

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Tacrolimus Heumann 0,5 mg Hartkapseln

Tacrolimus Heumann 1 mg Hartkapseln

Tacrolimus Heumann 5 mg Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

Jede Tacrolimus Heumann 1 mg Hartkapsel enthält 1 mg Tacrolimus.

Jede Tacrolimus Heumann 5 mg Hartkapsel enthält 5 mg Tacrolimus.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

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

Jede Tacrolimus Heumann 1 mg Hartkapsel enthält 108,6 mg Lactose.

Jede Tacrolimus Heumann 5 mg Hartkapsel enthält 104,6 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel.

Tacrolimus Heumann 0,5 mg Hartkapsel: Hartkapseln mit elfenbeinfarbenem Kapselober- und elfenbeinfarbenem Kapselunterteil, gefüllt mit weißem Pulver.

Tacrolimus Heumann 1 mg Hartkapsel: Hartkapseln mit weißem Kapselober- und weißem Kapselunterteil, gefüllt mit weißem Pulver.

Tacrolimus Heumann 5 mg Hartkapsel: Hartkapseln mit rotem Kapselober- und rotem Kapselunterteil, gefüllt mit weißem Pulver.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Tacrolimus erfordert eine sorgfältige Überwachung des Patienten durch entsprechend qualifiziertes und ausgerüstetes Personal. Nur Ärzte, die mit der immunsuppressiven Therapie und der Behandlung von Transplantationspatienten vertraut sind, sollten dieses Arzneimittel verordnen oder Änderungen in der immunsuppressiven Therapie vornehmen.

Eine unachtsame, versehentliche oder unbeaufsichtigte Umstellung zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit unmittelbarer oder retardierter Freisetzung ist gefährlich. Aufgrund klinisch relevanter Unterschiede der systemischen Exposition von Tacrolimus kann dies zu Transplantatabstoßungen oder zu einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen, einschließlich Unter- oder Überimmunsuppression, führen. Patienten sollten

stets dieselbe Tacrolimus-Formulierung und die entsprechende tägliche Dosierung beibehalten; Umstellungen der Formulierung oder des Regimes sollten nur unter der engmaschigen Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners vorgenommen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). In Folge einer Umstellung auf eine alternative Formulierung müssen eine therapeutische Arzneimittelüberwachung und entsprechende Dosisanpassungen durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass die systemische Exposition von Tacrolimus erhalten bleibt.

Allgemeines

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

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

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

Art der Anwendung

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

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).

Die Patienten sollten angewiesen werden das Trockenmittel nicht zu schlucken.

Dauer der Anwendung

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

Dosierungsempfehlungen – Lebertransplantation

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Erwachsene

Die orale Behandlung mit Tacrolimus sollte mit einer Initialdosis von 0,10–0,20 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 Tacrolimus wird nach der Transplantation normalerweise reduziert. In manchen Fällen können gleichzeitig verabreichte immunsuppressive Medikamente abgesetzt werden, so dass der Patient Tacrolimus als Monotherapie erhält. Weitere Dosisanpassungen können später erforderlich sein, da sich die Pharmakokinetik von Tacrolimus im Verlauf der Stabilisierung des Patienten nach der Transplantation verändern kann.

Behandlung der Transplantatabstoßung – Erwachsene und Kinder

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

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

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

Dosierungsempfehlungen – Nierentransplantation

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Erwachsene

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 Tacrolimus wird nach der Transplantation normalerweise reduziert. In

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

Behandlung der Transplantatabstoßung – Erwachsene und Kinder

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

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

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

Dosierungsempfehlungen – Herztransplantation

Prophylaxe der Transplantatabstoßung – Erwachsene

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

Nach Antikörperinduktion ist die orale Therapie mit 0,075 mg/kg/Tag, einzunehmen in zwei getrennten Dosen (z. B. morgens und abends), einzuleiten. Die Behandlung sollte innerhalb von 5 Tagen nach der Transplantation begonnen werden, sobald sich der klinische 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 Verfahren kam nur bei Patienten ohne Organfunktionsstörungen (z. B. eingeschränkte Nierenfunktion) zur Anwendung. In solchen Fällen wurde die orale Anfangsdosis von 2–4 mg Tacrolimus/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 das Präparat 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 Tacrolimus 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 Tacrolimus wird nach der Transplantation normalerweise reduziert. Weitere Dosisanpassungen können später erforderlich sein, da sich die Pharmakokinetik von Tacrolimus im Verlauf der Stabilisierung des Patienten nach der Transplantation verändern kann.

Behandlung der Transplantatabstoßung – Erwachsene und Kinder

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

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

Bei Kindern, die auf Tacrolimus umgestellt wurden, sollen 0,20–0,30 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 Tacrolimus.

Dosierungsempfehlungen – Behandlung der Transplantatabstoßung, andere Organe

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

Dosisanpassungen bei 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 hat, ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund des nephrotoxischen Potentials von Tacrolimus wird jedoch eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion (einschließlich einer regelmäßigen Bestimmung der Serumkreatininspiegel, einer Berechnung der Kreatininclearance und einer Überwachung des Harnvolumens) empfohlen.

Ethnische Zugehörigkeit: Im Vergleich zu Kaukasiern benötigen Patienten mit schwarzer Hautfarbe möglicherweise höhere Dosen von Tacrolimus, um ähnliche Talspiegel zu erreichen.

Geschlecht: Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass männliche und weibliche Patienten unterschiedliche Dosen benötigen, um ähnliche Talspiegel zu erreichen.

Patienten im Kindesalter

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

Ältere Patienten

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

Umstellung von Ciclosporin auf Tacrolimus

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

Therapeutisches Drugmonitoring

Die Dosierung sollte in erster Linie auf der klinischen Beurteilung von Abstoßung und Verträglichkeit im Einzelfall beruhen und sich zudem auf die Überwachung der Tacrolimus-Blutspiegel im Vollblut stützen. Als Hilfsmittel für die Optimierung der Dosierung können zur Bestimmung der Tacrolimuskonzentrationen im Vollblut mehrere Immunassays wie der halbautomatische Mikropartikel-Enzym-Immunoassay (MEIA) herangezogen werden. Die in der Literatur angegebenen Konzentrationen sind unter Berücksichtigung der verwendeten Methoden sorgfältig mit individuellen Werten zu vergleichen. In der klinischen Praxis werden Vollblutkonzentrationen heute mit Immunoassay-Methoden überwacht.

Nach der Transplantation ist eine Überwachung der Talspiegel von Tacrolimus geboten. Bei oraler Behandlung soll die Bestimmung der Talspiegel ca. 12 Stunden nach Verabreichung des Präparates, unmittelbar vor der nächsten Gabe, erfolgen. Die Häufigkeit der Blutspiegelbestimmungen richtet sich nach den klinischen Umständen. Da Tacrolimus ein 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 Verlauf der Erhaltungstherapie ist eine regelmäßige Bestimmung zu empfehlen. Die Blutspiegel von Tacrolimus sind auch nach Dosisanpassungen, Veränderungen der immunsuppressiven Medikation oder nach

gleichzeitiger Verabreichung von Substanzen, welche die Vollblutkonzentration von Tacrolimus verändern können, zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Angaben in klinischen Studien lassen darauf schließen, dass eine erfolgreiche Behandlung in den meisten Fällen möglich ist, wenn die Blutspiegel 20 ng/ml nicht überschreiten. Bei der Beurteilung von Vollblutspiegeln ist 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 in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anwendungsfehler, einschließlich unachtsamer, unbeabsichtigter oder unbeaufsichtigter Umstellung zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit unmittelbarer oder retardierter Freisetzung, sind beobachtet worden. Dies hat zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen geführt, einschließlich Transplantatabstoßungen oder anderen Nebenwirkungen, welche in Folge von Tacrolimusunter- oder überexposition auftreten können. Patienten sollten stets dieselbe Tacrolimus-Formulierung und die entsprechende tägliche Dosierung beibehalten; Umstellungen der Formulierung oder des Regimes sollten nur unter der engmaschigen Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners vorgenommen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

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

Wenn Substanzen mit einem Potential für Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5) – insbesondere starke Inhibitoren von CYP3A4 (wie Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Telithromycin oder Clarithromycin) oder Induktoren von CYP3A4 (wie Rifampicin, Rifabutin) – mit Tacrolimus kombiniert werden, sollten die Blutspiegel von Tacrolimus überwacht werden, um die Dosis von Tacrolimus entsprechend anzupassen und so eine gleichbleibende Exposition gegenüber Tacrolimus aufrecht zu erhalten.

Wegen möglicher Wechselwirkungen, die zu einer Herabsetzung der Tacrolimusspiegel im Blut und einer Abschwächung der klinischen Wirkung von Tacrolimus führen können, ist die Einnahme pflanzlicher Präpa-

rate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, während einer Behandlung mit Tacrolimus zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Gabe von Ciclosporin und Tacrolimus ist zu vermeiden. Bei Patienten, die Tacrolimus im Anschluss an eine Ciclosporin-Behandlung erhalten, ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Die Einnahme hoher Dosen von Kalium bzw. kaliumsparender Diuretika sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bestimmte Kombinationen von Tacrolimus mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen nephrotoxische oder neurotoxische Wirkungen haben, können das Risiko für das Auftreten dieser Wirkungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Immunsuppressiva können die Immunantwort auf Impfungen beeinflussen und Impfungen während der Behandlung mit Tacrolimus können weniger wirksam sein. Eine Impfung mit abgeschwächten Lebendimpfstoffen sollte vermieden werden.

Da die Tacrolimusspiegel im Blut bei Durchfällen signifikant schwanken können, wird bei Durchfallepisoden eine zusätzliche Überwachung der Tacrolimuskonzentrationen empfohlen.

Herzerkrankungen

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

Lymphoproliferative Erkrankungen und Malignome

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 Tacrolimus einer EBV-VCA-Serologie unterzogen wer-

den. 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.

Wie für andere wirkstarke Immunsuppressiva ist auch für Tacrolimus nicht bekannt, wie hoch das Risiko für das Auftreten einer sekundären Krebserkrankung ist (siehe Abschnitt 4.8).

Wie bei anderen Immunsuppressiva sollte die Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Licht aufgrund des potentiellen Risikos maligner Hautveränderungen durch schützende Kleidung und durch die Anwendung von Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor eingeschränkt werden.

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 Leukoenzephalopathie (PML). Diese Infektionen sind oftmals mit einer hohen Gesamt-Immunsuppression verbunden und können zu ernsthaften oder lebensbedrohlichen Situationen führen, die Ärzte in der Differentialdiagnose bei immunsupprimierten Patienten mit sich verschlechternder Nierenfunktion oder mit neurologischen Symptomen bedenken müssen.

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.

Spezielle Patientengruppen

Für Patienten nicht-kaukasischer Abstammung und Patienten mit erhöhtem immunologischen Risiko (z. B. bei Retransplantation, Nachweis von Panel-reaktiven Antikörpern (PRA)) liegen nur beschränkte Erfahrungen vor.

Bei Patienten mit einer schweren Leberfunktionseinschränkung kann eine Dosisreduktion erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2)

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige 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 Substanzen, die als Hemmer oder Induktoren von CYP3A4 bekannt sind, kann den Stoffwechsel von Tacrolimus beeinflussen und folglich die Blutwerte von Tacrolimus erhöhen oder senken. Es empfiehlt sich daher, die Tacrolimus-Blutspiegel bei gleichzeitiger Verabreichung von Substanzen, die den CYP3A-Stoffwechsel verändern können, zu überwachen und die Tacrolimus-Dosis zur Aufrechterhaltung gleichmäßiger Konzentrationen entsprechend einzustellen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

CYP3A-Inhibitoren, die potentiell zu erhöhten Tacrolimuskonzentrationen im Blut führen

Eine Erhöhung der Blutspiegel von Tacrolimus konnte in der Klinik unter folgenden Substanzen nachgewiesen werden: Eine stark ausgeprägte Wechselwirkung wurde mit Antimykotika wie Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol und Voriconazol sowie mit dem Macrolid-Antibiotikum Erythromycin und HIV-Proteasehemmern (z. B. Ritonavir) beobachtet. Bei gleichzeitiger Verwendung solcher Substanzen muss die Tacrolimus-Dosis bei nahezu allen Patienten herabgesetzt werden. Studien zur Pharmakokinetik lassen vermuten, dass der Anstieg der Konzentrationen im Blut vorwiegend bedingt ist durch eine erhöhte orale Bioverfügbarkeit von Tacrolimus aufgrund der Hemmung der gastrointestinalen Metabolisierung. Die Auswirkung auf die hepatische Clearance ist geringer ausgeprägt.

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

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

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

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

Sonstige Wechselwirkungen, die potentiell zu einem Anstieg der Tacrolimuskonzentrationen im Blut führen

Tacrolimus wird in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden. Mögliche Wechselwirkungen mit anderen Wirksubstanzen mit bekanntermaßen hoher Affinität für Plasmaproteine sollten beachtet werden (z. B. NSAID, orale Antikoagulantien oder orale Antidiabetika).

Sonstige potentielle Wechselwirkungen, die die systemische Exposition gegenüber Tacrolimus erhöhen können, sind prokinetische Mittel (wie Metoclopramid und Cisaprid), Cimetidin und Magnesium-Aluminium-Hydroxid.

CYP3A4-Induktoren, die potentiell zu einem Abfall der Tacrolimuskonzentrationen im Blut führen

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

Eine stark ausgeprägte Wechselwirkung wurde mit Rifampicin, Phenytoin oder Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) festgestellt. Hier sind bei fast allen Patienten höhere Tacrolimus-Dosen erforderlich. Auch mit Phenobarbital wurden klinisch bedeutende 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. Die gleichzeitige Anwendung von Tacrolimus mit Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, kann deren Stoffwechsel beeinträchtigen.

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

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

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

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

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

Andere Wechselwirkungen, die zu klinisch ungünstigen Effekten führen

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Ergebnisse von Untersuchungen am Menschen lassen erkennen, dass Tacrolimus die Plazentaschranke passiert. Die Resultate einer geringen Zahl von Untersuchungen an Transplantationspatienten liefern keinen Hinweis darauf, dass unter Tacrolimus im Vergleich zu anderen Immunsuppressiva ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen auf den Verlauf und das Ergebnis der Schwangerschaft besteht. Bisher sind keine anderen einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar. Die Verabreichung von Tacrolimus kann bei schwangeren Frauen in Betracht gezogen werden, wenn keine sicherere Alternative zur Verfügung steht und wenn das potentielle Risiko für den Fötus durch den wahrgenommenen Nutzen einer solchen Behandlung gerechtfertigt ist. Bei Aussetzung *in utero* empfiehlt sich eine Überwachung des Neugeborenen auf eventuelle schädliche Wirkungen von Tacrolimus (insbesondere hinsichtlich seiner Wirkung auf die Nieren). Es besteht das Risiko einer Frühgeburt (< Woche 37) (Häufigkeit: 66 von 123 Geburten, d. h. 53,7 %; allerdings ergaben die Daten, dass die Mehrzahl der Neugeborenen ein normales Geburtsgewicht für ihr Gestationsalter aufwies) sowie das Risiko einer Hyperkaliämie des Neugeborenen (Häufigkeit: 8 von 111 Neugeborenen, d. h. 7,2 %), die sich allerdings spontan wieder normalisiert.

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

Stillzeit

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

Fertilität

Bei Ratten wurde eine negative Wirkung von Tacrolimus auf die männliche Fertilität in Form einer reduzierten Spermienzahl und verminderter Spermienbeweglichkeit beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Tacrolimus kann visuelle und neurologische Störungen hervorrufen. Solche Effekte können im Zusammenwirken mit Alkohol ver-

stärkt in Erscheinung treten. Es wurden keine Studien zum Einfluss von Tacrolimus auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

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

Viele der nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen sind reversibel und/oder sprechen auf eine Dosisreduktion an. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Nachfolgend werden die Nebenwirkungen innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe nach abnehmender Schwere aufgeführt.

Herzerkrankungen

Häufig: ischämische Störungen der Herzkranzgefäße, Tachykardie

Gelegentlich: ventrikuläre Arrhythmien und Herzstillstand, Herzinsuffizienz, Kardiomyopathien, ventrikuläre Hypertrophie, supra-ventrikuläre Arrhythmien, Palpitationen, abnormale EKG-Befunde, Auffälligkeiten bei Herzfrequenz und Pulsrate

Selten: Perikarderguss

Sehr selten: abnormales Echokardiogramm

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Leukozytose, Auffälligkeiten im roten Blutbild

Gelegentlich: Koagulopathien, Auffälligkeiten bei Gerinnungs- und Blutungswerten, Panzytopenie, Neutropenie

Selten: thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, Hypoprotrombinämie

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen, Tremor

Häufig: Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen, Parästhesien und Dysästhesien, periphere Neuropathien, Schwindelgefühl, Probleme beim Schreiben, Störungen des Nervensystems

Gelegentlich: Koma, Blutungen im zentralen Nervensystem und zerebrovaskuläre Ereignisse, Paralyse und Parese, Enzephalopathie, Sprech- und Sprachstörungen, Amnesie

Selten: Hypertonie

Sehr selten: Myasthenie

Augenerkrankungen

Häufig: Verschwommensehen, Photophobie, Augenerkrankungen

Gelegentlich: Katarakt

Selten: Erblindung

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Tinnitus

Gelegentlich: Hypoakusis

Selten: neurosensorische Taubheit

Sehr selten: eingeschränktes Hörvermögen

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Häufig: Dyspnoe, Erkrankung des Lungenparenchyms, Pleuraerguss, Pharyngitis, Husten, verstopfte Nase und Nasenschleimhautentzündung

Gelegentlich: Ateminsuffizienz, Erkrankungen der Atemwege, Asthma

Selten: akutes progressives Lungenversagen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Durchfall, Übelkeit

Häufig: entzündliche gastrointestinale Erkrankungen, Magen-Darm-Geschwür und -Perforation, gastrointestinale Blutungen, Stomatitis und Ulzerationen, Aszites, Erbrechen, gastrointestinale und abdominale Beschwerden, dyspeptische Zeichen und Symptome, Obstipation, Flatulenz, Völlegefühl und Blähungen, ungeformte Stühle, gastrointestinale Zeichen und Symptome

Gelegentlich: paralytischer Ileus, Peritonitis, akute und chronische Pankreatitis, erhöhte Blutamylasewerte, gastroösophagealer Reflux, Magenentleerungsstörung

Selten: Subileus, pankreatische Pseudozyste

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig: Nierenfunktionsstörung

Häufig: Niereninsuffizienz, akutes Nierenversagen, Oligurie, Nierentubulonekrose, toxische Nephropathie, Veränderungen des Harns, Blasen- und Harnleitersymptome

Gelegentlich: Anurie, hämolytisches urämisches Syndrom

Sehr selten: Nephropathie, hämorrhagische Zystitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Gelegentlich: Dermatitis, Lichtempfindlichkeit

Selten: toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)

Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Arthralgie, Muskelkrämpfe, Gliederschmerzen, Rückenschmerzen

Gelegentlich: Gelenkserkrankungen

Endokrine Erkrankungen

Selten: Hirsutismus

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: hyperglykämische Zustände, Diabetes mellitus, Hyperkaliämie

Häufig: Hypomagnesiämie, Hypophosphatämie, Hypokaliämie, Hypokalzämie, Hyponatriämie, Flüssigkeitsüberlastung, Hyperurikämie, verminderter Appetit, Anorexie, metabolische Azidosen, Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, sonstige 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 virale, bakterielle, mykotische und protozoale Infektionen häufig erhöht. Bereits bestehende Infektionen können sich verschlechtern. Infektionen können sich lokal oder systemisch manifestieren.

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

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Häufig: primäre Transplantatdysfunktion

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).

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

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

GefäßerkrankungenSehr häufig: HypertonieHäufig: Blutungen, thromboembolische und ischämische Ereignisse, periphere Gefäßerkrankungen, hypotensive GefäßerkrankungenGelegentlich: Infarkt, tiefe Beinvenenthrombose, Schock**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**Häufig: asthenische Zustände, fieberhafte Störungen, Ödem, Schmerzen und Beschwerden, erhöhter Blutspiegel der alkalischen Phosphatase, Gewichtszunahme, gestörte KörpertemperaturwahrnehmungGelegentlich: Multiorganversagen, influenzaartige Erkrankung, Temperaturunverträglichkeit, Druckgefühl in der Brust, Zitterigkeit, Krankheitsgefühl, erhöhte Lactatdehydrogenasewerte im Blut, GewichtsverlustSelten: Durst, Sturz, Ulkus, Engegefühl in der Brust, eingeschränkte BeweglichkeitSehr selten: Fettgewebszunahme**Erkrankungen des Immunsystems**

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

Leber- und GallenerkrankungenHäufig: Veränderung der Leberenzymwerte und Leberfunktion, Cholestase und Ikterus, Leberzellschädigung und Hepatitis, CholangitisSelten: Leberarterienthrombose, mit Venenverschluss einhergehende LeberkrankheitSehr selten: Leberinsuffizienz, Gallengangstenose**Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**Gelegentlich: Dysmenorrhoe und Uterusblutung**Psychiatrische Erkrankungen**Sehr häufig: SchlaflosigkeitHäufig: Angstsymptome, Verwirrtheit und Desorientierung, Depression, gedrückte Stimmung, Stimmungsschwankungen und -störungen, Alpträume, Halluzinationen, mentale StörungenGelegentlich: psychotische Störungen**4.9 Überdosierung**

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

Blutharnstickstoffs, erhöhte Serumkreatinin- und Alaninaminotransferasespiegel.

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

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

Wirkmechanismus

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

Tacrolimus ist ein hochwirksames Immunsuppressivum, dessen Aktivität sowohl *in vitro* als auch *in vivo* nachgewiesen werden konnte.Tacrolimus hemmt speziell die Bildung zytotoxischer Lymphozyten, die für die Transplantatabstoßung in erster Linie verantwortlich sind. Tacrolimus unterdrückt die Aktivierung der T-Zellen und die von den T-Helferzellen abhängige Proliferation der B-Zellen, ferner die Bildung von Lymphokinen (wie Interleukin-2, Interleukin-3 und γ -Interferon) sowie die Expression des Interleukin-2-Rezeptors.Klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Tacrolimuskapseln bid bei primär Organtransplantierten

In veröffentlichten, 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 Basisimmunsuppressivum eingesetzt. Insgesamt entsprach das Sicherheitsprofil von Tacrolimus in diesen veröffentlichten Studien den Beobachtungen in den großen Studien, in denen die Substanz bei Leber-, Nieren- und Herztransplantatempfängern zur Basisimmunsuppression verwendet wurde. Über die Wirksamkeit dieser Behandlung in den größten

Studien wird im Folgenden für jede Indikation berichtet.

LungentransplantationIn einer Zwischenanalyse über eine multizentrische Studie wird über 110 Patienten berichtet, die im Rahmen einer 1 : 1-Randomisierung entweder Tacrolimus oder Ciclosporin erhielten. Tacrolimus wurde zu Behandlungsbeginn in einer Dosierung von 0,01 – 0,03 mg/kg/Tag als Dauerinfusion verabreicht. Orales Tacrolimus wurde in Dosen von 0,05 – 0,3 mg/kg/Tag gegeben. Im ersten Jahr nach der Transplantation waren akute Abstoßungsreaktionen bei den mit Tacrolimus behandelten Patienten weniger häufig zu beobachten als unter Ciclosporin (11,5 % vs. 22,6 %). Auch eine chronische Transplantatabstoßung (Bronchiolitis obliterans-Syndrom) trat im ersten Jahr nach der Transplantation unter Tacrolimus nicht so häufig auf (2,86 % vs. 8,57 %). Die Überlebensrate nach einem Jahr betrug 80,8 % in der Tacrolimus-Gruppe und 83 % bei den mit Ciclosporin behandelten Patienten. In einer anderen randomisierten Studie wurden 66 Patienten mit Tacrolimus und 67 mit Ciclosporin behandelt. Tacrolimus wurde zu Behandlungsbeginn in einer Dosierung von 0,025 mg/kg/Tag als Dauerinfusion verabreicht. Orales Tacrolimus wurde in Dosen von 0,15 mg/kg/Tag gegeben. Danach wurde die Dosierung zum Erreichen der angestrebten Talspiegel (10 – 20 ng/ml) entsprechend eingestellt. Die Überlebensrate betrug nach 1 Jahr unter Tacrolimus 83 % und in der Ciclosporin-Gruppe 71 % und nach 2 Jahren 76 % bzw. 66 %. Die Anzahl akuter Abstoßungsreaktionen pro 100 Patiententage war in der Tacrolimus-Gruppe geringer als unter Ciclosporin (0,85 bzw. 1,09). Bei den mit Tacrolimus behandelten Patienten kam es in 21,7 % der Fälle zur Entstehung einer Bronchiolitis obliterans im Vergleich zu 38 % 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 verabreicht. Orales Tacrolimus wurde in Dosen von 0,1 – 0,3 mg/kg/Tag gegeben. Danach wurde die Dosierung zum Erreichen der angestrebten Talspiegel (12 – 15 ng/ml) entsprechend eingestellt. Die Überlebensrate betrug nach 1 Jahr unter Tacrolimus 73,1 % und in der Ciclosporin-Gruppe 79,2 %. Die Anzahl der Fälle, in denen es zu keiner akuten Transplantatabstoßung kam, war nach 6 Monaten (57,7 % vs. 45,8 %) und nach 1 Jahr (50 % vs. 33,3 %) in der Tacrolimus-Gruppe größer. In allen drei Studien waren vergleichbare Überlebensraten zu verzeichnen. Die Häufigkeit akuter Abstoßungsreaktionen war in allen drei Studien unter Tacrolimus zahlenmäßig geringer als in der Ciclosporin-Gruppe. In einer Studie war die Häufigkeit der Entstehung eines Bronchiolitis obliterans-

Syndroms bei den mit Tacrolimus behandelten Patienten signifikant geringer.

Pankreastransplantation

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

Darmtransplantation

Die veröffentlichten klinischen Ergebnisse einer monozentrischen Studie über Tacrolimus als Basisimmunsuppressivum nach Darmtransplantationen zeigen bei 155 Patienten (65 Darmtransplantationen, 75 Transplantationen von Leber und Darm und 25 multiviszeralen Transplantationen) unter Tacrolimus und Prednison folgende Überlebensraten: 75 % nach 1 Jahr, 54 % nach 5 Jahren und 42 % nach 10 Jahren. In den ersten Jahren wurde orales Tacrolimus zu Behandlungsbeginn in einer Initialdosis von 0,3 mg/kg/Tag gegeben. Mit zunehmender Erfahrung wurden im Verlauf von 11 Jahren immer bessere Ergebnisse erzielt. Die bei dieser Indikation in diesem Zeitraum erzielten Verbesserungen werden einer Reihe neuer Verfahren zugeschrieben: z. B. Methoden zur Früherkennung von EBV- und CMV-Infektionen, Knochenmarkvergrößerung, zusätzliche Gabe des Interleukin-2-Antagonisten Daclizumab, niedrigere Anfangsdosen von Tacrolimus, die zu Talspiegeln zwischen 10 und 15 ng/ml führen und neuerdings Transplantatbestrahlung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Beim Menschen konnte gezeigt werden, dass Tacrolimus aus dem gesamten Magen-Darm-Trakt resorbiert wird. Nach oraler Gabe von Tacrolimus-Kapseln werden innerhalb von ca. 1–3 Stunden maximale Blutspiegel (C_{max}) erreicht. In manchen Fällen wird Tacrolimus anscheinend über einen längeren Zeitraum kontinuierlich resorbiert, so dass ein relativ flaches Resorptionsprofil entsteht. Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Tacrolimus liegt in der Größenordnung von 20–25 %. Bei Lebertransplantatempfängern kam es nach oraler Verabreichung von 0,30 mg/kg/Tag bei den meisten Patienten innerhalb von 3 Tagen zu Steady-state-Konzentrationen von Tacrolimus.

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

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

Bei stabilen Lebertransplantatempfängern verringerte sich die Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Tacrolimus im Anschluss an eine Mahlzeit mit mittelgradigem Fettgehalt (34 % 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. 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 bei gesunden Probanden ca. 1.300 l. Das auf der Grundlage von Vollblutkonzentrationen berechnete Verteilungsvolumen beträgt im Durchschnitt 47,6 l.

Metabolismus und Biotransformation

Tacrolimus wird weitgehend in der Leber metabolisiert, hauptsächlich durch das Cytochrom P450-3A4. Ferner unterliegt die Substanz in der Darmwand einer erheblichen Metabolisierung. Es konnten mehrere Metabolite nachgewiesen werden, von denen *in vitro* nur einer eine mit dem Effekt von Tacrolimus vergleichbare, immunsuppressive Aktivität aufweist. Die anderen Metabolite verursachen nur eine schwache oder überhaupt keine Immunsuppression. Im systemischen Kreislauf liegt nur einer der inaktiven Metabolite in geringen Konzentrationen vor. Demnach leisten die Metabolite keinen Beitrag zur pharmakologischen Wirkung von Tacrolimus.

Ausscheidung

Tacrolimus ist eine Substanz mit einer niedrigen Clearance. Die durchschnittliche Gesamtkörper-Clearance, die über Vollblut-

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

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

Sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Verabreichung von ^{14}C -markiertem Tacrolimus wurde der größte Teil der Radioaktivität in den Fäzes 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 Verabreichung der Substanz zu reversiblen kardiotoxischen Erscheinungen.

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

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Povidon K-30
Croscarmellose-Natrium (E 468)
Lactose, wasserfrei
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Tacrolimus Heumann 0,5 mg/- 1 mg/- 5 mg Hartkapseln

Tacrolimus Heumann 0,5 mg Kapselhülle:

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

Tacrolimus Heumann 1 mg Kapselhülle:

Titandioxid (E 171)
Gelatine

Tacrolimus Heumann 5 mg Kapselhülle:

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

6.2 Inkompatibilitäten

Tacrolimus ist nicht kompatibel mit PVC. Schläuche, Spritzen und sonstige Materialien, die zur Herstellung oder Verabreichung einer Suspension von Tacrolimus Heumann Kapselinhalt verwendet werden, 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 Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackung

10 Kapseln pro Blisterpackung. Blisterpackung mit einem Trockenmittel in einem Aluminium-Folienbeutel.

Packungsgrößen: 30 N 1, 50 N 2, 100 N 3

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 Zulassungen

HEUMANN PHARMA

GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50
90449 Nürnberg
Telefon/Telefax: 0700 4386 2667
E-Mail: info@heumann.de

8. Zulassungsnummern

Tacrolimus Heumann 0,5 mg Hartkapseln

82612.00.00

Tacrolimus Heumann 1 mg Hartkapseln

82613.00.00

Tacrolimus Heumann 5 mg Hartkapseln

82614.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen

06.08.2012

10. Stand der Information

08/2012

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin