

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Tacpan® 0,5 mg Hartkapseln
Tacpan® 1 mg Hartkapseln
Tacpan® 5 mg Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Tacpan 0,5 mg Hartkapseln
1 Hartkapsel enthält: 0,5 mg Tacrolimus (als Monohydrat).
Sonstiger Bestandteil: 82,94 mg Lactose

Tacpan 1 mg Hartkapseln
1 Hartkapsel enthält: 1 mg Tacrolimus (als Monohydrat).
Sonstiger Bestandteil: 81,48 mg Lactose

Tacpan 5 mg Hartkapseln
1 Hartkapsel enthält: 5 mg Tacrolimus (als Monohydrat).
Sonstiger Bestandteil: 115,04 mg Lactose

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel

Tacpan 0,5 mg Hartkapseln
Hellgelbe Hartgelatine kapseln, bedruckt in roter Tinte mit „PBT“ und „0,5“.

Tacpan 1 mg Hartkapseln
Weiße Hartgelatine kapseln, bedruckt in roter Tinte mit „PBT“ und „1,0“.

Tacpan 5 mg Hartkapseln
Rosa Hartgelatine kapseln, bedruckt in roter Tinte mit „PBT“ und „5,0“.

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 Tacpan 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 unmittelbarer oder retardierter Freisetzung ist gefährlich. Aufgrund klinisch relevanter Unterschiede der systemischen Exposition von Tacrolimus kann dies zu Transplantatabstoßungen oder zu einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen, einschließlich Unter- oder Überimmunsuppression, führen. Patienten sollten stets die selbe Tacrolimus-Formulierung und die entsprechende tägliche Dosierung beibehalten; Umstellungen der Formulierung oder des Regimes sollten nur unter der engmaschigen Kontrolle eines in der Trans-

plantation erfahrenen Mediziners vorgenommen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). In Folge einer Umstellung auf eine alternative Formulierung, muss 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 Dosierung von Tacpan Hartkapseln sollte in erster Linie auf der klinischen Beurteilung von Abstoßung und Verträglichkeit im Einzelfall und auf Blutspiegelbestimmungen beruhen (vgl. 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. Erforderlichenfalls kann der Kapselinhalt in Wasser suspendiert und über eine Magensonde zugeführt werden.

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

Art der Anwendung

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

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

Dauer der Anwendung

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

Dosierungsempfehlungen – Lebertransplantation

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Erwachsene

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

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

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Kinder

Als orale Initialdosis sind 0,30 mg/kg/Tag (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, z. B. morgens und abends) zu verabreichen. Falls jedoch der klinische Zustand des

Patienten keine Einnahme der Kapseln erlaubt, muss Tacrolimus intravenös in Form einer 24-Stunden-Dauerinfusion in einer Initialdosis von 0,05 mg/kg/Tag gegeben werden.

Dosisanpassung nach der Transplantation bei Erwachsenen und Kindern

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

Behandlung der Transplantatabstoßung – Erwachsene und Kinder

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

Nach einer Umstellung auf Tacpan Hartkapseln 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 Tacpan Hartkapseln.

Dosierungsempfehlungen – Nierentransplantation

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Erwachsene

Als orale Initialdosis sind 0,20–0,30 mg/kg/Tag (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, z. B. morgens und abends) zu verabreichen. Die orale Therapie sollte in den ersten 24 Stunden nach der Transplantation beginnen.

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

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Kinder

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

Dosisanpassung nach der Transplantation bei Erwachsenen und Kindern

Die Dosierung von Tacpan Hartkapseln wird nach der Transplantation normalerweise reduziert. In manchen Fällen können gleichzeitig verabreichte immunsuppressive Medikamente abgesetzt werden, so dass der Patient Tacpan Hartkapseln als Monotherapie erhält. Weitere Dosisanpassungen kön-

nen später erforderlich sein, da sich die Pharmakokinetik von Tacrolimus im Verlauf der Stabilisierung des Patienten nach der Transplantation verändern kann.

Behandlung der Transplantatabstoßung – Erwachsene und Kinder

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

Nach einer Umstellung auf Tacpan Hartkapseln 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 Tacpan Hartkapseln.

Dosierungsempfehlungen – Herztransplantation

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Erwachsene

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

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

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

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Kinder

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

Im Anschluss an eine Antikörperinduktion und bei oraler Anfangsbehandlung mit Tacpan Hartkapseln empfiehlt sich eine Dosierung von 0,10–0,30 mg/kg/Tag (einzunehmen in zwei getrennten Dosen, z. B. morgens und abends).

Dosisanpassung nach der Transplantation bei Erwachsenen und Kindern

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

Behandlung der Transplantatabstoßung – Erwachsene und Kinder

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

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

Bei Kindern, die auf Tacrolimus umgestellt wurden, sollen 0,20–0,30 mg/kg/Tag in zwei getrennten Gaben (z. B. morgens und abends) als orale Initialdosis verabreicht werden.

Der Abschnitt "Dosisanpassungen in speziellen Patientengruppen" enthält nähere Angaben zur Umstellung von Ciclosporin auf Tacpan Hartkapseln.

Dosierungsempfehlungen – Behandlung der Transplantatabstoßung, andere Organe

Die Dosierungsempfehlungen für Lungen-, Pankreas- und Darmtransplantationen beruhen auf einer begrenzten Zahl von Ergebnissen prospektiver klinischer Untersuchungen. Bei lungentransplantierten Patienten wurde die orale Tacrolimus-Therapie mit 0,10–0,15 mg/kg/Tag aufgenommen. Nach Pankreastretransplantationen wurden 0,2 mg/kg/Tag und nach Darmtransplantationen 0,3 mg/kg/Tag als orale Initialdosis gegeben.

Dosisanpassungen in speziellen Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Zur Aufrechterhaltung von Blutspiegeln 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 ausübt, kann davon ausgegangen werden, dass eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist. Aufgrund des nephrotoxischen Potentials von Tacrolimus wird jedoch eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion einschließlich einer regelmäßigen Bestimmung der Serumkreatininspiegel, einer Berechnung der Kreatininclearance und einer Überwachung des Harnvolumens empfohlen.

Patienten im Kindesalter

In der Regel werden bei Kindern vergleichbare Blutspiegel erst nach Gabe von 1½- bis 2mal höherer Dosen erreicht.

Ältere Patienten

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

Umstellung von Ciclosporin auf Tacpan Hartkapseln

Bei der Umstellung von Ciclosporin auf Tacpan Hartkapseln ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5). Die Behandlung mit Tacpan Hartkapseln darf erst nach Prüfung der Ciclosporin-Blutspiegel und der klinischen Situation des Patienten aufgenommen werden. Solange hohe Ciclosporinspiegel vorliegen, darf Tacpan Hartkapseln nicht verabreicht werden. In der Praxis wurde die Behandlung mit Tacrolimus 12 bis 24 Stunden nach dem Absetzen von Ciclosporin begonnen. Wegen einer möglichen Beeinträchtigung der Ciclosporinclearance sind die Ciclosporinspiegel im Blut auch nach der Umstellung auf Tacpan Hartkapseln 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 Tacrolimuskonzentrationen im Vollblut mehrere Immunassays wie der halbautomatische Mikropartikel-Enzym-Immunassay (MEIA) herangezogen werden. Die in der Literatur angegebenen Konzentrationen sind unter Berücksichtigung der verwendeten Methoden sorgfältig mit individuellen Werten zu vergleichen. In der klinischen Praxis werden Vollblutkonzentrationen heute mit 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, unmittelbar vor der nächsten Gabe, erfolgen. Die Häufigkeit der Blutspiegelbestimmungen richtet sich nach den klinischen Umständen. Da Tacrolimus ein Medikament mit einer langsamen Clearance ist, können Veränderungen der Blutspiegel erst mehrere Tage nach Anpassung der Dosierung in Erscheinung treten. In der ersten Zeit nach der Transplantation sind die Talspiegel etwa zweimal wöchentlich zu kontrollieren. Im Verlaufe der Erhaltungstherapie ist eine regelmäßige Bestimmung zu empfehlen. Die Blutspiegel von Tacrolimus sind auch nach Dosisanpassungen, Veränderungen der immunsuppressiven Medikation oder nach gleichzeitiger Verabreichung von Substanzen, welche die Vollblutkonzentrationen von Tacrolimus verändern können, zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Angaben in klinischen Studien lassen darauf schließen, dass eine erfolgreiche Behandlung in den meisten Fällen möglich ist, wenn die Blutspiegel 20 ng/ml nicht überschreiten. Bei der Beurteilung von Vollblut-

spiegeln ist die klinische Situation des Patienten zu berücksichtigen.

In der klinischen Praxis liegen die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut in der ersten Zeit nach Lebertransplantationen gewöhnlich im Bereich von 5–20 ng/ml und bei nieren- und herztransplantierten Patienten bei 10–20 ng/ml. Generell wurden während der Erhaltungstherapie von Leber-, Nieren- und Herztransplantatempfängern Konzentrationen zwischen 5 und 15 ng/ml verwendet.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Tacrolimus oder andere Macrolide.

Überempfindlichkeit gegen einen der Hilfsstoffe.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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.

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 die selbe Tacrolimus-Formulierung und die entsprechende tägliche Dosierung beibehalten; Umstellungen der Formulierung oder des Regimes sollten nur unter der engmaschigen Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners vorgenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Wenn Substanzen mit einem Wechselwirkungspotenzial (siehe Abschnitt 4.5) – besonders starke CYP3A4-Inhibitoren (wie z. B. Telaprevir, Boceprevir, Ritonavir, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Telithromycin oder Clarithromycin) oder CYP3A4-Induktoren (wie z. B. Rifampicin, Rifabutin) – mit Tacrolimus kombiniert werden, sollten die Tacrolimus-Blutspiegel überwacht werden, damit gegebenenfalls die Tacrolimus Dosis angepasst werden kann um die entsprechende Exposition von Tacrolimus zu erhalten.

Wegen möglicher Wechselwirkungen, die zu einer Herabsetzung der Tacrolimuspiegel im Blut und einer Abschwächung der klinischen Wirkung von Tacrolimus führen können, ist die Einnahme pflanzlicher Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, oder anderer Pflanzenheilmittel während einer Behandlung mit Tacpan Hartkapseln zu vermeiden (siehe 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

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

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).

In seltenen Fällen war eine als Kardiomyopathie bezeichnete Kammer- oder Septumhypertrophie zu beobachten. Diese Störung war in den meisten Fällen reversibel und trat hauptsächlich bei Kindern in Erscheinung, deren Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut weit über den empfohlenen Höchstgrenzen lagen. Weitere Faktoren, die das Risiko solcher klinischer Störungen erhöhen, sind ein bereits bestehendes Herzleiden, eine Behandlung mit Kortikosteroiden, Bluthochdruck, Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, Infektionen, Flüssigkeitsüberbelastung und Ödem. Dementsprechend sind stark gefährdete Patienten, besonders kleinere Kinder und Patienten unter einer massiven Immunsuppression z. B. mittels Echokardiogramm oder EKG vor und nach der Transplantation zu überwachen (z. B. nach 3 Monaten und nach 9–12 Monaten). Bei auffälligen Befunden kommt eine Herabsetzung der Tacrolimus-Dosis oder eine Umstellung auf ein anderes Immunsuppressivum in Betracht. Tacrolimus kann die QT-Zeit verlängern. Zur Zeit liegt kein eindeutiger Nachweis dafür vor, dass Tacrolimus Torsades de pointes hervorruft. Bei Patienten mit einem kongenitalen Long QT-Syndrom oder mit Verdacht auf diese Anomalie ist Vorsicht geboten.

Unter Tacrolimus wurde über EBV-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen berichtet. Auf Tacrolimus umgestellte Patienten sollten nicht gleichzeitig Antilymphozyten erhalten. Es wurde berichtet, dass EBV-VCA-negative Kinder unter 2 Jahren ein erhöhtes Risiko in Bezug auf die Entstehung einer lymphoproliferativen Erkrankung aufweisen. Diese Patientengruppe sollte daher vor Aufnahme einer Behandlung mit Tacpan Hartkapseln einer EBV-VCA-Serologie unterzogen werden. Während der Behandlung empfiehlt sich eine sorgfältige Überwachung mit EBV-PCR. Die EBV-PCR-Werte können monatelang positiv sein, sind jedoch alleine noch kein Hinweis auf das Vorliegen einer lymphoproliferativen Erkrankung oder eines Lymphoms.

Bei Patienten unter Tacrolimus-Behandlung wurde über die Entwicklung eines Posterioren Reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) berichtet. Wenn Patienten, die Tacrolimus einnehmen, Symptome für PRES wie Kopfschmerzen, veränderten Bewusstseinszustand, Krämpfe und Sehstörungen zeigen, sollte eine radiologische Untersuchung (z. B. MRI) durchgeführt werden. Sollte PRES festgestellt werden, ist eine adäquate therapeutische Kontrolle von Blutdruck und Krämpfen und ein sofortiges Absetzen der systemischen Tacrolimus-Behandlung angeraten. Die meisten Patienten

erholen sich vollständig nachdem geeignete Maßnahmen ergriffen wurden.

Patienten unter Immunsuppressionstherapie, einschließlich Therapie mit Tacrolimus, haben ein erhöhtes Risiko für opportunistische Infektionen (mit Bakterien, Pilzen, Viren und anderen Einzellern).

Dazu 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 Situationen führen, die Ärzte bei Patienten mit sich verschlechternder Nierenfunktion oder mit neurologischen Symptomen bedenken müssen.

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

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

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

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Tacpan Hartkapseln nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Metabolische Wechselwirkungen

Systemisch verfügbares Tacrolimus wird durch CYP3A4 in der Leber metabolisiert. Es gibt auch Hinweise auf eine gastrointestinale Verstoffwechselung durch CYP3A4 in der Darmwand. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln oder pflanzlichen Heilmitteln, die als Hemmer oder Induktoren von CYP3A4 bekannt sind, kann den Stoffwechsel von Tacrolimus beeinflussen und folglich die Blutwerte von Tacrolimus erhöhen oder senken. Es wird daher dringend empfohlen, die Tacrolimus-Blutspiegel, sowie die Nierenfunktion und andere Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Verabreichung von Substanzen, die den CYP3A4-Stoffwechsel verändern, engmaschig zu überwachen und die Tacrolimus-Dosis zur Aufrechterhaltung einer vergleichbaren Tacrolimus-Exposition entsprechend anzupassen oder zu unterbrechen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Stoffwechselinhibitoren

Eine Erhöhung der Blutspiegel von Tacrolimus konnte in der Klinik unter folgenden Substanzen nachgewiesen werden:

Eine stark ausgeprägte Wechselwirkung wurde mit Antimykotika wie Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol und Voriconazol sowie mit dem Macrolid-Antibiotikum Erythro-

mycin, HIV-Proteasehemmern (z.B. Ritonavir, Nelfinavir, Saquinavir) oder HCV-Proteaseinhibitoren (z.B. Telaprevir, Boceprevir) beobachtet. Bei gleichzeitiger Verwendung solcher Substanzen muss die Tacrolimus-Dosis in nahezu allen Fällen herabgesetzt werden.

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

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

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

Lansoprazol und Ciclosporin können potenziell den CYP3A4-vermittelten Stoffwechsel von Tacrolimus hemmen und somit die Tacrolimus-Vollblutkonzentration erhöhen.

Stoffwechselinduktoren

Eine Herabsetzung der Blutspiegel von Tacrolimus konnte in der Klinik unter folgenden Substanzen nachgewiesen werden:

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

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

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

Wirkung von Tacrolimus auf den Stoffwechsel anderer Arzneimittel

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

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

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

Da Tacrolimus die Clearance von Steroid-Kontrazeptiva herabsetzen und damit die

Hormonexposition erhöhen kann, ist bei Entscheidungen über empfängnisverhütende Maßnahmen besonders vorsichtig vorzugehen.

Über die Wechselwirkungen zwischen Tacrolimus und Statinen liegt nur eine beschränkte Anzahl von klinischen Daten vor, die darauf schließen lassen, dass die Pharmakokinetik der Statine durch die gleichzeitige Gabe von Tacrolimus kaum beeinflusst wird.

Die Ergebnisse von Tierversuchen haben gezeigt, dass Tacrolimus potentiell die Clearance von Pentobarbital und Phenazon verringern und deren Halbwertszeit verlängern kann.

Andere mögliche Wechselwirkungen, die zu erhöhter systemischer Exposition von Tacrolimus führen können:

Prokinetika wie Metoclopramid und Cisaprid.

Cimetidin.

Magnesium-Aluminium-hydroxid.

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, nichtsteroidale Antiphlogistika, Ganciclovir oder Aciclovir).

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

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

Das Ansprechen auf Impfungen kann durch Immunsuppressiva beeinträchtigt werden und eine während der Behandlung mit Tacrolimus durchgeführte Impfung kann sich als weniger wirksam erweisen. Die Anwendung von Lebendimpfstoffen sollte vermieden werden.

Anmerkungen zur Proteinbindung

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die Ergebnisse von Untersuchungen am Menschen lassen erkennen, dass Tacrolimus die Plazentaschranke passiert. Die Resultate einer geringen Zahl von Untersuchungen an Transplantationspatienten liefern keinen Hinweis darauf, dass unter Tacrolimus im Vergleich zu anderen Immunsuppressiva ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Ereignisse im Hinblick auf den Verlauf und das Ergebnis der Schwangerschaft besteht. Allerdings wurden 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 *in utero* Exposition 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 8 von 111 Neugeborenen, d.h.: 7,2 %), die sich allerdings spontan wieder normalisiert.

Bei Ratte und Kaninchen verursachte Tacrolimus in Dosen, die auf das Muttertier toxisch wirken, eine embryofetale Toxizität (siehe Abschnitt 5.3). Bei der Ratte beeinträchtigte Tacrolimus die männliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

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

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 in Erscheinung treten.

4.8 Nebenwirkungen

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

Viele der nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen sind reversibel und/oder sprechen auf eine Herabsetzung der Dosis an. Nachfolgend werden die Nebenwirkungen von Tacrolimus nach ihrer Häufigkeit in absteigender Reihenfolge aufgeführt.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 10 %)
Häufig (≥ 1 % – < 10 %)
Gelegentlich (≥ 0,1 % – < 1 %)
Selten (≥ 0,01 % – < 0,1 %)
Sehr selten (< 0,01 % oder unbekannt)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Wie bekanntermaßen bei anderen hochwirksamen Immunsuppressiva ist bei Patienten, die mit Tacrolimus behandelt werden, die Anfälligkeit für Infektionen (virale, bakterielle, mykotische, protozoale) häufig erhöht. Bereits bestehende Infektionen können sich verschlechtern. Infektionen können sich lokal oder systemisch manifestieren. Fälle von BK-Virus-assoziiierter Nephropathie und JC-Virus-assoziiierter progressiver multifokaler Leukoencephalopathie (PML) wurden bei Patienten unter Immunsuppres-

sionstherapie, einschließlich Therapie mit Tacrolimus berichtet.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen

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 in Verbindung mit der Behandlung mit Tacrolimus berichtet.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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

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

Selten: Thrombotische thrombozytopenische Purpura, Hypoprothrombinämie

Nicht bekannt: Pure Red Cell Aplasia (Erythroblastopenie), Agranulozytose, hämolytische Anämie

Erkrankungen des Immunsystems

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

Endokrine Störungen

Selten: Hirsutismus

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Hyperglykämische Zustände, Diabetes mellitus, Hyperkaliämie

Häufig: Hypomagnesiämie, Hypophosphatämie, Hypokaliämie, Hypokalzämie, Hyponatriämie, andere Elektrolytstörungen, Flüssigkeitsüberbelastung, Hyperurikämie, Appetitverminderung, Anorexie, metabolische Azidose, Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie

Gelegentlich: Dehydratation, Hypoproteinämie, Hyperphosphatämie, Hypoglykämie

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Schlaflosigkeit

Häufig: Angsterscheinungen, Verwirrtheit und Desorientiertheit, Depression, depressive Verstimmung, Affektstörungen, Alpträume, Halluzinationen, Geisteskrankheiten

Gelegentlich: Psychotische Störung

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Tremor, Kopfschmerzen

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

Gelegentlich: Koma, Blutungen im Zentralnervensystem und Apoplexie,

Paralyse und Parese, Enzephalopathie, Sprachstörungen, Amnesie

Selten: Erhöhter Tonus

Sehr selten: Myasthenie

Augenerkrankungen

Häufig: Verschwommenes Sehen, Photophobie, Augenerkrankungen

Gelegentlich: Katarakt

Selten: Blindheit

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Tinnitus

Gelegentlich: Hörschwäche

Selten: Neurosensorische Taubheit

Sehr selten: Eingeschränktes Hörvermögen

Herzkrankungen

Häufig: Ischämische Störungen der Herzkranzgefäße, Tachykardie

Gelegentlich: Kammerarrhythmie und Herzstillstand, Herzinsuffizienz, Myokardiopathie, Kammerhypertrophie, supraventrikuläre Arrhythmien, Palpitation, Anomalien im EKG, abnorme Herz- und Pulsfrequenz

Selten: Perikarderguss

Sehr selten: Anomalien im Echokardiogramm

Gefäßerkrankungen

Sehr häufig: Hypertonie

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

Gelegentlich: Infarkt, tiefe Venenthrombose, Schock

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

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

Gelegentlich: Ateminsuffizienz, Erkrankungen der Atemwege, Asthma

Selten: Akutes Atemnotsyndrom

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Durchfall, Übelkeit

Häufig: Gastrointestinaler Entzündungszustand, Magen-Darm-Geschwür und Perforation, Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt, Stomatitis und Ulzeration, Aszites, Erbrechen, Schmerzen im Magen-Darm-Bereich und Abdomen, dyspeptische Zeichen und Symptome, Obstipation, Flatulenz, Blähungen und Aufgebläetheit, lockerer Stuhl, Zeichen und Symptome im Magen-Darm-Bereich

Gelegentlich: Ileus paralyticus, Peritonitis, akute und chronische Pan-

creatitis, erhöhte Blutamylasewerte, gastroösophagealer Reflux, beeinträchtigte Magenentleerung

Selten: Subileus, Pankreaspseudozyste

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Anomale Leberenzymwerte und -funktion, 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, starkes Schwitzen

Gelegentlich: Dermatitis, Photosensibilität

Selten: Epidermolysis acuta toxica (Lyell-Syndrom)

Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Gliederschmerzen, Rückenschmerzen

Gelegentlich: Gelenkerkrankungen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig: Nierenfunktionsstörung

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

Gelegentlich: Anurie, hämolytisch-urämisches Syndrom

Sehr selten: Nephropathie, hämorrhagische Blasenentzündung

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Dysmenorrhö und Uterusblutungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

Gelegentlich: Multiples Organversagen, grippeartige Erkrankung, Temperaturunverträglichkeit, Druckgefühl in der Brust, Zitterigkeit, Krankheitsgefühl, erhöhte Laktatdehydrogenasekonzentrationen 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 unbeaufsichtigter Umstellung zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit unmittelbarer oder retardierter Freisetzung, sind beobachtet worden. Eine Reihe von damit zusammenhängenden Transplantatabstoßungen ist berichtet worden (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bisher liegen nur wenige Erfahrungen mit Überdosierungen vor. Es wurde über mehrere Fälle berichtet, in denen Tacrolimus versehentlich in zu hohen Dosen eingenommen wurde. Dabei wurden unter anderem folgende Symptome beobachtet: Tremor, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Infektionen, Urtikaria, Lethargie, erhöhter Blut-Harn-Stickstoff und steigende Serumkreatininkonzentrationen, und eine Erhöhung der Alaninaminotransferasespiegel.

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

Aufgrund seines hohen Molekulargewichts, seiner geringen Wasserlöslichkeit und der hohen Bindung an Erythrozyten und Plasmaproteine kann angenommen werden, dass Tacrolimus nicht dialysierbar ist. Es liegen vereinzelte Erfahrungen über Patienten mit sehr hohen Tacrolimus-Konzentrationen im Plasma vor, bei denen der Einsatz von Hämodilution bzw. Hämodiafiltration toxische Tacrolimusspiegel 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: Macrolid-Immunsuppressivum; ATC-Code: L04AD02

Wirkungsmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Auf molekularer Ebene dürften die Wirkungen von Tacrolimus durch seine Bindung an ein zytosolisches Protein (FKBP12) vermittelt werden, das für die Anreicherung der Substanz im Zellinnern verantwortlich ist. Der Komplex aus FKBP12 und Tacrolimus geht

mit Calcineurin eine spezifische und kompetitive Bindung ein und inhibiert Calcineurin. Dies führt zu einer calciumabhängigen Hemmung von Signaltransduktionswegen in der T-Zelle und verhindert damit die Transkription einer bestimmten Reihe von Lymphokinen-Genen.

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

Tacrolimus hemmt speziell die Bildung zytotoxischer Lymphozyten, die für die Transplantatabstoßung in erster Linie verantwortlich sind. Tacrolimus unterdrückt die Aktivierung der T-Zellen und die von den T-Helferzellen abhängige Proliferation der B-Zellen, ferner die Bildung von Lymphokinen (wie Interleukin-2, Interleukin-3 und γ -Interferon) sowie die Expression des Interleukin-2-Rezeptors.

Veröffentlichte Ergebnisse der primären Immunsuppression mit Tacrolimus nach anderen Organtransplantationen

Tacrolimus hat sich zu einem anerkannten primären Immunsuppressivum nach Pankreas-, Lungen- und Darmtransplantationen entwickelt. In veröffentlichten, prospektiven Studien wurde orales 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 oralem Tacrolimus in diesen veröffentlichten Studien den Beobachtungen in den großen Studien, in denen Tacrolimus bei Leber-, Nieren- und Herztransplantatempfängern zur primären Immunsuppression angewendet wurde. Über die Wirksamkeit dieser Behandlung in den größten Studien der einzelnen Indikationen wird im Folgenden berichtet.

Lungentransplantation

In einer Zwischenanalyse über eine kürzlich durchgeführte, multizentrische Studie mit oralem Tacrolimus wurde 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 gegeben. 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 % versus 22,6 %). Auch eine chronische Transplantatabstoßung, das Bronchiolitis obliterans-Syndrom, war im ersten Jahr nach der Transplantation weniger häufig zu beobachten (2,86 % versus 8,57 %). Die Überlebensrate nach einem Jahr betrug 80,8 % in der Tacrolimus- und 83 % in der Ciclosporin-Gruppe (Treede et al., 3rd ICI San Diego, USA, 2004; Abstract 22).

In einer anderen randomisierten Studie wurden 66 Patienten mit Tacrolimus und 67 mit Ciclosporin behandelt. Tacrolimus wurde zu Behandlungsbeginn in einer Dosierung von 0,025 mg/kg/Tag als Dauerinfusion gegeben. Orales Tacrolimus wurde in Dosen

von 0,15 mg/kg/Tag gegeben. Danach wurde die Dosierung zum Erreichen der angestrebten Talspiegel (10–20 ng/ml) entsprechend eingestellt. Die Überlebensrate betrug nach 1 Jahr unter Tacrolimus 83 % und in der Ciclosporin-Gruppe 71 % und nach 2 Jahren 76 % bzw. 66 %. Die Anzahl akuter Abstoßungsreaktionen pro 100 Patiententage war in der Tacrolimus-Gruppe geringer als unter Ciclosporin (0,85 bzw. 1,09). Bei den mit Tacrolimus behandelten Patienten kam es in 21,7 % der Fälle zur Entstehung einer Bronchiolitis obliterans im Vergleich zu 38,0 % unter Ciclosporin ($p = 0,025$). Die Anzahl von Fällen, in denen von Ciclosporin auf Tacrolimus umgestellt werden musste ($n = 13$), war signifikant größer ($p = 0,02$) als die Zahl der Patienten, die von Tacrolimus auf Ciclosporin umgestellt wurden ($n = 2$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995; 60: 580).

In einer weiteren, in zwei Kliniken durchgeführten randomisierten Studie erhielten 26 Patienten Tacrolimus und 24 Ciclosporin. Tacrolimus wurde zu Behandlungsbeginn in einer Dosierung von 0,05 mg/kg/Tag als Dauerinfusion gegeben. Orales Tacrolimus wurde in Dosen von 0,1–0,3 mg/kg/Tag gegeben. Danach wurde die Dosierung zum Erreichen der angestrebten Talspiegel (12–15 ng/ml) entsprechend eingestellt. Die Überlebensrate betrug nach 1 Jahr unter Tacrolimus 73,1 % und in der Ciclosporin-Gruppe 79,2 %. Die Anzahl der Fälle, in denen es zu keiner akuten Transplantatabstoßung kam, war nach 6 Monaten (57,7 % vs. 45,8 %) und nach 1 Jahr (50 % vs. 33,3 %) bei den lungentransplantierten Patienten der Tacrolimus-Gruppe größer (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001; 20: 511).

In allen 3 Studien waren vergleichbare Überlebensraten zu verzeichnen. Die Häufigkeit akuter Abstoßungsreaktionen war in allen 3 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 mit oralem Tacrolimus wurde an 205 Patienten durchgeführt, die sich gleichzeitig einer Pankreas- und Nierentransplantation unterzogen, die nach einem randomisierten Verfahren Tacrolimus ($n = 103$) oder Ciclosporin ($n = 102$) erhielten. 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 % versus 74,5 %, $p < 0,0005$), wohingegen die Überlebensrate des Nierentransplantats in beiden Gruppen etwa gleich war. 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 primäres Immunsuppressivum nach Darmtransplantationen zeigen bei 155 Patienten (65 nur Darm, 75 Leber und Darm und 25 multiviszeral Transplantationen) unter Tacrolimus und Prednison eine aktuarielle 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 in diesem Zeitraum erzielten Verbesserungen werden einer Reihe neuer Verfahren zugeschrieben: z. B. Methoden zur Früherkennung von Epstein-Barr (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. Verfügbares Tacrolimus wird im allgemeinen rasch resorbiert. Nach oraler Nüchterngabe von Tacrolimus Kapseln werden innerhalb von ca. 1–2 Stunden maximale Blutspiegel (C_{max}) erreicht. Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Tacrolimus liegt im Bereich von 20 %–25 % (individueller Schwankungsbereich bei erwachsenen Patienten 6–43 %).

Für Tacpan 1 mg Hartkapseln und für Tacpan 5 mg Hartkapseln konnte jeweils sowohl bei Nüchterngabe als auch bei Gabe im Anschluss an eine Mahlzeit mit hohem Fettgehalt die Bioäquivalenz mit dem Originalpräparat gezeigt werden.

Bei Lebertransplantatempfängern kam es nach oraler Verabreichung von 0,30 mg/kg/Tag bei den meisten Patienten innerhalb von 3 Tagen zu Steady-state-Konzentrationen von Tacrolimus.

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

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

Bei stabilen Nierentransplantatempfängern, die Tacrolimus unmittelbar nach einem normalen mitteleuropäischen Frühstück erhielten, trat die Wirkung auf die orale Biover-

fügbarekeit weniger stark in Erscheinung. Demgegenüber waren im Vollblut eine Herabsetzung der AUC (2–12 %) und C_{max} (15–38 %) sowie eine Erhöhung von t_{max} (38–80 %) zu verzeichnen.

Der Gallefluss hat keinen Einfluss auf die Resorption von Tacrolimus.

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

Verteilung und Ausscheidung

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 ca. 1300 l (bei gesunden Probanden). Das auf der Grundlage von Vollblutkonzentrationen berechnete Verteilungsvolumen beträgt im Durchschnitt 47,6 l.

Tacrolimus ist eine Substanz mit einer niedrigen Clearance. Bei gesunden Probanden beträgt die durchschnittliche Gesamtkörper-Clearance, die über Vollblutkonzentrationen ermittelt wurde, 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 Lebertransplantationspatienten im Kindesalter ist die Gesamtkörper-Clearance etwa doppelt so hoch als bei erwachsenen Lebertransplantatempfängern. Faktoren wie ein niedriger Hämokritwert und geringe Proteinkonzentrationen, die zu einer Zunahme der ungebundenen Fraktion von Tacrolimus führen, oder eine durch Behandlung mit Kortikosteroiden herbeigeführte Verstärkung des Metabolismus sollen für die nach der Transplantation beobachteten höheren Clearance-Raten verantwortlich sein.

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

Metabolisierung und Biotransformation

Tacrolimus wird weitgehend in der Leber metabolisiert, hauptsächlich durch das Cytochrom P450-3A4. Ferner unterliegt Tacrolimus in der Darmwand einer erheblichen Metabolisierung. Es konnten mehrere Metaboliten nachgewiesen werden, von denen *in vitro* nur einer eine mit dem Effekt von

Tacrolimus vergleichbare, immunsuppressive Aktivität aufweist. Die anderen Metaboliten verursachen nur eine schwache oder überhaupt keine Immunsuppression. Im systemischen Kreislauf liegt nur einer der inaktiven Metaboliten in geringen Konzentrationen vor. Demnach leisten die Metaboliten 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 Kot 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 Gabe der Substanz zu reversiblen kardiotoxischen Effekten.

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, wie verminderte Anzahl und Motilität der Spermien, beobachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tacpan 0,5 mg Hartkapseln

Kapselinhalt: Hypromellose, Lactose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) pflanzlich
Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172)
Drucktinte der Kapselhülle: Schellack, Eisen(III)-oxid (E 172), Propylenglykol

Tacpan 1 mg Hartkapseln

Kapselinhalt: Hypromellose, Lactose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) pflanzlich
Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E 171)
Drucktinte der Kapselhülle: Schellack, Eisen(III)-oxid (E 172), Propylenglykol

Tacpan 5 mg Hartkapseln

Kapselinhalt: Hypromellose, Lactose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) pflanzlich
Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172)
Drucktinte der Kapselhülle: Schellack, Eisen(III)-oxid (E 172), Propylenglykol

6.2 Inkompatibilitäten

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

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Nicht über 25 °C lagern.

Weiterer Hinweis für Blisterpackungen:
Die Hartkapseln sollten unmittelbar nach der Entnahme aus dem Blister eingenommen werden.

Weiterer Hinweis für Packungen in HDPE-Flaschen:
Die Hartkapseln sollten unmittelbar nach der Entnahme aus dem Behältnis eingenommen werden. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- Aluminiumblister
- PVdC/PVC-Blister
- HDPE-Flasche mit Polypropylen-Schraubdeckel, der ein Trockenmittel (Silica Gel) enthält

Packungsgrößen:

Tacpan 0,5 mg Hartkapseln:

20, 30, 50, 60 und 100 Hartkapseln in Blistern

20, 30, 50, 60 und 100 Hartkapseln in HDPE-Flaschen mit Trockenmittel im Verschluss

Tacpan 1 mg Hartkapseln:

20, 30, 50, 60, 90 und 100 Hartkapseln in Blistern

20, 30, 50, 60, 90 und 100 Hartkapseln in HDPE-Flaschen mit Trockenmittel im Verschluss

Tacpan 5 mg Hartkapseln:

20, 30, 50, 60 und 100 Hartkapseln in Blistern

30, 50, 60 und 100 Hartkapseln in HDPE-Flaschen mit Trockenmittel im Verschluss

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Panacea Biotec Germany GmbH
Landshuter Allee 8-10
80637 München

8. Zulassungsnummer(n)

Tacpan 0,5 mg Hartkapseln: 74673.00.00

Tacpan 1 mg Hartkapseln: 74674.00.00

Tacpan 5 mg Hartkapseln: 74675.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

09. Juni 2011

10. Stand der Information

August 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt