

1. Bezeichnung des Arzneimittels**Tacni 0,5 mg Hartkapseln****Tacni 1 mg Hartkapseln****Tacni 5 mg Hartkapseln****2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**Jede **Tacni 0,5 mg Hartkapsel** enthält 0,5 mg Tacrolimus.Jede **Tacni 1 mg Hartkapsel** enthält 1 mg Tacrolimus.Jede **Tacni 5 mg Hartkapsel** enthält 5 mg Tacrolimus.**Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:**Jede **Tacni 0,5 mg Hartkapsel** enthält 109,1 mg Lactose.Jede **Tacni 1 mg Hartkapsel** enthält 108,6 mg Lactose.Jede **Tacni 5 mg Hartkapsel** enthält 104,6 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel

Tacni 0,5 mg Hartkapseln

Hartkapseln mit elfenbeinfarbigem Oberteil, elfenbeinfarbigem Unterteil und weißem Pulver.

Tacni 1 mg Hartkapseln

Hartkapseln mit weißem Oberteil, weißem Unterteil und weißem Pulver.

Tacni 5 mg Hartkapseln

Hartkapseln mit rotem Oberteil, rotem Unterteil und weißem Pulver.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

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

Behandlung von Allotransplantatabstoßungen, die sich gegenüber einer Behandlung mit anderen Immunsuppressiva als therapieresistent erweisen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der AnwendungDie Behandlung mit **Tacni Hartkapseln** 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 sofortiger oder verzögerter Freisetzung ist gefährlich. Aufgrund klinisch relevanter Unterschiede der systemischen Exposition gegenüber Tacrolimus kann dies zu Transplantatabstoßungen oder zu einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen, einschließlich einer Unter- oder Überimmunsuppression, führen.

Patienten sollten Tacrolimus in immer der gleichen Zubereitungsform und der entsprechenden täglichen Dosierung anwenden; Umstellungen der Formulierung oder des Dosierungsschemas sollten nur unter der engmaschigen Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners vorgenommen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Nach einer Umstellung auf eine alternative Formulierung müssen eine therapeutische Arzneimittelüberwachung und entsprechende Dosisanpassungen durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass die systemische Exposition gegenüber Tacrolimus erhalten bleibt.

Allgemeine Überlegungen

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 sowie auf Blutspiegelbestimmungen beruhen (siehe „Empfehlungen für das Erreichen der angestrebten Talspiegelwerte im Vollblut“). Wenn klinische Anzeichen einer Transplantatabstoßung auftreten, ist eine Veränderung 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 transnasale Nasen-sonde zugeführt werden. Tacrolimus wird normalerweise mit anderen Immunsuppressiva in der ersten postoperativen Phase verabreicht. Die Dosierung von **Tacni Hartkapseln** richtet sich dabei nach dem gewählten immunsuppressiven Therapieschema.

Dauer der Anwendung

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

Dosierung**Dosierungsempfehlungen-Lebertransplantation****Prophylaxe der Transplantatabstoßung-Erwachsene**

Die orale Behandlung mit Tacrolimus sollte mit einer Initialdosis von 0,10–0,20 mg/kg/Tag, 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 Einzeldosen (z.B. morgens und abends). Falls der klinische Zustand des Patienten keine orale Gabe der Dosis erlaubt, muss Tacrolimus intravenös in Form einer 24-Stunden-Dauerinfusion in Dosen von 0,05 mg/kg/Tag gegeben werden.

Dosisanpassung nach der Transplantation bei Erwachsenen und Kindern

Die Dosierung von **Tacni Hartkapseln** wird in der Posttransplantationsphase 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 Dosen an Tacrolimus, eine zusätzliche Kortikosteroid-Therapie und kurzfristige Gaben monoklonaler/polyklonaler Antikörper verabreicht. Bei Anzeichen einer Vergiftung (z.B. stark ausgeprägte Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8) muss die Dosis von Tacrolimus 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 **Tacni Hartkapseln**.

Dosierungsempfehlungen-Nierentransplantation**Prophylaxe der Transplantatabstoßung-Erwachsene**

Die orale Behandlung mit Tacrolimus sollte mit einer Initialdosis von 0,20–0,30 mg/kg/Tag, aufgeteilt auf 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 der Dosis 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 Einzeldosen (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 mit einer Initialdosis von 0,075–0,100 mg/kg/Tag begonnen werden.

Dosisanpassung nach der Transplantation bei Erwachsenen und Kindern

Die Dosierung von Tacrolimus wird in der Posttransplantationsphase normalerweise reduziert. In manchen Fällen können gleichzeitig verabreichte immunsuppressive Medikamente abgesetzt werden, so dass der Patient eine Tacrolimus-basierte 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 Dosen an Tacrolimus, eine zusätzliche Kortikosteroid-Therapie und kurzfristige Gaben monoklonaler/polyklonaler Antikörper verabreicht. Bei Anzeichen einer Vergiftung (z. B. stark ausgeprägte Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8) muss die Dosis von Tacrolimus 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 **Tacni Hartkapseln**.

Dosierungsempfehlungen-Herztransplantation

Prophylaxe der Transplantatabstoßung- Erwachsene

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

Nach einer Antikörperinduktion sollte die orale Tacrolimus-Therapie mit einer Dosis von 0,075 mg/kg/Tag, aufgeteilt auf zwei Einzeldosen (z. B. morgens und abends), begonnen werden. 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 Tacrolimus intravenös in Form einer 24-Stunden-Dauerinfusion in Dosen von 0,01 bis 0,02 mg/kg/Tag gegeben 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 organische Funktionsstörungen (z. B. eingeschränkte Nierenfunktion) zur Anwendung. In solchen Fällen wurde eine orale Anfangsdosis Tacrolimus von 2–4 mg pro Tag in Kombination mit Mycophenolatmofetil und Kortikosteroiden oder in Kombination mit Sirolimus und Kortikosteroiden gegeben.

Prophylaxe der Transplantatabstoßung- Kinder

Tacrolimus wurde nach Herztransplantation bei Kindern mit oder ohne Antikörperinduktion verabreicht. Bei Patienten ohne Antikörperinduktion, die Tacrolimus zunächst intravenös erhalten, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 0,03–0,05 mg/kg/Tag als 24-Stunden-Dauerinfusion, bis im Vollblut eine Tacrolimus-Zielkonzentration von 15–25 ng/ml erreicht ist. 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 0,30 mg/kg/Tag aufzunehmen. Wenn im Anschluss an eine Antikörperinduktion eine orale Behandlung mit Tacrolimus aufgenommen 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 in der Posttransplantationsphase 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 Kortikosteroid-Therapie und kurzfristige Gaben monoklonaler/polyklonaler Antikörper verabreicht. Bei erwachsenen Patienten, die auf Tacrolimus umgestellt werden, sollte eine orale Anfangsdosis von 0,15 mg/kg/Tag, aufgeteilt in zwei Einzeldosen (z. B. morgens und abends), verabreicht werden.

Bei Kindern, die auf Tacrolimus umgestellt werden, sollte eine orale Anfangsdosis von 0,20–0,30 mg/kg/Tag, aufgeteilt in zwei Einzeldosen (z. B. morgens und abends), verabreicht werden.

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

Dosierungsempfehlungen-Abstoßungstherapie, andere Alлотransplantate

Die Dosisempfehlungen nach Lungen-, Pankreas- und Darmtransplantationen basieren auf begrenzten prospektiven klinischen Daten. Bei lungentransplantierten Patienten wurde Tacrolimus in oralen Anfangsdosen von 0,10 bis 0,15 mg/kg/Tag, bei pankreastretransplantierten Patienten in oralen Anfangsdosen von 0,2 mg/kg/Tag und bei darmtransplantierten Patienten in oralen Anfangsdosen von 0,3 mg/kg/Tag verabreicht.

Dosisanpassungen in speziellen Patientengruppen

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist unter Umständen eine Herabsetzung der Dosis erforderlich, um die Talspiegelwerte im Blut innerhalb des empfohlenen Bereichs zu halten.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Da die Pharmakokinetik von Tacrolimus durch die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt wird, sollte keine Dosisanpassung erforderlich sein. Aufgrund des nephrotoxischen Potentials von Tacrolimus wird jedoch eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion empfohlen (einschließlich einer regelmäßigen Bestimmung der Kreatininkonzentrationen im Serum, Berechnung der Kreatinin-Clearance und Überwachung des Harnvolumens).

Kinder

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

Ältere Patienten

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

Umstellung von Ciclosporin

Bei der Umstellung von einer Ciclosporin-basierten Behandlung auf eine Behandlung mit Tacrolimus ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Die Behandlung mit Tacrolimus darf erst nach Prüfung der Ciclosporin-Konzentrationen im Blut und des klinischen Zustands des Patienten begonnen werden. Bei erhöhten Ciclosporin-Konzentrationen im Blut muss die Verabreichung verzögert werden. In der Praxis wird die Therapie mit Tacrolimus 12 bis 24 Stunden nach Absetzen von Ciclosporin begonnen. Wegen einer möglichen Beeinträchtigung der Ciclosporin-Clearance sind die Ciclosporin-Spiegel im Blut auch nach der Umstellung zu überwachen.

Empfehlungen für das Erreichen der angestrebten Talspiegelwerte im Vollblut

Die Dosierung sollte sich primär an der klinischen Beurteilung der Abstoßung und der Verträglichkeit bei jedem einzelnen Patienten orientieren.

Zur Unterstützung der optimalen Dosierung sind zahlreiche Immunoassays zur Bestimmung von Tacrolimus-Konzentrationen im Vollblut erhältlich, einschließlich eines halb-automatisierten Mikropartikel-Enzymimmunoassays (MEIA). Vergleiche von Konzentrationswerten aus der Literatur mit individuellen Werten aus der klinischen Praxis sollten gründlich und in Kenntnis der verwendeten Testmethoden beurteilt werden. In der derzeitigen klinischen Praxis werden die Vollblutspiegel mit Immunoassay-Verfahren überwacht.

Die Tacrolimus-Talspiegelwerte im Blut sollten während der Posttransplantationsphase überwacht werden. Bei oraler Verabreichung sollten die Talspiegelwerte im Blut ca. 12 Stunden nach der Gabe, unmittelbar vor Einnahme der nächsten Dosis gemessen werden. Die Häufigkeit der Blutspiegelbestimmungen richtet sich nach den klinischen Umständen. Da **Tacni Hartkapseln** ein Arzneimittel mit einer niedrigen Clearance ist, können mehrere Tage vergehen, bis sich Dosisanpassungen auf die Blutkonzentration auswirken. Die Talspiegel im Blut sollten während der frühen Posttransplantationsphase ca. zweimal pro Woche gemessen werden, während der Erhaltungstherapie in regelmäßigen Abständen. Die Messung der Tacrolimus-Talspiegelwerte im Blut sollte zudem nach Dosisanpassungen, Veränderungen des Immunsuppressionsschemas oder nach gleichzeitiger Verabreichung von Substanzen, welche die Tacrolimusspiegel im Blut verändern könnten, erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Auswertungen klinischer Studien legen nahe, dass die Mehrzahl der Patienten erfolgreich behandelt werden kann, wenn die Tacrolimus-Talspiegelwerte im Blut unter 20 ng/ml gehalten werden. Bei der Interpretation der Vollblutspiegel muss der klinische Zustand der Patienten berücksichtigt werden.

In der klinischen Praxis liegen die Talspiegelwerte im Vollblut während der frühen Posttransplantationsphase generell im Bereich von 5–20 ng/ml nach Lebertransplantationen und 10–20 ng/ml nach Nieren- und Herztransplantationen. Während

der anschließenden Erhaltungstherapie liegen die Blutspiegel nach Leber-, Nieren- und Herztransplantationen generell im Bereich von 5–15 ng/ml.

Art der Anwendung

Es empfiehlt sich, die orale Tagesdosis in zwei Gaben zu verabreichen (z. B. morgens und abends). Die Kapseln müssen sofort nach Entnahme aus der Blisterpackung mit etwas Flüssigkeit (am besten mit Wasser) eingenommen werden. Der Patient ist darauf aufmerksam zu machen, dass das Trockenmittel nicht eingenommen werden darf. 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).

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

In der anfänglichen 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 des Immunsuppressionsschemas zu erwägen.

Es wurden Medikationsfehler beobachtet, darunter die versehentliche oder unbeabsichtigte Umstellung zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit sofortiger oder verzögerter Freisetzung. Dies hat zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen geführt, darunter Transplantatabstoßungen und anderen Nebenwirkungen, die die mögliche Folge einer Unter- oder Überexposition gegenüber Tacrolimus sein können. Patienten sollten Tacrolimus in immer der gleichen Zubereitungsform und der entsprechenden täglichen Dosierung anwenden; Umstellungen der Formulierung oder des Dosierungsschemas sollten nur unter der engmaschigen Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners vorgenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Wegen möglicher Wechselwirkungen, die zu einer Herabsetzung der Tacrolimus-Spiegel im Blut und einer Abschwächung der klinischen Wirkung von Tacrolimus führen können, sind pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, oder andere pflanzliche Präparate während einer Behandlung mit **Tacni Hartkapseln** zu meiden (siehe Abschnitt 4.5).

Da sich die Tacrolimusspiegel im Blut während auftretender Diarrhoe-Episoden signifikant ändern können, wird während Diarrhoe-Episoden eine verstärkte Überwachung der Tacrolimus-Konzentrationen empfohlen.

Die kombinierte Verabreichung von Ciclosporin und Tacrolimus sollte vermieden wer-

den. Vorsicht ist geboten bei der Verabreichung von Tacrolimus an Patienten, die zuvor Ciclosporin erhalten haben (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Ventrikuläre Hypertrophien bzw. Hypertrophien des Septums, die als Kardiomyopathien berichtet wurden, wurden in seltenen Fällen beobachtet. Die meisten Fälle waren reversibel und traten primär bei Kindern auf, deren Tacrolimus-Talspiegel im Blut deutlich über den empfohlenen Maximalwerten lagen. Andere Faktoren, bei denen ein erhöhtes Risiko für derartige Erkrankungen beobachtet wurde, sind bestehende Herzerkrankungen, Einnahme von Kortikosteroiden, Hypertonie, Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, Infektionen, Hypervolämie und Ödeme. Entsprechend sollten Hochrisikopatienten, insbesondere Kleinkinder und solche, die eine hochdosierte Immunsuppressionstherapie erhalten, mittels Echokardiographie oder EKG vor und nach der Transplantation überwacht werden (z. B. anfangs nach drei Monaten und dann nach 9–12 Monaten). Treten Anomalien auf, muss eine Reduzierung der Tacrolimusdosis oder ein Wechsel auf andere Immunsuppressiva in Betracht gezogen werden. Tacrolimus kann zur Verlängerung des QT-Intervalls führen; deutliche Hinweise für die Verursachung von Torsades de Pointes liegen zum derzeitigen Zeitpunkt jedoch nicht vor. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit diagnostiziertem oder vermutetem kongenitalen Long-QT-Syndrom.

Bei Patienten, die mit Tacrolimus behandelt wurden, wurden EBV-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen beobachtet. Patienten, die auf die Behandlung mit Tacrolimus umgestellt wurden, sollten keine gleichzeitige antilymphozytäre Therapie erhalten. Es wurde beobachtet, dass sehr junge (unter 2 Jahre) EBV-VCA-negative Kinder ein erhöhtes Risiko für lymphoproliferative Erkrankungen haben. In dieser Patientengruppe sollte deshalb vor einer Behandlung mit Tacrolimus eine serologische Untersuchung des EBV-VCA-Status durchgeführt werden. Während der Behandlung ist eine gründliche EBV-PCR-Überwachung empfehlenswert. Ein positiver EBV-PCR-Befund kann über Monate persistieren und ist an sich noch kein Hinweis auf eine lymphoproliferative Erkrankung oder ein Lymphom.

Bei Patienten, die mit Tacrolimus behandelt wurden, wurde die Entstehung eines posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndroms (PRES) berichtet. Sollten im Zusammenhang mit einer Tacrolimus-Behandlung auf PRES hindeutende Symptome manifest werden, z. B. Kopfschmerzen, Bewusstseinsstörungen, Krampfanfälle und Sehstörungen, sollte eine radiologische Untersuchung (z. B. MRT) durchgeführt werden. Bei Diagnose eines PRES sind adäquate Maßnahmen zur Blutdruckeinstellung zu ergreifen, ferner ist die systemische Behandlung mit Tacrolimus unverzüglich abzusetzen. Nach Ergreifung angemessener Maßnahmen kommt es bei den meisten Patienten zu einer vollständigen Erholung.

Patienten, die mit Immunsuppressiva einschließlich Tacrolimus behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen (Bakterien, Pilze, Viren

und Protozoen). Zu diesen Erkrankungen gehören die durch das BK-Virus verursachte Nephropathie und die durch das JC-Virus verursachte progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML). Diese Infektionen gehen häufig mit einer hohen immunsuppressiven Gesamtbelastung einher und können zu schwerwiegenden oder zu lebensbedrohlichen Situationen führen. Dies sollte von den Ärzten bei Patienten mit einer sich verschlechternden Nierenfunktion oder neurologischen Symptomen in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten unter Tacrolimus wurde über Fälle von Erythroblastopenie (PRCA) berichtet. Bei allen Patienten waren Risikofaktoren für eine PRCA (z. B. eine Parvovirus-B19-Infektion) sowie Grunderkrankungen oder Begleitmedikationen vorhanden, die mit einer PRCA assoziiert sind.

Wie bei anderen Immunsuppressiva sollte aufgrund des potentiellen Risikos maligner Hautveränderungen die Exposition gegenüber Sonnen- und UV-Licht vermieden und schützende Kleidung sowie Sonnenschutzmittel mit hohem Schutzfaktor verwendet werden.

Wie bei anderen potenten Immunsuppressiva ist das Risiko für sekundäre Krebserkrankungen unbekannt (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstige Bestandteile

Tacni Hartkapseln enthalten Lactose. Bei Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption ist besondere Vorsicht geboten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Metabolische Wechselwirkungen

Systemisch verfügbares Tacrolimus wird in der Leber durch CYP3A4 metabolisiert. Es gibt auch Hinweise auf die gastrointestinale Metabolisierung durch CYP3A4 in der Darmwand. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln oder pflanzlichen Heilmitteln, die CYP3A4 hemmen oder induzieren, können die Metabolisierung von Tacrolimus beeinträchtigen und die Tacrolimus-Spiegel im Blut erhöhen oder verringern. Es empfiehlt sich daher, die Tacrolimus-Spiegel im Blut bei gleichzeitiger Verabreichung von Substanzen, die den CYP3A-Stoffwechsel verändern können, zu überwachen und die Tacrolimus-Dosis zur Aufrechterhaltung gleichmäßiger Konzentrationen entsprechend anzupassen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Stoffwechselinhibitoren

Eine Erhöhung des Blutspiegels von Tacrolimus konnte klinisch unter gleichzeitiger Anwendung folgenden Substanzen nachgewiesen werden: Eine stark ausgeprägte Wechselwirkung wurde 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, Nocardipin, Diltiazem, Verapamil, Danazol, Ethinylestradiol, Omeprazol und Nefazodon beobachtet.

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

Berichten zufolge erhöht Grapefruitsaft den Tacrolimus-Spiegel im Blut und sollte daher gemieden werden.

Lansoprazol und Ciclosporin können potenziell die Metabolisierung von Tacrolimus über CYP3A4 hemmen und somit die Tacrolimus-Konzentration im Blut erhöhen.

Stoffwechselinduktoren

Eine Herabsetzung des Blutspiegels von Tacrolimus konnte klinisch unter folgenden Substanzen nachgewiesen werden: Es wurden starke Wechselwirkungen mit Rifampicin, Phenytoin oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) festgestellt. Hier sind in fast allen Fällen höhere Tacrolimus-Dosen erforderlich. Auch mit Phenobarbital wurden klinisch bedeutsame Wechselwirkungen beobachtet. Erhaltungsdosen von Kortikosteroiden haben eine Verringerung der Tacrolimusspiegel im Blut gezeigt.

Hohe Dosen Prednisolon oder Methylprednisolon zur Behandlung von akuten Abstoßungs-episoden können die Blutspiegel von Tacrolimus erhöhen oder reduzieren.

Carbamazepin, Metamizol und Isoniazid können die Tacrolimus-Konzentrationen herabsetzen.

Wirkung von Tacrolimus auf die Metabolisierung anderer Arzneimittel:

Tacrolimus ist ein bekannter CYP3A4-Inhibitor; deswegen kann die gemeinsame Verabreichung von Tacrolimus mit Arzneimitteln, die durch CYP3A4 verstoffwechselt werden, die Metabolisierung solcher Arzneimittel beeinträchtigen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Tacrolimus verlängert sich die Halbwertszeit von Ciclosporin. Darüber hinaus kann es auch zu synergistischen/additiven nephrotoxischen Effekten kommen. Von der kombinierten Verabreichung von Ciclosporin und Tacrolimus wird daher abgeraten. Vorsicht ist geboten bei der Verabreichung von Tacrolimus an Patienten, die zuvor Ciclosporin erhalten haben (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 somit die Hormonexposition erhöhen kann, ist bei Entscheidungen über empfängnisverhütende Maßnahmen besonders vorsichtig vorzugehen.

Über die Wechselwirkungen zwischen Tacrolimus und Statinen ist nur wenig bekannt. Die vorliegenden Daten legen nahe, dass die Pharmakokinetik von Statinen durch die ge-

meinsame Verabreichung mit Tacrolimus größtenteils unverändert bleibt.

In Tierexperimenten wurde gezeigt, dass Tacrolimus die Clearance von Pentobarbital und Phenazon potenziell verringern und deren Halbwertszeit erhöhen kann.

Andere Wechselwirkungen mit klinisch nachteiligen Folgen:

Die Verabreichung von Tacrolimus zusammen mit Arzneimitteln, die nephrotoxische oder neurotoxische Wirkungen haben, kann diese Effekte verstärken (z.B. Aminoglykoside, Gyrasehemmer, Vancomycin, Cotrimoxazol, NSARs, Ganciclovir und Aciclovir).

Eine verstärkte Nephrotoxizität wurde nach Verabreichung von Amphotericin B und Ibuprofen in Kombination mit Tacrolimus beobachtet.

Da die Behandlung mit Tacrolimus mit einer Hyperkaliämie bzw. einer Verstärkung bestehender Hyperkaliämien einhergehen kann, sollte eine hohe Kaliumzufuhr bzw. die Verwendung kaliumsparender Diuretika (z.B. Amilorid, Triamteren oder Spironolacton) vermieden werden.

Immunsuppressiva können das Ansprechen auf eine Impfung beeinträchtigen, und Impfungen, die während der Behandlung mit Tacrolimus durchgeführt werden, können in ihrer Wirksamkeit eingeschränkt sein. Die Verwendung abgeschwächter Lebendvakzine sollte vermieden werden.

Überlegungen zur Proteinbindung

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Beobachtungen am Menschen haben gezeigt, dass Tacrolimus die Placentaschranke passieren kann. Die wenigen Daten von Transplantationspatienten liefern keinen Hinweis darauf, dass unter Tacrolimus im Vergleich zu anderen Immunsuppressiva ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Ereignisse im Hinblick auf den Verlauf und das Ergebnis der Schwangerschaft besteht. Allerdings wurden Fälle von spontanen Fehlgeburten berichtet. Derzeit liegen keine anderen relevanten epidemiologischen Daten vor. Aufgrund der Therapieerfordernisse kommt die Gabe von Tacrolimus an Schwangere in Betracht, wenn keine sicherere Alternative zur Verfügung steht und der erwartete Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt. Bei 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 verfrühten Geburt (< Woche 37) und einer Hyperkaliämie des Neugeborenen, 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

Beobachtungen am Menschen haben gezeigt, dass Tacrolimus in die Muttermilch übergeht. Da eine Schädigung des Säuglings nicht ausgeschlossen werden kann, sollten Frauen während der Einnahme von Tacni Hartkapseln nicht stillen.

Fertilität

Die Fertilität männlicher Ratten wurde durch Tacrolimus beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Tacrolimus kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Tacrolimus kann visuelle und neurologische Störungen hervorrufen. Diese Effekte können verstärkt werden, wenn Tacni Hartkapseln zusammen mit Alkohol eingenommen wird.

4.8 Nebenwirkungen

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

Viele der nachfolgend angegebenen unerwünschten Arzneimittelreaktionen sind reversibel und/oder sprechen auf eine Dosisreduzierung an. Die orale Gabe scheint im Vergleich zur intravenösen Verabreichung mit einer geringeren Inzidenz von Nebenwirkungen assoziiert zu sein. Die Nebenwirkungen sind nachstehend in absteigender Reihenfolge nach Häufigkeit angegeben: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10000$ bis $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Herzkrankungen

Häufig:	Ischämische Störungen der Herzkranzgefäße, Tachykardie
Gelegentlich:	Ventrikuläre Arrhythmien und Herzstillstand, Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, ventrikuläre Hypertrophie, supraventrikuläre Arrhythmien, Palpitatio, Anomalien im EKG, abnorme Herz- und Pulsfrequenz
Selten:	Perikarderguss
Sehr selten:	Abnormale Echokardiographie-Befunde

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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

Selten: Thrombotische thrombozytopenische Purpura, Hypoprothrombinämie
Nicht bekannt: Erythroblastopenie, Agranulozytose, hämolytische Anämie

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen, Tremor
Häufig: Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen, Parästhesien und Dysästhesien, periphere Neuropathien, Schwindelgefühl, Schreibstörungen, Störungen des Nervensystems
Gelegentlich: Koma, Blutungen im Zentralnervensystem und Apoplexie, Paralyse und Paresen, Enzephalopathie, Sprach- und Sprechstörungen, 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

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Dyspnoe, Erkrankung des Lungenparenchyms, Pleuraerguss, Pharyngitis, Husten, Anschwellung und 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-Geschwüre 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, lockerer Stuhl, 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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Sehr häufig: Nierenfunktionsstörungen
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 Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Arthralgie, Muskelkrämpfe, Gliederschmerzen, Rückenschmerzen
Gelegentlich: Gelenkerkrankungen

Endokrine Erkrankungen

Selten: Hirsutismus

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Hyperglykämische Zustände, Diabetes mellitus, Hyperkaliämie
Häufig: Hypomagnesiämie, Hypophosphatämie, Hypokaliämie, Hypokalzämie, Hyponatriämie, Flüssigkeitsüberladung, Hyperurikämie, Appetitmangel, Anorexie, metabolische Azidose, Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, andere Elektrolytstörungen
Gelegentlich: Dehydratation, Hypoproteinämie, Hyperphosphatämie, Hypoglykämie

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Wie bei anderen hochwirksamen Immunsuppressiva ist bei Patienten, die mit Tacrolimus behandelt werden, die Anfälligkeit für Infektionen häufig erhöht (Virus-, Bakterien-, Pilz- und Protozoeninfektionen). Bei Patienten, die Immunsuppressiva einschließlich Tacrolimus erhielten, wurden Fälle von BK-Virus-assoziiertem Nephropathie und JC-Virus-assoziiertem progressiver multifokaler Leukoencephalopathie (PML) berichtet.

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Häufig: Primäre Funktionsstörung des Transplantats

Es wurden Medikationsfehler beobachtet, darunter der versehentliche oder unbeaufsichtigte Wechsel zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit sofortiger oder verzögerter Freisetzung. In diesem Zusammen-

hang wurden Fälle von Transplantatabstoßung berichtet (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Bei Patienten, die mit Immunsuppressiva behandelt werden, erhöht sich das Risiko einer Tumorentwicklung. Es wurde über gutartige oder bösartige Neoplasmen einschließlich EBV-assoziiertem lymphoproliferativer Erkrankungen und Hauttumoren bei Behandlung mit Tacrolimus berichtet.

Gefäßerkrankungen

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

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, grippeähnliche Erkrankung, Temperaturunverträglichkeit, Druckgefühl in der Brust, Zitterigkeit, Krankheitsgefühl, erhöhte Lactatdehydrogenase-Konzentrationen im Blut, Gewichtsverlust.
Selten: Durst, Stürze, Beklemmung in der Brust, beeinträchtigte Beweglichkeit, Ulkus
Sehr selten: Zunahme des Fettgewebes

Erkrankungen des Immunsystems

Unter der Anwendung von Tacrolimus wurden allergische und anaphylaktoide Reaktionen beobachtet.

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 Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Dysmenorrhö und Uterusblutung

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Insomnie
Häufig: Angsterscheinungen, Verwirrtheit und Desorientiertheit, Depression, depressive Verstimmung, Affektstörungen und Stimmungsschwankungen, Alpträume, Hallu-

zinationen, Geisteskrankheiten

Gelegentlich: Psychotische Störung

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 Serumkreatinkonzentrationen und Anstieg der Alaninaminotransferase-Spiegel.

Ein spezifisches Antidot zu **Tacni Hartkapseln** 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 bzw. Hämodiafiltration toxische Tacrolimus-Spiegel 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: L04AD02

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Auf molekularer Ebene dürften die Wirkungen von Tacrolimus durch seine Bindung an ein zytosolisches Protein (FKBP12) vermittelt werden, das für die Anreicherung der Substanz im Zellinnern verantwortlich ist. Der Komplex aus FKBP12 und Tacrolimus geht mit Calcineurin eine spezifische und kompetitive Bindung ein und hemmt 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) und die Expression des Interleukin-2-Rezeptors.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Ergebnisse publizierter Daten für die Transplantation anderer Hauptorgane

Tacrolimus hat sich zu einer anerkannten Therapie als primäres Immunsuppressivum nach Pankreas-, Lungen- und Darmtransplantationen entwickelt. In publizierten prospektiven Studien wurde Tacrolimus bei ca. 175 lungentransplantierten Patienten, bei 475 Patienten, die sich einer Pankreastransplantation unterzogen hatten und in 630 Fällen nach einer Darmtransplantation als primäres Immunsuppressivum eingesetzt. Insgesamt entsprach das Sicherheitsprofil von Tacrolimus in diesen veröffentlichten Studien den Beobachtungen der großen Studien, in denen die Substanz bei Leber-, Nieren- und Herztransplantatempfängern als Hauptmedikament eingesetzt wurde. Im Folgenden werden die Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit aus den größten Studien zu der jeweiligen Indikation 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 0,01–0,03 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 %). Ferner kam es unter Tacrolimus im ersten Jahr nach der Transplantation zu einer niedrigeren Inzidenz (2,86 % vs. 8,57 %) chronischer Transplantatabstoßungen (Bronchiolitis obliterans-Syndrom). 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 Patienten 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 von 10 bis 20 ng/ml angepasst. Die Überlebensrate nach 1 Jahr betrug unter Tacrolimus 83 % und in der Ciclosporin-Gruppe 71 %. Die Überlebensraten nach 2 Jahren lagen bei 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 0,3 bis 0,3 mg/kg/Tag gegeben, danach wurde die Dosierung zum Erreichen der angestrebten Talspiegel von 12 bis 15 ng/ml angepasst. Die Überlebensrate nach einem Jahr betrug 73,1 % in der Tacrolimus-Gruppe, gegenüber 79,2 % bei den mit Ciclosporin behandelten Patienten. In der Tacrolimus-Gruppe zeigten sich 6 Monaten (57,7 % vs. 45,8 %) und 1 Jahr (50 % vs. 33,3 %) nach einer Lungentransplantation eine höhere Zahl an Patienten, bei denen es zu keiner akuten Abstoßungsreaktion gekommen war (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. Ferner traten in einer Studie bei den mit Tacrolimus behandelten Patienten signifikant weniger Fälle eines Bronchiolitis-obliterans-Syndroms auf.

Pankreastransplantation

In einer multizentrischen Studie wurden 205 Patienten, bei denen eine kombinierte Pankreas-Nierentransplantation vorgenommen wurde, randomisiert mit Tacrolimus ($n = 103$) oder Ciclosporin ($n = 102$) behandelt. Die orale Initialdosis (per Protokoll) von Tacrolimus betrug 0,2 mg/kg/Tag und wurde danach zum Erreichen der angestrebten Talspiegel von 8 bis 15 ng/ml am 5. Tag und 5 bis 10 ng/ml nach 6 Monaten 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 6 Tacrolimus-Patienten eine andere Therapie benötigten (Bechstein et al., Transplantation 2004;77:1221).

Darmtransplantation

Die veröffentlichten klinischen Ergebnisse einer monozentrischen Studie mit oralem Tacrolimus als primärem Immunsuppressivum nach Darmtransplantationen zeigten bei 155 Patienten (65 nur Darm, 75 Leber und Darm und 25 multiviszeraler Transplantationen) unter Tacrolimus und Prednison eine rechnerische Überlebensrate von 75 % nach 1 Jahr, 54 % nach 5 Jahren und 42 % nach 10 Jahren. In den ersten Jahren wurde orales Tacrolimus 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 während dieser Zeit 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 10–15 ng/ml führen, und seit jüngstem die 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 die Spitzenkonzentrationen (C_{max}) von Tacrolimus im Blut innerhalb von ca. 1–3 Stunden erreicht. Bei manchen Patienten wird Tacrolimus anscheinend über einen längeren Zeitraum kontinuierlich resorbiert, so dass ein relativ flaches Resorptionsprofil entsteht. Die mittlere orale Bioverfügbarkeit von Tacrolimus liegt im Bereich von 20–25 %.

Nach oraler Verabreichung (0,30 mg/kg/Tag) von Tacrolimus an lebertransplantierte Patienten wurden bei den meisten Patienten innerhalb von 3 Tagen Steady-state-Konzentrationen 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, wobei dieser Effekt nach einer fettreichen Mahlzeit am stärksten zur Geltung kommt. Nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit ist er hingegen weniger stark ausgeprägt.

Bei stabilen Lebertransplantatempfängern verringerte sich die Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Tacrolimus im Anschluss an eine Mahlzeit mit mäßigem Fettgehalt (34 % der 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. Im Vollblut ergab sich eine Verringerung von AUC (2 bis 12 %) und C_{max} (15 bis 38 %) sowie eine Erhöhung von t_{max} (38 bis 80 %). 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. Die Überwachung der Talspiegel im Vollblut liefert somit gute Schätzwerte für die systemische Exposition.

Verteilung

Beim Menschen kann die Verfügbarkeit von Tacrolimus nach intravenöser Infusion als biphasisch beschrieben werden. Im systemischen Kreislauf bindet sich Tacrolimus in hohem Maße an Erythrozyten, was zu einem Verhältnis von Vollblutkonzentration zu Plasmakonzentration von ungefähr 20:1 führt. 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 ca. 1.300 Liter (gesunde Probanden). Entsprechende Daten, die auf Vollblutwerten basieren, ergaben im Mittel 47,6 Liter.

Biotransformation

Tacrolimus wird weitgehend in der Leber metabolisiert, hauptsächlich durch Cytochrom P450-3A4. Darüber hinaus wird Tacrolimus in hohem Maße in der Darmwand metabolisiert. Es wurden mehrere Metaboliten identifiziert, von denen nur einer *in vitro* eine immunsuppressive Wirkung gezeigt hat, die der von Tacrolimus ähnelt. Die anderen Metaboliten haben nur schwache oder keine immunsuppressive Wirkung. Im systemischen Kreislauf ist nur einer der inaktiven Metaboliten in geringen Konzentrationen vorhanden. Demnach leisten die Metaboliten keinen Beitrag zur pharmakologischen Wirkung von Tacrolimus.

Elimination

Tacrolimus ist eine Substanz mit einer niedrigen Clearance. Bei gesunden Probanden beträgt die anhand von Vollblutkonzentrationen geschätzte durchschnittliche Gesamtkörper-Clearance 2,25 l/h. Bei erwachsenen Leber-, Nieren- und Herztransplantationspatienten wurden Werte von 4,1 l/h, 6,7 l/h bzw. 3,9 l/h ermittelt. Bei pädiatrischen Lebertransplantatempfängern ist die Gesamtkörper-Clearance ca. doppelt so hoch wie bei erwachsenen Lebertransplantationspatienten. Für die nach der Transplantation beobachteten höheren Clearance-Raten werden Faktoren wie ein niedriger Hämatokritwert und geringe Proteinkonzentrationen, die zu einer Zunahme der ungebundenen Tacrolimus-Fraktion führen, oder eine durch Kortikosteroide herbeigeführte Steigerung des Metabolismus verantwortlich gemacht.

Tacrolimus hat eine lange und von Fall zu Fall unterschiedliche Halbwertszeit. Bei gesunden Probanden betrug die durchschnittliche Halbwertszeit im Vollblut ca. 43 Stunden. Bei erwachsenen und pädiatrischen lebertransplantierten Patienten lag sie im Durchschnitt bei 11,7 Stunden bzw. 12,4 Stunden, im Vergleich zu erwachsenen Nierentransplantationspatienten mit 15,6 Stunden. Erhöhte Clearance-Raten tragen zur kürzeren Halbwertszeit bei Transplantatempfängern bei.

Sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Gabe von 14 C-markiertem Tacrolimus wurde der größte Teil der Radioaktivität über die Fäzes ausgeschieden. Ca. 2 % der Radioaktivität wurden über den Urin eliminiert. Der Anteil von unverändertem Tacrolimus im Urin und in den Fäzes lag unter 1 %. Dies lässt darauf schließen, dass Tacroli-

mus 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 Wirkungen. 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 wurden negative Auswirkungen auf die männliche Fertilität in Form einer verminderten Anzahl und Motilität der Spermien beobachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Povidon K30
Croscarmellose-Natrium
Lactose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Tacni 0,5 mg Hartkapseln-Kapselhülle:

Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)
Gelatine

Tacni 1 mg Hartkapseln-Kapselhülle:

Titandioxid (E 171)
Gelatine

Tacni 5 mg Hartkapseln-Kapselhülle:

Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Gelatine

6.2 Inkompatibilitäten

Tacrolimus ist unverträglich mit PVC. Schlauchmaterial, Spritzen oder andere Gerätschaften, die zur Herstellung oder Verabreichung einer Suspension von **Tacni Hartkapseln** dienen, dürfen kein PVC enthalten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre
Nach dem 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-Blisterpackungen.

**Tacni 0,5 mg/1 mg/5 mg
Hartkapseln**

10 Kapseln pro Blisterpackung. Die Blisterpackungen sind in einem Aluminiumbeutel mit Trockenmittel abgepackt.

Packungsgrößen: 50 und 100 Kapseln.

**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

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. Zulassungsnummer(n)

Tacni 0,5 mg Hartkapseln
76383.00.00

Tacni 1 mg Hartkapseln
76384.00.00

Tacni 5 mg Hartkapseln
76385.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
24. November 2011

10. Stand der Information

Juli 2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt