anschluss an eine Antikörperinduktion mit einer oralen Tacrolimus-Behandlung begonnen wird, empfiehlt sich eine Anfangsdosierung von 0,10–0,30 mg/kg/Tag, aufgeteilt auf zwei Einzeldosen (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 Abstoßungsreaktion – 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, sollte eine orale Initialdosis von 0,15 mg/kg/Tag, aufgeteilt auf zwei Einzeldosen (z. B. morgens und abends) verabreicht werden.

Bei Kindern, die auf Tacrolimus umgestellt wurden, sollte eine orale Initialdosis von 0,20–0,30 mg/kg/Tag, aufgeteilt auf zwei Einzeldosen (z. B. morgens und abends) 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 begrenzten Daten aus prospektiven klinischen Studien. Bei lungentransplantierten Patienten wurde Tacrolimus in einer oralen Initialdosis von 0,10–0,15 mg/kg/Tag eingesetzt. Nach Pankreastransplantationen wurden 0,2 mg/kg/Tag und nach Darmtransplantationen 0,3 mg/kg/Tag als orale Initialdosis eingesetzt.

Dosisanpassungen in speziellen Patientengruppen

Ethnische Zugehörigkeit:

Im Vergleich zu Kaukasiern benötigen Patienten mit schwarzer Hautfarbe höhere Ta-

crolimus-Dosen, um ähnliche Talspiegel zu erreichen.

Geschlecht:

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass männliche und weibliche Patienten unterschiedliche Dosen benötigen, um ähnliche Talspiegel zu erreichen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Da die Nierenfunktion keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Tacrolimus hat, kann davon ausgegangen werden, dass eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist. Aufgrund des nephrotoxischen Potenzials von Tacrolimus wird jedoch eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion empfohlen (einschließlich einer regelmäßigen Bestimmung der Serumkreatinin-Spiegel, einer Berechnung der Kreatinin-Clearance und einer Überwachung des Harnvolumens).

Patienten im Kindesalter:

In der Regel werden bei Kindern vergleichbare Blutspiegel erst nach Gabe von 1,5- 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

Bei einer Umstellung von Ciclosporin-Behandlung auf eine Tacrolimus-Behandlung ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5). Die Behandlung mit Tacrolimus darf erst nach Prüfung der Ciclosporin-Blutspiegel und der klinischen Situation des Patienten aufgenommen werden. Bei Vorliegen erhöhter Ciclosporin-Blutspiegel, 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 Ciclosporin-Clearance sind die Ciclosporin-Spiegel 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 beruhen.

Als Hilfsmittel für die Optimierung der Dosierung können zur Bestimmung der Tacrolimus-Konzentrationen im Vollblut mehrere Immunassays, wie der halbautomatisierte Mikropartikel-Enzym-Immunassay (MEIA) herangezogen werden. Die in der Literatur angegebenen Konzentrationen sind unter Berücksichtigung der verwendeten Bestimmungsmethoden sorgfältig mit individuellen Werten zu vergleichen. In der klinischen Praxis werden Vollblutkonzentrationen mit Immunassay-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, unmit-

telbar vor der nächsten Gabe, erfolgen. Die Häufigkeit der Blutspiegelbestimmungen richtet sich nach den klinischen Umständen. Da Tacrolimus ein Wirkstoff mit einer langsamen Clearance ist, können Veränderungen der Blutspiegel erst mehrere Tage nach Anpassung der Dosis in Erscheinung treten. In der ersten Zeit nach der Transplantation sind die Talspiegel ungefähr 2-mal wöchentlich zu kontrollieren. Im Verlauf der Erhaltungstherapie ist eine regelmäßige Bestimmung zu empfehlen. Die Blut-Talspiegel 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 daraus schließen, dass bei den meisten Patienten eine erfolgreiche Behandlung möglich ist, wenn die Blut-Talspiegel von Tacrolimus 20 ng/ml nicht überschreiten. Bei der Beurteilung von Vollblutspiegeln ist die klinische Situation des Patienten zu berücksichtigen.

In der klinischen Praxis liegen in der ersten Zeit nach der Transplantation die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut gewöhnlich im Bereich von 5–20 ng/ml bei lebertransplantierten Patienten und bei 10–20 ng/ml bei nieren- und herztransplantierten Patienten. 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 oder andere Makrolide oder einen der in Abschnitt 6.1 aufgelisteten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Überwachung in der Phase nach Transplantation

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.

Fehler bei der Arzneimittelgabe

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 in Folge 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 Kontroll-

le eines in der Transplantationsmedizin erfahrenen Mediziners vorgenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Pflanzliche Präparate

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

Diarrhö

Bei Patienten mit Diarrhö ist eine besonders sorgfältige Überwachung der Tacrolimus-Konzentrationen im Blut geboten, da die Tacrolimus-Blutspiegel unter diesen Umständen erhebliche Schwankungen unterworfen sein können.

Ciclosporin

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 Abschnitt 4.2 und 4.5).

Herzerkrankungen

In seltenen Fällen war eine Kammer- oder Septumhypertrophie zu beobachten, die als Kardiomyopathien berichtet wurden. Diese Störung war in den meisten Fällen reversibel und trat hauptsächlich bei Kindern in Erscheinung, deren Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut weit über den empfohlenen Höchstwerten lagen. Weitere Faktoren, die das Risiko solcher klinischer Störungen erhöhen, sind eine bereits bestehende Herzerkrankung, 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 ist eine Herabsetzung der Tacrolimus-Dosis oder eine Umstellung auf ein anderes Immunsuppressivum in Betracht zu ziehen. Tacrolimus kann die QT-Zeit verlängern. Zur Zeit liegt kein eindeutiger Nachweis dafür vor, dass Tacrolimus Torsades de pointes hervorruft. Bei Patienten mit einem kongenitalen Long-QT-Syndrom oder mit Verdacht auf diese Anomalie ist Vorsicht geboten.

Mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen

Unter Tacrolimus wurde über EBV-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen berichtet. Patienten, die auf Tacrolimus umgestellt wurden, sollten keine gleichzeitige Behandlung mit Anti-Lymphozyten erhalten. Es wurde berichtet, dass sehr junge (< 2 Jahre) EBV-VCA-negative Kinder ein erhöhtes Risiko in Bezug auf die Entstehung einer lymphoproliferativen Erkrankung 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 monatlang positiv sein, sind jedoch allein kein Hinweis auf das Vorliegen einer lymphoproliferativen Erkrankung oder eines Lymphoms.

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, veränderter Bewusstseinszustand, Krämpfe und Sehstörungen zeigen, sollte eine radiologische Untersuchung (z.B. MRI) durchgeführt werden. Sollte PRES festgestellt werden, ist eine adäquate therapeutische Kontrolle des Blutdruck und ein sofortiges Absetzen der systemischen Tacrolimus-Behandlung angeraten. Die meisten Patienten erholen sich vollständig, nachdem geeignete Maßnahmen ergriffen wurden.

Erythroblastopenie (Pure Red Cell Aplasia – PRAC)

Bei Patienten, die eine Tacrolimus-Behandlung erhielten, wurden Fälle von Erythroblastopenie berichtet. Alle Patienten berichteten Risikofaktoren für eine PRCA wie Parvovirus B19-Infektion, Grunderkrankungen oder Begleitmedikationen, die mit einer PRCA assoziiert sind.

Risiko für opportunistische Infektionen

Patienten unter immunsuppressiver Therapie, einschließlich einer Therapie mit Tacrolimus, besteht ein erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen (mit Bakterien, Pilzen, Viren und anderen Einzellern). Hierzu gehören BK-Virus-assoziierte Nephropathie und JC-Virus-assoziierte progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML). Diese Infektionen sind oftmals mit einer hohen Gesamt-Immunsuppression verbunden und können zu ernsthaften oder lebensbedrohlichen Erkrankungen führen, die Ärzte bei Patienten mit sich verschlechternder Nierenfunktion oder mit neurologischen Symptomen bedenken müssen.

Lichtempfindlichkeit

Wie bei anderen Immunsuppressiva sollte die Einwirkung von Sonnenlicht oder UV-Licht wegen des möglichen Risikos maligner Hautveränderungen durch schützende Kleidung und Verwendung eines Sonnenschutzmittels mit einem hohem Schutzfaktor eingeschränkt werden.

Sonstiges

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

Tacrolimus Accord enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, mit Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Eine Hartkapsel mit 0,5 mg/1 mg/5 mg Tacrolimus enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg). Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzärmer) Diät.

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 für eine gastrointestinale Verstoffwechselung durch CYP3A4 in der Darmwand. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln oder pflanzlichen Heilmitteln, die als Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 bekannt sind, kann die Verstoffwechselung von Tacrolimus beeinflussen und folglich die Blutwerte von Tacrolimus erhöhen oder senken. Es empfiehlt sich daher, die Tacrolimus-Blutspiegel bei gleichzeitiger Verabreichung von Substanzen, die den CYP3A-Stoffwechsel verändern können, zu überwachen und die Tacrolimus-Dosis zur Aufrechterhaltung gleichmäßiger Konzentrationen entsprechend einzustellen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Stoffwechselinhibitoren

Eine Erhöhung der Blutspiegel von Tacrolimus konnte klinisch unter folgenden Substanzen nachgewiesen werden: Stark ausgeprägte Wechselwirkungen wurden mit Antimykotika wie Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol und Voriconazol sowie mit dem Makrolid-Antibiotikum Erythromycin oder HIV-Proteasehemmern (z. B. Ritonavir) beobachtet. Bei gleichzeitiger Verwendung solcher Substanzen muss die Tacrolimus-Dosis bei nahezu allen Patienten herabgesetzt werden.

Schwächer ausgeprägte Wechselwirkungen wurden mit Clotrimazol, Clarithromycin, Josamycin, Nifedipin, Nicardipin, Diltiazem, Verapamil, Danazol, Ethinylestradiol, Omeprazol und Nefazodon beobachtet.

In vitro konnte gezeigt werden, dass folgende Substanzen potenzielle Inhibitoren des Tacrolimus-Metabolismus sind: Bromocriptin, Kortison, Dapson, Ergotamin, Gestoden, Lidocain, Mephentoin, Miconazol, Midazolam, Nilvadipin, Norethindron, Chinidin, Tamoxifen und (Triacetyl)oleandomycin.

Es wurde berichtet, dass Grapefruitsaft den Tacrolimus-Blutspiegel erhöht. Daher sollte Grapefruitsaft vermieden werden.

Stoffwechselinduktoren

Eine Herabsetzung der Blutspiegel von Tacrolimus konnte unter folgenden Substanzen nachgewiesen werden: Eine stark ausgeprägte Wechselwirkung wurde mit Rifampicin, Phenytoin oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) beobachtet. Hier sind bei nahezu allen Patienten höhere Tacrolimus-Dosen erforderlich. Auch mit Phenobarbital wurden klinisch bedeutsame Wechselwirkungen beobachtet. Erhaltungsdosen von Kortikosteroiden zeigten eine Herabsetzung der Tacrolimus-Blutspiegel.

Hochdosiertes Prednisolon oder Methylprednisolon wie es bei akuten Abstoßungsreaktionen eingesetzt wird, kann potenziell die Tacrolimus-Blutspiegel erhöhen oder senken.

Carbamazepin, Metamazol und Isoniazid können potenziell die Tacrolimus-Konzentrationen im Blut herabsetzen.

Wirkung von Tacrolimus auf die Metabolisierung anderer Arzneimittel

Tacrolimus ist ein bekannter CYP3A4-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Tacrolimus mit Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, kann daher deren Verstoffwechselung 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 Gabe von Ciclosporin und Tacrolimus nicht empfohlen. Zudem ist bei Patienten, die Tacrolimus im Anschluss an eine Ciclosporin-Behandlung erhalten, Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Es konnte gezeigt werden, dass Tacrolimus den Phenytoin-Blutspiegel 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 verfügbaren Daten lassen darauf schließen, dass bei gleichzeitiger Gabe von Tacrolimus die Pharmakokinetik der Statine weitgehend unverändert bleibt.

Die Ergebnisse von Tierversuchen lassen darauf schließen, dass Tacrolimus die Clearance von Pentobarbital und Phenazon verringern und deren Halbwertszeit dieser Substanzen verlängern kann.

Andere Wechselwirkungen, die zu klinisch ungünstigen Effekten führen

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tacrolimus und anderer Arzneimittel mit nephrotoxischen oder neurotoxischen Wirkungen können diese Effekte verstärkt werden (z. B. Aminoglykoside, Gyrasehemmer, Vancomycin, Cotrimoxazol, nicht-steroidale 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.

Die Wirksamkeit von Impfungen kann durch Immunsuppressiva beeinträchtigt werden. Eine während der Behandlung mit Tacrolimus durchgeführte Impfung kann sich als weniger wirksam erweisen. Lebendimpfstoffen sollen nicht gegeben werden.

Überlegungen zur Proteinbindung

Tacrolimus wird in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden. Mögliche Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die eine hohe Affinität zu Plasmaproteinen aufweisen (z. B. nicht-steroidale Antiphlogistika, orale Antikoagulantien, orale Antidiabetika) sind zu berücksichtigen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Ergebnisse von Untersuchungen am Menschen zeigen, 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 einer Schwangerschaft besteht. Es wurden jedoch Fälle von Fehlgeburten berichtet.

Bisher sind keine anderen einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar. Die Gabe von Tacrolimus an Schwangere kommt in Betracht, wenn keine sicherere Alternative zur Verfügung steht und wenn das potenzielle Risiko für den Fötus durch den wahrgenommenen Nutzen einer solchen Behandlung gerechtfertigt ist. Bei einer Exposition *in utero* empfiehlt sich eine Überwachung des Neugeborenen auf eventuelle schädliche Wirkungen von Tacrolimus (insbesondere hinsichtlich seiner Wirkung auf die Nieren). Es besteht das Risiko einer Frühgeburt (<Woche 37) und einer Hyperkaliämie des Neugeborenen (Inzidenz liegt bei 8 von 111 Neugeborenen (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). Bei der Ratte beeinträchtigte die Substanz die männliche Fertilität (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 Spermienzahl 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 können im Zusammenwirken mit Alkohol verstärkt werden.

4.8 Nebenwirkungen

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

Viele der nachstehend angeführten 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 angeführt:

sehr häufig ($\geq 1/10$)
häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
sehr selten ($< 1/10.000$)
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Wie bei anderen hochwirksamen Immunsuppressiva ist bei Patienten, die mit Tacrolimus behandelt werden, die Anfälligkeit für Infektionen häufig erhöht (virale, bakterielle, mykotische und protozoale Infektionen). 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 (einschl. Zysten und Polypen)

Bei Patienten, welche mit Immunsuppressiva behandelt werden, erhöht sich das Risiko einer Tumorentwicklung. Es wurde über gutartige oder bösartige Neoplasmen einschließlich EBV-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen und Hauttumoren unter Einnahme von Tacrolimus berichtet.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Häufig: Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Leukozytose, abnorme Erythrozytenwerte, Blutgerinnungsstörungen, abnorme Gerinnungs- und Blutungswerte, Panzytopenie, Neutropenie
Gelegentlich: Thrombotische thrombozytopenische Purpura, Hypoprothrombinämie
Selten: Erythroblastopenie (Pure Red Cell Aplasia – PRCA), Agranulozytose, hämolytische Anämie
Nicht bekannt: Erythroblastopenie (Pure Red Cell Aplasia – PRCA), Agranulozytose, hämolytische Anämie

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 und Stimmungsstörungen, Alpträume, Halluzinationen, Geisteskrankheiten
Gelegentlich: Psychotische Störung

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Tremor, Kopfschmerzen
Häufig: Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen, Parästhesien und Dysästhesien, periphere Neuropathien, Schwindelgefühl, Schreibstörungen, Störungen des Nervensystems
Gelegentlich: Koma, Blutungen im Zentralnervensystem und Apoplexie, Paralyse und Parese, Enzephalopathie, Sprachstörungen, Amnesie
Selten: Hypertonie
Sehr selten: Myasthenie

Augenerkrankungen:

Häufig: Verschwommenes Sehen, Photophobie, Augenerkrankungen
Gelegentlich: Katarakt
Selten: Blindheit

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: Ventrikuläre Arrhythmie und Herzstillstand, Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, ventrikuläre Hypertrophie, supraventrikuläre Arrhythmie, Palpitationen, abnormales EKG, abnormale Herz- und Pulsfrequenz
Selten: Perikarderguss
Sehr selten: abnormale Echokardiographie-Befunde

Gefäßerkrankungen:

Sehr häufig: Hypertonie
Häufig: Hämorrhagie, thromboembolische und ischämische Störungen, periphere Gefäßerkrankungen, hypotensive Gefäßerkrankungen
Gelegentlich: Infarkt, tiefe Venenthrombose, Schock

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Häufig: Dyspnoe, Erkrankung des Lungenparenchyms, Pleurerguss, Pharyngitis, Husten, Nasenhöhlenverlegung, Entzündung der Nasenschleimhaut
Gelegentlich: Ateminsuffizienz, Erkrankung der Atemwege, Asthma
Selten: Akutes Atemnotsyndrom

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Durchfall, Übelkeit
Häufig: Entzündung im Gastrointestinaltrakt, Magen-Darm-Geschwür und Perforation, gastrointestinale Blutungen, Stomatitis und Ulzeration, Aszites, Erbrechen, Schmerzen im Magen-Darm-Bereich und Abdomen, dyspeptische Zeichen und Symptome, Obstipation, Flatulenz, Blähung und Aufgebläetheit, lockere Stühle, Zeichen und Symptome im Magen-Darm-Bereich
Gelegentlich: Paralytischer Ileus, Peritonitis, akute und chronische Pankreatitis, erhöhte Amylasewerte im Blut, 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: Leberinsuffizienz, Gallengangstenose

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Pruritus, Exanthem, Alopezie, Akne, vermehrtes Schwitzen
Gelegentlich: Dermatitis, Photosensibilität
Selten: Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)
Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Häufig: Arthralgie, 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 Zystitis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Gelegentlich: Dysmenorrhö und Uterusblutung

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Asthenische Zustände, fieberhafte Störungen, Ödem, Schmerzen und Beschwerden, erhöhte Blutspiegel der alkalischen Phosphatase,

TACROLIMUS ACCORD



Gewichtszunahme, gestörtes Empfinden der Körpertemperatur

- Gelegentlich: Multiples Organversagen, grippeähnliche Erkrankung, Temperaturunverträglichkeit, Druckgefühl in der Brust, Zitterigkeit, Krankheitsgefühl, erhöhte Laktatdehydrogenase-Konzentrationen im Blut, Gewichtsverlust
- Selten: Durst, Sturz, Beklemmung in der Brust, beeinträchtigte Beweglichkeit, Ulkus
- Sehr selten: Zunahme des Fettgewebes

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen:

- Häufig: Primäre Funktionsstörung des Transplantats

Anwendungsfehler, einschließlich unachtsamer, unbeabsichtigter oder unbeachteter Umstellung zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit unmittelbarer oder retardierter Freisetzung sind beobachtet worden. In diesem Zusammenhang wurden Fälle von Transplantatabstoßung berichtet (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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 die folgenden Symptome beobachtet: Tremor, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Infektionen, Urtikaria, Lethargie, Anstieg des Blutharnstoffstickstoffs, erhöhte Serumkreatinin und Alaninaminotransferase-Spiegel.

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 Hämodilution oder Hämodiafiltration toxische Tacrolimuspiegel senken konnte. Im Falle einer oralen Intoxikation können eine Magenspülung und/oder die Einnahme von adsorbierenden 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: 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 Sub-

stanz 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 sowie 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 bei 630 Patienten 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.

Im Folgenden werden die Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit aus den größten Studien der jeweiligen Indikationen zusammengefasst.

Lungentransplantation

In einer Zwischenanalyse einer kürzlich durchgeführten multizentrischen 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 bis 0,03 mg/kg/Tag als Dauerinfusion verabreicht. Orales Tacrolimus wurde in Dosen von 0,05 bis 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 Transplantation unter Tacrolimus nicht so häufig auf (2,86 % versus 8,57 %). Die Überlebensrate nach einem Jahr betrug 80,8 % in der Tacrolimus-Gruppe und 83 % bei den mit Ciclosporin behandelten Patienten (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

In einer anderen randomisierten Studie wurden 66 Patienten mit Tacrolimus und 67 mit Ciclosporin behandelt. Tacrolimus wurde zu 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 von 10–20 ng/ml entsprechend angepasst. 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 (0,85 Ereignisse) geringer als unter Ciclosporin (1,09 Ereignisse). 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 ($n=2$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995; 60 : 580).

In einer weiteren, in zwei Zentren 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 von 12–15 ng/ml entsprechend angepasst. Die Überlebensrate betrug nach 1 Jahr unter Tacrolimus 73,1 % und in der Ciclosporin-Gruppe bei 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 höher (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001; 20 : 511).

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 Patienten Ciclosporin. Die orale Initialdosis von Tacrolimus betrug gemäß Protokoll 0,2 mg/kg/Tag und wurde zum Erreichen der angestrebten Talspiegel von 8 bis 15 ng/ml am 5. Tag nach der Transplantation und von 5 bis 10 ng/ml nach 6 Monaten entsprechend angepasst. 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 6 Tacrolimus-Patienten eine andere Therapie benötigten (Bechstein et al., Transplantation 2004; 77 : 1221).

Darmtransplantation

Die veröffentlichten Ergebnisse aus einer monozentrischen Studie über Tacrolimus als Basisimmunsuppressivum nach Darmtransplantationen zeigten bei 155 Patienten (65 Darmtransplantationen, 75 Transplantationen von Leber- und Darm und 25 multisystemische Transplantationen) unter Tacrolimus und Prednison folgende 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, wie 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 (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001; 234 : 404).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Nach oraler Verabreichung (0,30 mg/kg/Tag) bei Lebertransplantatempfängern wurden bei den meisten Patienten innerhalb von 3 Tagen Steady-state-Konzentrationen von Tacrolimus erreicht.

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

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 % der Kalorien). Danach 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 He-

rabsetzung 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 und Elimination

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 Grundlage von Vollblutkonzentrationen berechnete Verteilungsvolumen beträgt 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 und 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 Fraktionen 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 verfügt über eine lange und variable Halbwertszeit. Bei gesunden Probanden beträgt die durchschnittliche Halbwertszeit im Vollblut ca. 43 Stunden. Bei erwachsenen Lebertransplantationspatienten und bei Lebertransplantationsempfängern im Kindesalter lag sie im Mittel auf 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. 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

Sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Verabreichung von 14 C-markiertem Tacrolimus wurde der größte Teil der Radioaktivität im Kot ausgeschieden. Ca. 2 % der Radioaktivität wurden im Urin eliminiert. Der Anteil von unverändertem Tacrolimus im Urin und im Stuhl lag unter 1 %. 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 nach Gabe von Dosen, die beim Muttertier eine signifikante Toxizität aufwiesen, 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 Jungtiere waren nach Gabe toxischer Dosen verringert.

Bei Ratten beeinträchtigte Tacrolimus die Fertilität männlicher Tiere in Form einer verringerten Anzahl und Motilität des Sperma.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium (E468)
Hypromellose (E464)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E470b) [pflanzlich]

Kapselhülle:

Gelatine
Titandioxid (E 171)
Eisenoxid gelb (E172) (nur 0,5 mg)
Eisenoxid rot (E172) (nur 5 mg)
Natriumdodecylsulfat

Druckfarbe für Kapselhülle:

Schellack, Propylenglycol, Kaliumhydroxid, Eisenoxid schwarz (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Tacrolimus ist nicht kompatibel mit PVC (Polyvinylchlorid). Sonden, Spritzen und andere Gerätschaften, die zur Herstellung einer Suspension aus dem Inhalt von Tacrolimus-Kapsel verwendet werden, dürfen kein PVC enthalten.

TACROLIMUS ACCORD



6.3 Dauer der Haltbarkeit

0,5 mg/1 mg: 2 Jahre
5 mg: 6 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Nach der Entnahme aus der Blisterpackung sind die Hartkapseln sofort einzunehmen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister (Alu/Alu)

0,5 mg: 20, 30, 50, 60 und 100 Hartkapseln
1 mg: 20, 30, 50, 60, 90 und 100 Hartkapseln
5 mg: 30, 50, 60 und 100 Hartkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319, Pinner Road,
North Harrow, Middlesex,
HA1 4HF,
Vereinigtes Königreich

Mitvertreiber
Lyomark Pharma GmbH
Keltenring 17
82041 Oberhaching
Deutschland

8. Zulassungsnummer(n)

0,5 mg: 73417.00.00
1 mg: 73418.00.00
5 mg: 84186.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

0,5 mg/1 mg: 17. Januar 2011
5 mg: 14. März 2013

10. Stand der Information

März 2013

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin