

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Tacrolimus HEXAL 0,5 mg Hartkapseln

Tacrolimus HEXAL 1 mg Hartkapseln

Tacrolimus HEXAL 5 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tacrolimus HEXAL 0,5 mg Hartkapseln

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 46,1 mg Lactose-Monohydrat.

Tacrolimus HEXAL 1 mg Hartkapseln

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 45,0 mg Lactose-Monohydrat.

Tacrolimus HEXAL 5 mg Hartkapseln

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 225,1 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Tacrolimus HEXAL 0,5 mg Hartkapseln

Opak weiße und elfenbeinfarbene Hartgelatine kapseln, befüllt mit weißem bis cremefarbenem Pulver (Länge: 14,5 mm).

Tacrolimus HEXAL 1 mg Hartkapseln

Opak weiße und hellbraune Hartgelatine kapseln, befüllt mit weißem bis cremefarbenem Pulver (Länge: 14,5 mm).

Tacrolimus HEXAL 5 mg Hartkapseln

Opak weiße und orangefarbene Hartgelatine kapseln, befüllt mit weißem bis cremefarbenem Pulver (Länge: 15,8 mm).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Nur Ärzte, die mit der immunsuppressiven Therapie und der Behandlung von Transplantationspatienten vertraut sind, sollten dieses Arzneimittel verordnen oder Änderungen in der immunsuppressiven Therapie vornehmen.

Eine unachtsame, versehentliche oder unbeaufsichtigte Umstellung zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit unmittelbarer oder retardierter Freisetzung ist gefährlich. 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). Infolge einer Umstellung auf eine alternative Formulierung, müssen eine therapeutische Arzneimittelüberwachung und entsprechende Dosisanpassungen durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass die systemische Exposition von Tacrolimus erhalten bleibt.

Allgemeines

Die im Folgenden empfohlenen Initialdosen sind nur als Richtlinien gedacht. Die Tacrolimus-Dosierung sollte in erster Linie auf der klinischen Beurteilung von Abstoßung und Verträglichkeit im Einzelfall und auf Blutspiegelbestimmungen beruhen (siehe nachstehend empfohlene, angestrebte Konzentrationen im Vollblut). Wenn klinische Zeichen einer Transplantatabstoßung auftreten, ist eine Umstellung der immunsuppressiven Therapie in Betracht zu ziehen.

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

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

Art der Anwendung

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

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

Dauer der Anwendung

Zur Unterdrückung der Transplantatabstoßung muss die Immunsuppression aufrechterhalten werden. Aus diesem Grund kann eine maximale Dauer der oralen Therapie nicht angegeben werden.

Dosierungsempfehlungen - Lebertransplantation

Prophylaxe der Transplantatabstoßung - Erwachsene

Die orale Behandlung mit Tacrolimus sollte mit einer Initialdosis von 0,10-0,20 mg/kg/Tag, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen (z. B. morgens und abends), begonnen werden. Die Einnahme der Kapseln sollte ca. 12 Stunden nach Abschluss der Operation beginnen.

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

Prophylaxe der Transplantatabstoßung - Kinder

Als orale Initialdosis sind 0,30 mg/kg/Tag zu verabreichen, einzunehmen in 2 getrennten Dosen (z. B. morgens und abends). Falls der klinische Zustand des Patienten keine orale Gabe der Dosis erlaubt, muss eine intravenöse Behandlung in Form einer 24-Stunden-Dauerinfusion in einer Initialdosis von 0,05 mg/kg/Tag begonnen werden.

Dosisanpassung nach der Transplantation bei Erwachsenen und Kindern

Die Tacrolimus-Dosierung wird nach der Transplantation normalerweise reduziert. In manchen Fällen können gleichzeitig verabreichte immunsuppressive Medikamente abgesetzt werden, sodass der Patient Tacrolimus als Monotherapie erhält.

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

Behandlung der Transplantatabstoßung - Erwachsene und Kinder

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

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

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

Dosierungsempfehlungen - Nierentransplantation

Prophylaxe der Transplantatabstoßung - Erwachsene

Die orale Behandlung mit Tacrolimus sollte mit einer Initialdosis von 0,20-0,30 mg/kg/Tag, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen (z. B. morgens und abends), begonnen werden. Die Einnahme der Kapseln sollte in den ersten 24 Stunden nach Abschluss der Operation beginnen.

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

Prophylaxe der Transplantatabstoßung - Kinder

Als orale Initialdosis sind 0,30 mg/kg/Tag zu verabreichen, einzunehmen in 2 getrennten Dosen (z. B. morgens und abends). Falls der klinische Zustand des Patienten keine orale Gabe der Dosis erlaubt, muss eine intravenöse Behandlung in Form einer 24-Stunden-Dauerinfusion in einer Initialdosis von 0,075-0,100 mg/kg/Tag begonnen werden.

Dosisanpassung nach der Transplantation bei Erwachsenen und Kindern

Die Tacrolimus-Dosierung wird nach der Transplantation normalerweise reduziert. In manchen Fällen können gleichzeitig verabreichte immunsuppressive Medikamente abgesetzt werden, sodass der Patient Tacrolimus als Dualtherapie erhält.

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

Behandlung der Transplantatabstoßung - Erwachsene und Kinder

Zur Behandlung von Abstoßungsreaktionen wurden bereits höhere Tacrolimus-Dosen, eine zusätzliche Kortikosteroid-Therapie und kurzfristige Gaben monoklonaler/polyklonaler Antikörper eingesetzt. Bei Anzeichen einer Vergiftung (z. B. stark ausgeprägte Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8) muss die 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, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen (z. B. morgens und abends), einzuleiten. Die orale Therapie sollte innerhalb von 5 Tagen nach der Transplantation beginnen, wenn sich der klinische Zustand des Patienten stabilisiert hat. Falls der klinische Zustand des Patienten keine orale Gabe der Dosis erlaubt, muss eine intravenöse Behandlung in Form einer 24-Stunden-Dauerinfusion in einer Initialdosis von 0,01-0,02 mg/kg/Tag begonnen werden.

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

Prophylaxe der Transplantatabstoßung - Kinder

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

Wenn im Anschluss an eine Antikörperinduktion mit einer oralen Tacrolimus-Behandlung begonnen wird, empfiehlt sich eine Anfangsdosierung von 0,10-0,30 mg/kg/Tag, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen (z. B. morgens und abends).

Dosisanpassung nach der Transplantation bei Erwachsenen und Kindern

Die Dosierung von Tacrolimus wird nach der Transplantation normalerweise reduziert.

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

Behandlung einer Abstoßungsreaktion - Erwachsene und Kinder

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

Bei erwachsenen Patienten, die auf Tacrolimus umgestellt wurden, sollte eine orale Initialdosis von 0,15 mg/kg/Tag, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen (z. B. morgens und abends) verabreicht werden.

Bei Kindern, die auf Tacrolimus umgestellt wurden, sollte eine orale Initialdosis von 0,20-0,30 mg/kg/Tag, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen (z. B. morgens und abends) verabreicht werden.

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

Dosierungsempfehlungen - Behandlung der Transplantatabstoßung, andere Organe

Die Dosierungsempfehlungen für Lungen-, Pankreas- und Darmtransplantationen beruhen auf begrenzten Daten aus prospektiven, klinischen Studien. Bei lungentransplantierten Patienten wurde Tacrolimus in einer oralen Initialdosis von 0,10-0,15 mg/kg/Tag eingesetzt. Nach Pankreastransplantationen wurden 0,2 mg/kg/Tag und nach Darmtransplantationen 0,3 mg/kg/Tag als orale Initialdosis eingesetzt.

Dosisanpassungen in speziellen Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Patienten im Kindesalter

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

Ältere Patienten

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

Umstellung von Ciclosporin auf Tacrolimus

Bei der Umstellung von einer Ciclosporin-Behandlung auf eine Tacrolimus-Behandlung ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Die Behandlung mit Tacrolimus darf erst nach Prüfung der Ciclosporin-Blutspiegel und der klinischen Situation des Patienten aufgenommen werden. Bei Vorliegen erhöhter Ciclosporin-Blutspiegel, darf Tacrolimus nicht verabreicht werden. In der Praxis wurde die Behandlung mit Tacrolimus 12-24 Stunden nach dem Absetzen von Ciclosporin begonnen. Wegen einer möglichen Beeinträchtigung der Ciclosporin-Clearance sind die Ciclosporin-Spiegel im Blut auch nach der Umstellung auf Tacrolimus zu überwachen.

Empfehlungen zu den angestrebten Talspiegeln im Vollblut

Die Dosierung sollte in erster Linie auf der klinischen Beurteilung von Abstoßung und Verträglichkeit im Einzelfall beruhen.

Als Hilfsmittel für die Optimierung der Dosierung können zur Bestimmung der Tacrolimus-Konzentrationen im Vollblut mehrere Immunassays wie der halbautomatische Mikropartikel-Enzym-Immunassay (MEIA) herangezogen werden. Die in der Literatur angegebenen Konzentrationen sind unter Berücksichtigung der verwendeten Bestimmungsmethoden sorgfältig mit individuellen Werten zu vergleichen. In der klinischen Praxis werden Vollblutkonzentrationen 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 Wirkstoff 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 2-mal 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 bei den meisten Patienten eine erfolgreiche Behandlung möglich ist, wenn die Blutspiegel von Tacrolimus 20 ng/ml nicht überschreiten. Bei der Beurteilung von Vollblutspiegeln ist die klinische Situation des Patienten zu berücksichtigen.

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Tacrolimus oder andere Makrolide.

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. Das hat zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen geführt, einschließlich Transplantatabstoßungen oder anderen Nebenwirkungen, welche in Folge von Tacrolimus-Unter- oder Überexposition auftreten können. Patienten sollten stets dieselbe Tacrolimus-Formulierung und die entsprechende tägliche Dosierung beibehalten. Umstellungen der Formulierung oder des Regimes sollten nur unter der engmaschigen 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.

Substanzen mit Wechselwirkungspotenzial

Aufgrund des Potenzials für Arzneimittelwechselwirkungen, die zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Abstoßung oder Toxizität führen können, sollten Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 nur nach Rücksprache mit einem Transplantationspezialisten zusammen mit Tacrolimus angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Inhibitoren kann die Tacrolimus-Blutspiegel erhöhen, was zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Nephrotoxizität, Neurotoxizität und QT-Verlängerung führen kann. Es wird empfohlen, die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (wie Ritonavir, Cobicistat, Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol, Telithromycin, Clarithromycin oder Josamycin) mit Tacrolimus zu vermeiden. Wenn es unvermeidlich ist, sollten die Tacrolimus-Blutspiegel, beginnend innerhalb der ersten Tage der gleichzeitigen Anwendung, unter der Kontrolle eines Transplantationsspezialisten häufig überwacht werden und die Tacrolimus-Dosis gegebenenfalls angepasst werden, um die entsprechende Tacrolimus-Exposition aufrechtzuerhalten. Die Nierenfunktion, das EKG einschließlich des QT-Intervalls und der klinische Zustand des Patienten sollten ebenfalls engmaschig überwacht werden.

Die Dosisanpassung muss auf der individuellen Situation des einzelnen Patienten basieren. Eine sofortige Dosisreduktion zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

Auch das Absetzen von CYP3A4-Inhibitoren kann die Metabolisierungsrate von Tacrolimus beeinflussen, was zu subtherapeutischen Tacrolimus-Blutspiegeln führen kann und daher eine engmaschige Überwachung und die Kontrolle durch einen Transplantationsspezialisten erfordert.

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Induktoren kann den Tacrolimus-Blutspiegel senken, wodurch das Risiko einer Transplantatabstoßung steigen kann. Es wird empfohlen, die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren (wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin) mit Tacrolimus zu vermeiden. Wenn es unvermeidlich ist, sollten die Tacrolimus-Blutspiegel, beginnend innerhalb der ersten Tage der gleichzeitigen Anwendung, unter Kontrolle eines Transplantationsspezialisten häufig überwacht werden und die Tacrolimus-Dosis gegebenenfalls angepasst werden, um die entsprechende Tacrolimus-Exposition aufrechtzuerhalten. Die Transplantatfunktion sollte ebenfalls engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Auch das Absetzen von CYP3A4-Induktoren kann die Metabolisierungsrate von Tacrolimus beeinflussen, was zu subtherapeutischen Tacrolimus-Blutspiegeln führen kann und daher eine engmaschige Überwachung und die Kontrolle durch einen Transplantationsspezialisten erfordert.

P-Glykoprotein

Vorsicht ist geboten, wenn Tacrolimus gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die das P-Glykoprotein hemmen, da es zu einem Anstieg der Tacrolimus-Spiegel kommen kann. Die Tacrolimuskonzentration im Vollblut und der klinische Zustand des Patienten sind engmaschig zu überwachen. Möglicherweise ist eine Anpassung der Tacrolimus-Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

Pflanzliche Präparate

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

Sonstige Wechselwirkungen

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

Eine hohe Kaliumaufnahme oder kaliumsparende Diuretika sollten vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Bestimmte Kombinationen von Tacrolimus mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen nephrotoxische oder neurotoxische Effekte haben, könnten das Risiko des Auftretens dieser Effekte erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Impfung

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 abgeschwächten Lebendimpfstoffen sollte vermieden werden.

Nephrotoxizität

Tacrolimus kann bei Patienten nach Transplantation zu einer Einschränkung der Nierenfunktion führen. Eine akute Nierenfunktionsstörung kann ohne aktives Eingreifen zu einer chronischen Nierenfunktionsstörung führen. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten engmaschig überwacht werden, weil die Tacrolimus-Dosis möglicherweise reduziert werden muss. Das Risiko für eine Nephrotoxizität kann steigen, wenn Tacrolimus gleichzeitig mit Arzneimitteln angewendet wird, die mit Nephrotoxizität assoziiert sind (siehe Abschnitt 4.5). Eine gleichzeitige Behandlung mit Tacrolimus und Arzneimitteln mit bekannten nephrotoxischen Effekten sollte vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung unvermeidbar ist, sollten die Tacrolimus-Talspiegel im Blut und die Nierenfunktion engmaschig überwacht und eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden, wenn eine Nephrotoxizität auftritt.

Gastrointestinale Erkrankungen

Bei Patienten unter einer Tacrolimus-Therapie wurden gastrointestinale Perforationen berichtet. Da die gastrointestinale Perforation ein medizinisch bedeutsames Ereignis darstellt, das zu lebensbedrohlichen oder schwerwiegenden gesundheitlichen Konsequenzen führen kann, sollte unmittelbar nach Auftreten entsprechender Symptome oder Anzeichen eine adäquate Behandlung in Erwägung gezogen werden.

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

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 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. zuerst nach 3 Monaten und dann nach 9-12 Monaten). Bei auffälligen Befunden sollte eine Herabsetzung der Tacrolimus-Dosis oder eine Umstellung auf ein anderes Immunsuppressivum in Betracht gezogen werden. Tacrolimus kann die QT-Zeit verlängern und *Torsades de Pointes* hervorrufen. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung, einschließlich Patienten mit persönlicher oder familiärer Vorgeschichte einer QT-Verlängerung, kongestivem Herzversagen, Bradyarrhythmien und Elektrolyt-Anomalitäten. Vorsicht ist ebenso geboten bei Patienten mit bestehender Diagnose oder bei Verdacht auf ein kongenitales langes QT-Syndrom, bei einer erworbenen QT-Verlängerung oder bei gleichzeitiger Gabe von Medikamenten, die das QT-Intervall verlängern, Elektrolyt-Anomalitäten hervorrufen oder die Tacrolimus-Exposition erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Lymphoproliferative Erkrankungen und Malignome

Es liegen Berichte über Patienten unter Tacrolimus-Therapie vor, die Epstein-Barr-Virus (EBV)-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen und andere Malignome, einschließlich Hautkrebs und Kaposi-Sarkom entwickelt haben (siehe Abschnitt 4.8). Auf Tacrolimus umgestellte Patienten sollten nicht gleichzeitig eine Antilymphozyten-Therapie erhalten. Es gibt Berichte über EBV-VCA-negative Kinder unter 2 Jahren, die ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer lymphoproliferativen Erkrankung haben. Aus diesem Grunde sollte bei dieser Patientengruppe vor Beginn der Therapie mit Tacrolimus die EBV-VCA-Serologie untersucht werden. Während der Behandlung empfiehlt sich eine sorgfältige Kontrolle mittels EBV-PCR. Ein positives Ergebnis mit EBV-PCR kann sich über Monate manifestieren und ist *per se* nicht gleichbedeutend mit einer lymphoproliferativen Erkrankung oder Lymphomen.

Es liegen Berichte über Patienten unter Tacrolimus-Therapie vor, die ein Kaposi-Sarkom entwickelt haben, einschließlich Fällen mit aggressivem Krankheitsverlauf und mit tödlichem Ausgang. In einigen Fällen wurde eine Rückbildung des Kaposi-Sarkoms nach Reduktion der Intensität der Immunsuppression beobachtet.

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

Wie bei anderen immunsuppressiven Substanzen ist nicht bekannt, wie groß das Risiko des Auftretens eines sekundären Karzinoms ist.

Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

Bei Patienten unter Tacrolimus-Behandlung wurde über die Entwicklung eines Posterioren Reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) berichtet. Wenn Patienten, die Tacrolimus einnehmen, Symptome für PRES wie Kopfschmerzen, 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.

Augenerkrankungen

Bei Patienten unter einer Tacrolimus-Therapie wurde von Augenerkrankungen berichtet, die manchmal zu Sehverlust führten. In einigen Fällen wurde nach Umstellung auf eine alternative immunsuppressive Therapie von einem Abklingen dieser Symptome berichtet. Die Patienten sollten angewiesen werden, Veränderungen von Sehschärfe oder Farbsehen, verschwommenes Sehen oder Gesichtsfeldausfälle zu melden. In solchen Fällen wird eine sofortige Untersuchung und gegebenenfalls die Überweisung an einen Ophthalmologen empfohlen.

Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen

Patienten unter Immunsuppressionstherapie, einschließlich einer Therapie mit Tacrolimus, haben ein erhöhtes Risiko für Infektionen, einschließlich opportunistischer Infektionen (mit Bakterien, Pilzen, Viren und Protozoen); wie z. B. CMV-Infektion, BK-Virus-assoziierte Nephropathie und JC-Virus-assoziierte progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML). Zudem haben die Patienten ein erhöhtes Risiko für Hepatitisinfektionen (z. B. Reaktivierung und Neuinfektion mit Hepatitis B und C sowie Infektion mit Hepatitis E, die chronisch werden können). Diese Infektionen sind oftmals mit einer hohen Gesamt-Immunsuppression verbunden und können zu ernsthaften oder lebensbedrohlichen Zuständen führen, einschließlich Transplantatabstoßung, die Ärzte bei der Differentialdiagnose bei immunsupprimierten Patienten mit sich verschlechternder Leber- oder Nierenfunktion oder mit neurologischen Symptomen bedenken müssen. Prävention und Behandlung sollten mit den entsprechenden klinischen Leitlinien in Einklang stehen.

Thrombotische Mikroangiopathie (TMA) (einschließlich hämolytisch-urämisches Syndrom [HUS] und thrombotische thrombozytopenische Purpura [TTP])

Bei Patienten mit hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie, Müdigkeit, schwankenden neurologischen Symptomen, Nierenfunktionsstörung und Fieber sollte die Diagnose einer TMA, einschließlich thrombotischer thrombozytopenischer Purpura (TTP) und hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS), die in manchen Fällen zu Nierenversagen oder tödlichem Ausgang führen kann, in Betracht gezogen werden. Wird eine TMA diagnostiziert, ist eine sofortige Behandlung erforderlich, und der Abbruch der Tacrolimus-Behandlung sollte nach Ermessen des behandelnden Arztes in Betracht gezogen werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von Tacrolimus mit einem mammalian target of rapamycin(mTOR)-Inhibitor (z. B. Sirolimus, Everolimus) kann das Risiko einer thrombotischen Mikroangiopathie (einschließlich hämolytisch-urämisches Syndrom und thrombotische thrombozytopenische Purpura) erhöhen.

Pure Red Cell Aplasia

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.

Hilfsstoffe

Tacrolimus HEXAL enthält Lactose und Natrium. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Hartkapsel, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Metabolische Wechselwirkungen

Systemisch verfügbares Tacrolimus wird durch CYP3A4 in der Leber metabolisiert. Es gibt auch Hinweise auf eine gastrointestinale Verstoffwechselung durch CYP3A4 in der Darmwand. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln oder pflanzlichen Heilmitteln, die als Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 bekannt sind, kann die Verstoffwechselung von Tacrolimus beeinflussen und folglich die Blutwerte von Tacrolimus erhöhen oder senken. Auch das Absetzen solcher Arzneimittel oder pflanzlicher Heilmittel kann die Metabolisierungsrate von Tacrolimus und damit die Tacrolimus-Blutspiegel beeinflussen.

Pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass der Anstieg der Tacrolimus-Blutspiegel bei einer gleichzeitigen Verabreichung mit CYP3A4-Inhibitoren hauptsächlich auf eine Erhöhung der oralen Bioverfügbarkeit von Tacrolimus durch die Hemmung der gastrointestinalen Verstoffwechselung zurückzuführen ist. Die Wirkung auf die hepatische Clearance ist weniger ausgeprägt.

Es wird dringend empfohlen, die Tacrolimus-Blutspiegel unter der Kontrolle eines Transplantationsspezialisten engmaschig zu überwachen sowie die Funktion des Transplantats, die QT-Verlängerung (mit EKG), die Nierenfunktion und andere Nebenwirkungen, einschließlich Neurotoxizität, zu kontrollieren, wenn Substanzen, die den CYP3A4-Stoffwechsel verändern können gleichzeitig angewendet werden und die Tacrolimus-Dosis zur Aufrechterhaltung einer vergleichbaren Tacrolimus-Exposition entsprechend anzupassen oder zu unterbrechen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Ebenso sollten Patienten engmaschig überwacht werden, wenn Tacrolimus gleichzeitig mit mehreren Substanzen gegeben wird, die den CYP3A4-Stoffwechsel beeinträchtigen, da die Wirkungen auf die Tacrolimus-Exposition verstärkt werden oder einen entgegengewirkenden Effekt zeigen können.

Arzneimittel mit Wirkungen auf Tacrolimus, sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Die Beispiele für Arzneimittelwechselwirkungen sind nicht als inklusiv oder vollständig anzusehen. Konsultieren Sie die Fachinformation von jedem Arzneimittel, das gleichzeitig mit Tacrolimus angewendet wird, um Informationen bezüglich Verstoffwechselung, Wechselwirkungen, möglichen Risiken und besonderen Maßnahmen bei gleichzeitiger Gabe zu erhalten.

Arzneimittel mit Wirkungen auf Tacrolimus

Arzneimittel-/Substanzklasse oder Name	Arzneimittelwechselwirkung	Empfehlungen hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung
Grapefruit oder Grapefruitsaft	Kann die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut erhöhen und das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen (z. B. Neurotoxizität, QT-Verlängerung) steigern (siehe Abschnitt 4.4).	Grapefruit oder Grapefruitsaft vermeiden
Ciclosporin	Kann die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut erhöhen. Zusätzlich können synergistische/additive nephrotoxische Effekte auftreten.	Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin und Tacrolimus sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).
Arzneimittel, die bekanntermaßen nephrotoxische oder neurotoxische Effekte haben: Aminoglykoside, Gyrasehemmer, Vancomycin, Sulfamethoxazol + Trimethoprim, NSARs, Ganciclovir, Aciclovir, Amphotericin B, Ibuprofen, Cidofovir, Foscamet	Können die nephrotoxischen oder neurotoxischen Effekte von Tacrolimus verstärken.	Eine gleichzeitige Behandlung mit Tacrolimus und Arzneimitteln mit bekannten nephrotoxischen Effekten sollte vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung unvermeidbar ist, die Nierenfunktion und andere Nebenwirkungen überwachen und die Tacrolimus-Dosis bei Bedarf anpassen.
Starke CYP3A4-Inhibitoren: Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol), die Makrolid-Antibiotika (z. B. Telithromycin, Troleandomycin, Clarithromycin, Josamycin), HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir, Nelfinavir, Saquinavir), HCV-Proteaseinhibitoren (z. B. Telaprevir, Boceprevir und die Kombination aus Ombitasvir und Paritaprevir mit Ritonavir	Können die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut erhöhen und das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen (z. B. Nephrotoxizität, Neurotoxizität, QT-Verlängerung) steigern, was eine engmaschige Überwachung erfordert (siehe Abschnitt 4.4). Rasche und steile Anstiege der Tacrolimus-Spiegel können bereits innerhalb 1 – 3 Tage nach der gleichzeitigen Anwendung trotz einer sofortigen Reduktion der Tacrolimus-	Es wird empfohlen, eine gleichzeitige Anwendung zu vermeiden. Wenn die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A4-Inhibitors unvermeidbar ist, ziehen Sie in Erwägung, die Tacrolimus-Dosis an dem Tag auszulassen, an dem die Anwendung des starken CYP3A4-Inhibitors begonnen wird. Die Anwendung von Tacrolimus ist am darauffolgenden Tag mit einer reduzierten Dosis basierend auf den

Arzneimittel-/Substanzklasse oder Name	Arzneimittelwechselwirkung	Empfehlungen hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung
bei Anwendung mit oder ohne Dasabuvir), Nefazodon, der pharmakokinetische Verstärker Cobicistat und die Kinaseinhibitoren Idelalisib, Ceritinib. Starke Wechselwirkungen wurden auch mit dem Makrolid-Antibiotikum Erythromycin beobachtet.	Dosis auftreten. Die Tacrolimus-Gesamtexposition kann um das > 5-Fache ansteigen. Wenn Ritonavir-Kombinationen gleichzeitig verabreicht werden, kann die Tacrolimus-Exposition um das > 50-Fache ansteigen. Bei fast allen Patienten kann eine Reduktion der Tacrolimus-Dosis erforderlich sein, und eine vorübergehende Unterbrechung der Tacrolimus-Gabe kann ebenfalls notwendig werden. Die Wirkung auf die Blutkonzentrationen von Tacrolimus kann mehrere Tage nach Beendigung der gleichzeitigen Gabe anhalten.	Konzentrationen von Tacrolimus im Blut wieder aufzunehmen. Änderungen sowohl der Tacrolimus-Dosierung und/oder der Dosierungshäufigkeit sollten individuell bestimmt und nach Bedarf angepasst werden, basierend auf den Talspiegeln von Tacrolimus. Diese Talspiegel sollten zu Beginn der CYP3A4-Inhibitor-Behandlung beurteilt, während der gesamten Behandlung häufig (beginnend innerhalb der ersten Tage) überwacht und zum Abschluss sowie nach Abschluss dieser Behandlung erneut bewertet werden. Nach Abschluss der Behandlung sollte die geeignete Dosierung und Dosierungshäufigkeit von Tacrolimus anhand der Konzentrationen von Tacrolimus im Blut bestimmt werden. Die Nierenfunktion, QT-Verlängerung im EKG und andere Nebenwirkungen engmaschig überwachen.
Moderate oder schwache CYP3A4-Inhibitoren: Antimykotika (z. B. Fluconazol, Isavuconazol, Clotrimazol, Miconazol), die Makrolid-Antibiotika (z. B. Azithromycin), Calciumkanalblocker (z. B. Nifedipin, Nicardipin, Diltiazem, Verapamil), Amiodaron, Danazol, Ethinylestradiol, Lansoprazol, Omeprazol, die gegen das HCV eingesetzten antiviralen Mittel Elbasvir/Grazoprevir und Glecaprevir/Pibrentasvir, das gegen das CMV eingesetzte antivirale Mittel Letemovir, die Tyrosinkinaseinhibitoren Nilotinib, Crizotinib und Imatinib sowie pflanzliche Heilmittel (der traditionellen chinesischen Medizin) mit Auszügen aus <i>Schisandra sphenanthera</i>	Können die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut erhöhen und das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen (z. B. Neurotoxizität, QT-Verlängerung) steigern (siehe Abschnitt 4.4). Es kann zu einem raschen Anstieg des Tacrolimus-Spiegels kommen.	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut häufig, beginnend innerhalb der ersten Tage der gleichzeitigen Anwendung überwachen. Tacrolimus-Dosis bei Bedarf reduzieren (siehe Abschnitt 4.2). Die Nierenfunktion, QT-Verlängerung im EKG und andere Nebenwirkungen engmaschig überwachen.
Die folgenden Substanzen haben sich <i>in vitro</i> als potenzielle Inhibitoren des Stoffwechsels von Tacrolimus erwiesen: Bromocriptin, Cortison, Dapson, Ergotamin, Gestoden, Lidocain, Mephentoin, Midazolam, Nilvadipin, Norethisteron, Chinidin, Tamoxifen.	Können die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut erhöhen und das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen (z. B. Neurotoxizität, QT-Verlängerung) steigern (siehe Abschnitt 4.4).	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis reduzieren (siehe Abschnitt 4.2). Die Nierenfunktion, QT-Verlängerung im EKG und andere Nebenwirkungen engmaschig überwachen.
Starke CYP3A4-Induktoren: Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Apalutamid, Enzalutamid, Mitotan oder Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>)	Können die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut verringern und das Abstoßungsrisiko steigern (siehe Abschnitt 4.4). Die maximale Wirkung auf die Blutkonzentrationen von Tacrolimus kann 1 – 2 Wochen nach der gleichzeitigen Gabe erfolgen. Die Wirkung kann 1 – 2 Wochen nach Beendigung der Behandlung anhalten.	Es wird empfohlen, eine gleichzeitige Anwendung zu vermeiden. Wenn dies unvermeidbar ist, kann bei den Patienten eine Erhöhung der Tacrolimus-Dosis erforderlich sein. Änderungen der Tacrolimus-Dosierung sollten individuell bestimmt und nach Bedarf angepasst werden, basierend auf den Talspiegeln von Tacrolimus. Diese Talspiegel sollten zu Beginn der CYP3A4-Induktor-Behandlung beurteilt, während der gesamten Behandlung häufig (beginnend innerhalb der ersten Tage) überwacht und zum Abschluss sowie nach Abschluss

Arzneimittel-/Substanzklasse oder Name	Arzneimittelwechselwirkung	Empfehlungen hinsichtlich der gleichzeitigen Anwendung
		dieser Behandlung erneut bewertet werden. Nach Abschluss der CYP3A4-Induktor-Behandlung muss die Tacrolimus-Dosierung gegebenenfalls schrittweise angepasst werden. Die Transplantatfunktion engmaschig überwachen.
Moderate CYP3A4-Induktoren: Metamizol, Phenobarbital, Isoniazid, Rifabutin, Efavirenz, Etravirin, Nevirapin; schwache CYP3A4-Induktoren: Flucloxacillin	Können die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut verringern und das Abstoßungsrisiko steigern (siehe Abschnitt 4.4).	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis erhöhen (siehe Abschnitt 4.2). Die Transplantatfunktion engmaschig überwachen.
Caspofungin	Kann die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut verringern und das Abstoßungsrisiko steigern. Der Wechselwirkungsmechanismus ist nicht bestätigt.	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis erhöhen (siehe Abschnitt 4.2). Die Transplantatfunktion engmaschig überwachen.
Cannabidiol (P-gp-Inhibitor)	Es liegen Berichte über erhöhte Tacrolimus-Blutspiegel während der gleichzeitigen Anwendung von Tacrolimus mit Cannabidiol vor. Dies kann auf die Hemmung des intestinalen P-Glykoproteins zurückzuführen sein, was zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit von Tacrolimus führt.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Tacrolimus und Cannabidiol ist Vorsicht geboten. Es sollte eine engmaschige Überwachung auf Nebenwirkungen stattfinden. Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis anpassen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
Arzneimittel, die bekanntermaßen eine hohe Affinität zu Plasmaproteinen aufweisen, z. B. NSARs, orale Antikoagulanzen, orale Antidiabetika	Tacrolimus wird in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden. Mögliche Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen, die eine hohe Affinität zu Plasmaproteinen aufweisen, sollten berücksichtigt werden.	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis anpassen (siehe Abschnitt 4.2).
Prokinetika: Metoclopramid, Cimetidin und Magnesium- Aluminium-Hydroxid	Können die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut erhöhen und das Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen (z. B. Neurotoxizität, QT-Verlängerung) steigern.	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis reduzieren (siehe Abschnitt 4.2). Die Nierenfunktion, QT-Verlängerung im EKG und andere Nebenwirkungen engmaschig überwachen.
Kortikosteroid-Erhaltungsdosen	Können die Talspiegel von Tacrolimus im Vollblut verringern und das Abstoßungsrisiko steigern (siehe Abschnitt 4.4).	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis erhöhen (siehe Abschnitt 4.2). Die Transplantatfunktion engmaschig überwachen.
Hochdosiertes Prednisolon oder Methylprednisolon	Kann bei Anwendung zur Behandlung akuter Abstoßungsreaktionen die Tacrolimus-Blutspiegel beeinflussen (erhöhen oder senken).	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis anpassen.
Direkt wirkende antivirale Mittel (DAA)	Können aufgrund von Veränderungen der Leberfunktion während der DAA-Therapie im Zusammenhang mit der Clearance des Hepatitis-Virus die Pharmakokinetik von Tacrolimus beeinflussen. Es kann zu einer Senkung der Tacrolimus-Blutspiegel kommen. Das Potenzial mancher DAAs zur Hemmung von CYP3A4 kann diesem Effekt jedoch entgegenwirken oder zu erhöhten Tacrolimus-Blutspiegeln führen.	Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut überwachen und bei Bedarf die Tacrolimus-Dosis anpassen, um die Wirksamkeit und Sicherheit weiterhin zu gewährleisten.

Die gleichzeitige Gabe von Tacrolimus und einem mammalian target of rapamycin (mTOR)-Inhibitor (z. B. Sirolimus, Everolimus) kann das Risiko einer thrombotischen Mikroangiopathie (einschließlich hämolytisch-urämisches Syndrom und thrombotische thrombozytopenische Purpura) erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Da die Behandlung mit Tacrolimus mit einer Hyperkaliämie verbunden sein kann oder eine bereits bestehende Hyperkaliämie verstärken kann, sollten eine hohe Kaliumzufuhr oder kaliumsparende Diuretika (z. B. Amilorid, Triamteren oder Spironolacton) vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Bei gleichzeitiger Anwendung von Tacrolimus mit anderen Substanzen, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), ist Vorsicht geboten, da Trimethoprim bekanntermaßen wie Amilorid als kaliumsparendes Diuretikum wirkt. Eine engmaschige Überwachung des Serumkaliums wird empfohlen.

Wirkung von Tacrolimus auf den Stoffwechsel anderer Arzneimittel

Tacrolimus ist ein bekannter CYP3A4-Inhibitor. Die gleichzeitige Anwendung von Tacrolimus mit Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, kann daher deren Verstoffwechselung beeinträchtigen.

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

Es konnte gezeigt werden, dass Tacrolimus den Phenytoin-Blutspiegel erhöht.

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

Über die Wechselwirkungen zwischen Tacrolimus und Statinen liegt nur eine beschränkte Anzahl von Daten vor. Die verfügbaren Daten lassen darauf schließen, dass bei gleichzeitiger Gabe von Tacrolimus die Pharmakokinetik der Statine weitgehend unverändert bleibt.

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

Mycophenolsäure

Vorsicht ist geboten bei einer Umstellung der Kombinationstherapie mit Ciclosporin, das den enterohepatischen Kreislauf der Mycophenolsäure beeinflusst, auf Tacrolimus, das diese Wirkung nicht ausübt, da es hierbei zu Veränderungen der Exposition gegenüber Mycophenolsäure kommen kann. Arzneimittel, die den enterohepatischen Kreislauf von Mycophenolsäure beeinflussen, können den Plasmaspiegel und die Wirksamkeit von Mycophenolsäure reduzieren. Eine therapeutische Arzneimittelüberwachung von Mycophenolsäure kann bei einer Umstellung von Ciclosporin auf Tacrolimus oder umgekehrt angebracht sein.

Die Wirksamkeit von Impfungen kann durch Immunsuppressiva beeinträchtigt werden. Eine während der Behandlung mit Tacrolimus durchgeführte Impfung kann sich als weniger wirksam erweisen. Die Anwendung von abgeschwächten Lebendimpfstoffen sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Ergebnisse von Untersuchungen an Frauen lassen erkennen, dass Tacrolimus die Plazentaschranke passiert. Es besteht das Risiko einer Hyperkaliämie bei Neugeborenen (z. B. Inzidenz bei Neugeborenen von 7,2 %, d. h. 8 von 111), die sich in der Regel spontan normalisiert. Die Gabe von Tacrolimus an Schwangere 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).

Ergebnisse aus einer nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung [EUPAS37025]

In einer Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung wurden 2.905 Schwangerschaften aus dem „Transplant Pregnancy Registry International“ (TPRI) analysiert und die Ergebnisse bei Frauen, die mit Tacrolimus behandelt wurden (383 prospektiv gemeldete Schwangerschaften, darunter 247 Nieren- und 136 Lebertransplantationspatientinnen) sowie bei Frauen, die andere Immunsuppressiva erhielten, bewertet. Auf Grundlage begrenzter Daten (289 prospektiv gemeldete Schwangerschaften mit Tacrolimus-Exposition im ersten Trimester) deuteten die Studienergebnisse nicht auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Fehlbildungen hin. Bei Frauen, die mit Tacrolimus behandelt wurden, wurde im Vergleich zu anderen Immunsuppressiva eine höhere Prävalenz von Spontanaborten beobachtet. Bei Nieren-transplantationspatientinnen wurde auch eine höhere Präeklampsieprävalenz bei Frauen festgestellt, die mit Tacrolimus behandelt wurden. Insgesamt lag jedoch keine ausreichende Evidenz vor, um das Risiko dieser Ergebnisse zu beurteilen. Bei Nieren- und Lebertransplantationspatientinnen, die mit Tacrolimus behandelt wurden, waren etwa 45-55 % der Lebendgeburten Frühgeburten, während 75-85 % ein für ihr Gestationsalter normales Geburtsgewicht aufwiesen. Ähnliche Ergebnisse wurden auch für andere Immunsuppressiva beobachtet, obwohl die Schlussfolgerungen durch die begrenzte Evidenzlage erschwert wurden.

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

Stillzeit

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

Fertilität

Bei der Ratte beeinträchtigte die Substanz die männliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Tacrolimus kann visuelle und neurologische Störungen hervorrufen. Solche Effekte können im Zusammenwirken mit Alkohol verstärkt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsprofil von Immunsuppressiva lässt sich oft wegen der 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 Herabsetzung der Dosis an. Bei einer oralen Behandlung dürfte die Häufigkeit von Nebenwirkungen geringer sein als bei intravenöser Verabreichung. Nachfolgend werden die Nebenwirkungen von Tacrolimus nach ihrer Häufigkeit in absteigender Reihenfolge aufgeführt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

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

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

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

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

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

Erkrankungen des Immunsystems

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

Endokrine Erkrankungen

Selten: Hirsutismus

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: hyperglykämische Zustände, Diabetes mellitus, Hyperkaliämie
Häufig: Hypomagnesiämie, Hypophosphatämie, Hypokaliämie, Hypokalzämie, Hyponatriämie, Flüssigkeitsüberbelastung, Hyperurikämie, verminderter Appetit, metabolische Azidose, Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, andere Elektrolytstörungen
Gelegentlich: Dehydratation, Hypoproteinämie, Hyperphosphatämie, Hypoglykämie

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr häufig: Schlaflosigkeit
Häufig: Angsterscheinungen, Verwirrtheit und Desorientiertheit, Depression, depressive Verstimmung, affektive Störungen und Störungen des Gemütszustandes, Albträume, Halluzinationen, Geisteskrankheiten
Gelegentlich: psychotische Störung

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Tremor, Kopfschmerzen
Häufig: Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen, Parästhesien und Dysästhesien, periphere Neuropathien, Schwindelgefühl, Schreibstörungen, Störungen des Nervensystems
Gelegentlich: Koma, Blutungen im Zentralnervensystem und Apoplexie, Paralyse und Parese, Enzephalopathie, Sprachstörungen, Amnesie
Selten: erhöhter Tonus
Sehr selten: Myasthenie
Nicht bekannt: posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

Augenerkrankungen

Häufig: verschwommenes Sehen, Photophobie, Augenerkrankungen
Gelegentlich: Katarakt
Selten: Blindheit
Nicht bekannt: Neuropathie des Nervus opticus

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Tinnitus
Gelegentlich: Hörschwäche
Selten: neurosensorische Taubheit
Sehr selten: eingeschränktes Hörvermögen

Herzerkrankungen

Häufig:	ischämische Störungen der Herzkranzgefäße, Tachykardie
Gelegentlich:	Kammerarrhythmie und Herzstillstand, Herzversagen, Kardiomyopathie, Kammerhypertrophie, supraventrikuläre Arrhythmien, Palpitationen
Selten:	Perikarderguss
Sehr selten:	<i>Torsades de Pointes</i>

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 Mediastinums

Häufig:	Dyspnoe, Erkrankung des Lungenparenchyms, Pleuraerguss, Pharyngitis, Husten, Anschwellung und Entzündung der Nasenschleimhaut
Gelegentlich:	Atemversagen, Erkrankung 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 Aufgeblähtheit, lockerer Stuhl, Zeichen und Symptome im Magen-Darm-Bereich
Gelegentlich:	paralytischer Ileus, akute und chronische Pankreatitis, gastroösophagealer Reflux, beeinträchtigte Magenentleerung
Selten:	Subileus, Pankreaspseudozyste

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig:	Cholestase und Ikterus, Leberzellschaden und Hepatitis, Cholangitis
Selten:	Thrombose der Leberarterie, mit Venenverschluss einhergehende Lebererkrankung
Sehr selten:	Leberinsuffizienz, Gallengangstenose

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig:	Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Gliederschmerzen, Rückenschmerzen
Gelegentlich:	Gelenkerkrankungen
Selten:	beeinträchtigte Beweglichkeit

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig:	Nierenfunktionsstörung
Häufig:	Niereninsuffizienz, akute Niereninsuffizienz, Oligurie, Tubulusnekrose, toxische Nephropathie, Veränderungen des Harns, Störungen von Harnblase und Harnröhre
Gelegentlich:	Anurie, hämolytisch-urämisches Syndrom
Sehr selten:	Nephropathie, hämorrhagische Zystitis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich:	Dysmenorrhö und Uterusblutung
---------------	-------------------------------

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig:	asthenische Zustände, fieberhafte Störungen, Ödem, Schmerzen und Beschwerden, gestörtes Empfinden der Körpertemperatur
Gelegentlich:	multiples Organversagen, grippeähnliche Erkrankung, Temperaturunverträglichkeit, Druckgefühl in der Brust, Zitterigkeit, Krankheitsgefühl
Selten:	Durst, Sturz, Beklemmung in der Brust, Ulkus
Sehr selten:	Zunahme des Fettgewebes

Untersuchungen

Sehr häufig:	anormale Leberfunktionstests
Häufig:	erhöhte Blutspiegel der alkalischen Phosphatase, Gewichtszunahme
Gelegentlich:	erhöhte Amylasewerte, anormales EKG, anormale Herz- und Pulsfrequenz, Gewichtsverlust, erhöhte Laktatdehydrogenase-Konzentrationen im Blut
Sehr selten:	anormales Echokardiogramm, QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Schmerz in den Extremitäten wurde in einer Reihe von veröffentlichten Fallberichten als Teil des Calcineurin-Inhibitor-induzierten Schmerz-Syndroms (CIPS) beschrieben. Dies stellt sich typischerweise als bilateraler und symmetrischer, schwerer, aufsteigender Schmerz in den unteren Extremitäten dar und kann mit supra-therapeutischen Tacrolimus-Spiegeln in Verbindung gebracht werden. Das Syndrom kann auf eine Reduktion der Dosierung von Tacrolimus ansprechen. In einigen Fällen musste auf eine alternative Immunsuppression umgestellt werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Calcineurin-Inhibitoren

ATC-Code: L04AD02

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

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

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

Veröffentlichte Ergebnisse der Basisimmunsuppression nach anderen Organtransplantationen

Tacrolimus hat sich zu einem anerkannten Basisimmunsuppressivum nach Pankreas-, Lungen- und Darmtransplantationen entwickelt. In veröffentlichten, prospektiven Studien wurde Tacrolimus bei ca. 175 lungentransplantierten Patienten, bei 475 Patienten, die sich einer Pankreastretransplantation unterzogen hatten und bei 630 Patienten nach einer Darmtransplantation als Basisimmunsuppressivum eingesetzt. Insgesamt entsprach das Sicherheitsprofil von Tacrolimus in diesen veröffentlichten Studien den Beobachtungen in den großen Studien, in denen die Substanz bei Leber-, Nieren- und Herztransplantatempfängern zur Basisimmunsuppression verwendet wurde. Im Folgenden werden die Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit aus den größten Studien der jeweiligen Indikation zusammengefasst.

Lungentransplantation

In einer Zwischenanalyse über eine kürzlich durchgeführte, multizentrische Studie wird über 110 Patienten berichtet, die im Rahmen einer 1:1-Randomisierung entweder Tacrolimus oder Ciclosporin erhielten. Tacrolimus wurde zu Behandlungsbeginn in einer Dosierung von 0,01-0,03 mg/kg/Tag als Dauerinfusion verabreicht. Orales Tacrolimus wurde in Dosen von 0,05-0,3 mg/kg/Tag gegeben. Im ersten Jahr nach der Transplantation waren akute Abstoßungsreaktionen bei den mit Tacrolimus behandelten Patienten weniger häufig zu beobachten als unter Ciclosporin (11,5 % vs. 22,6 %). Auch eine chronische Transplantatabstoßung (Bronchiolitis obliterans-Syndrom) trat im ersten Jahr nach der Transplantation unter Tacrolimus nicht so häufig auf (2,86 % vs. 8,57 %). Die Überlebensrate nach einem Jahr betrug 80,8 % in der Tacrolimus-Gruppe und 83 % bei den mit Ciclosporin behandelten Patienten (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 verabreicht. Orales Tacrolimus wurde in Dosen von 0,15 mg/kg/Tag gegeben. Danach wurde die Dosierung zum Erreichen der angestrebten Talspiegel von 10-20 ng/ml entsprechend angepasst. Die Überlebensrate betrug nach 1 Jahr unter Tacrolimus 83 % und in der Ciclosporin-Gruppe 71 % und nach 2 Jahren 76 % bzw. 66 %. Die Anzahl akuter Abstoßungsreaktionen pro 100 Patiententage war in der Tacrolimus-Gruppe (0,85 Ereignisse) geringer als unter Ciclosporin (1,09 Ereignisse). Bei den mit Tacrolimus behandelten Patienten kam es in 21,7 % der Fälle zur Entstehung einer Bronchiolitis obliterans im Vergleich zu 38,0 % unter Ciclosporin ($p = 0,025$). Die Anzahl von Fällen, in denen von Ciclosporin auf Tacrolimus umgestellt werden musste ($n = 13$), war signifikant größer ($p = 0,02$) als die Zahl der Patienten, die von Tacrolimus auf Ciclosporin umgestellt wurden ($n = 2$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995; 60:580).

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

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

Pankreastransplantation

Eine multizentrische Studie wurde an 205 Patienten durchgeführt, die sich gleichzeitig einer Pankreas- und Nierentransplantation unterzogen. Nach einem randomisierten Verfahren erhielten 103 Patienten Tacrolimus und 102 Ciclosporin. Die orale Initialdosis von Tacrolimus betrug gemäß Protokoll 0,2 mg/kg/Tag und wurde zum Erreichen der angestrebten Talspiegel von 8-15 ng/ml am 5. Tag nach der Transplantation und von 5-10 ng/ml nach 6 Monaten, entsprechend angepasst. Unter Tacrolimus war nach 1 Jahr eine signifikant höhere Pankreasüberlebensrate zu verzeichnen als unter Ciclosporin (91,3 % vs. 74,5 %, $p < 0,0005$). Die Überlebensrate des Nierentransplantats war in beiden Gruppen etwa gleich. Insgesamt wurden 34 Patienten von Ciclosporin auf Tacrolimus umgestellt, während nur 6 Tacrolimus-Patienten eine andere Therapie benötigten (Bechstein et al., Transplantation 2004; 77:1221).

Darmtransplantation

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

Die bei dieser Indikation in diesem Zeitraum erzielten Verbesserungen werden einer Reihe neuer Verfahren zugeschrieben, wie z. B. Methoden zur Früherkennung von EBV- und CMV-Infektionen, Knochenmarkvergrößerung, zusätzliche Gabe des Interleukin-2-Antagonisten Daclizumab, niedrigere Anfangsdosen von Tacrolimus, die zu Talspiegeln zwischen 10-15 ng/ml führen und neuerdings Transplantatbestrahlung (Abu-Elmagd et al., Ann Surg 2001; 234:404).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Beim Menschen konnte gezeigt werden, dass Tacrolimus aus dem gesamten Magen-Darm-Trakt resorbiert wird. Nach oraler Gabe von Tacrolimus Kapseln werden innerhalb von ca. 1-3 Stunden maximale Blutspiegel ($C_{\max}$) erreicht. Bei manchen Patienten wird Tacrolimus anscheinend über einen längeren Zeitraum kontinuierlich resorbiert, sodass ein relativ flaches Resorptionsprofil entsteht. Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Tacrolimus liegt im Bereich von 20-25 %. Nach oraler Verabreichung (0,30 mg/kg/Tag) bei Lebertransplantatempfängern wurden bei den meisten Patienten innerhalb von 3 Tagen Steady-state-Konzentrationen von Tacrolimus erreicht. An gesunden Probanden konnte nachgewiesen werden, dass Tacrolimus 0,5 mg, Tacrolimus 1 mg und Tacrolimus 5 mg Hartkapseln bioäquivalent sind, wenn äquivalente Dosen verabreicht werden. Geschwindigkeit und Umfang der Resorption von Tacrolimus erreichen im Nüchternzustand die höchsten Werte. In Anwesenheit von Nahrung werden diese beiden Parameter verringert. Dieser Effekt kommt im Anschluss an eine Mahlzeit mit hohem Fettgehalt am stärksten zur Geltung. Nach einer Mahlzeit mit hohem Kohlenhydratgehalt ist er hingegen weniger stark ausgeprägt. Bei stabilen Lebertransplantatempfängern verringerte sich die Bioverfügbarkeit von oral verabreichtem Tacrolimus im Anschluss an eine Mahlzeit mit mittelgradigem Fettgehalt (34 % der Kalorien). 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 Elimination

Beim Menschen kann die Disposition von Tacrolimus nach einer intravenösen Infusion durch ein 2-Phasenmodell beschrieben werden. Im systemischen Kreislauf wird Tacrolimus in hohem Maße an die Erythrozyten gebunden, sodass 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.

Tacrolimus ist eine Substanz mit einer niedrigen Clearance. Die durchschnittliche Gesamtkörper-Clearance, die über Vollblutkonzentrationen ermittelt wurde, beträgt bei gesunden Probanden 2,25 l/h. Bei erwachsenen Leber-, Nieren- und Herztransplantationspatienten wurden Clearance-Werte von 4,1, 6,7 bzw. 3,9 l/h ermittelt. Bei Lebertransplantationspatienten im Kindesalter ist die Gesamtkörper-Clearance etwa doppelt so hoch 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 verfügt über eine lange und variable 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 (CYP3A4) und das Cytochrom P450-3A5 (CYP3A5). Ferner unterliegt die Substanz in der Darmwand einer erheblichen Metabolisierung. Es konnten mehrere Metabolite nachgewiesen werden, von denen *in vitro* nur einer eine mit dem Effekt von Tacrolimus vergleichbare, immunsuppressive Aktivität aufweist. Die anderen Metabolite verursachen nur eine schwache oder überhaupt keine Immunsuppression. Im systemischen Kreislauf liegt nur einer der inaktiven Metabolite in geringen Konzentrationen vor. Demnach leisten die Metabolite keinen Beitrag zur pharmakologischen Wirkung von Tacrolimus.

Ausscheidung

Sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Verabreichung von ¹⁴C-markiertem Tacrolimus wurde der größte Teil der Radioaktivität im Stuhl ausgeschieden. Ca. 2 % der Radioaktivität wurden im Urin eliminiert. Der Anteil von unverändertem Tacrolimus im Urin und im Stuhl lag unter 1 %. Dies lässt darauf schließen, dass Tacrolimus vor der Ausscheidung fast vollständig metabolisiert wird, wobei die Ausscheidung hauptsächlich über die Galle erfolgt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Wenn Tacrolimus intravenös als schnelle Infusion/Bolus-Injektion mit einer Dosis von 0,1-1,0 mg/kg verabreicht wird, wurden QTc-Verlängerungen in einigen Tierarten beobachtet. Spitzen-Blutkonzentrationen, die mit diesen Dosen erreicht wurden, lagen über 150 ng/ml; dies ist mehr als 6-mal höher als die mittleren Spitzenkonzentrationen, die mit Tacrolimus in der klinischen Transplantation beobachtet wurden.

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 von Tacrolimus auf die männliche Fertilität, wie verminderte Anzahl und Motilität der Spermien, beobachtet.



6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

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

Hartgelatinekapsel

Tacrolimus HEXAL 0,5 mg Hartkapseln

- Gelatine
- Titandioxid (E 171)
- Natriumdodecylsulfat
- Sorbitanlaurat
- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

Tacrolimus HEXAL 1 mg Hartkapseln

- Gelatine
- Titandioxid (E 171)
- Natriumdodecylsulfat
- Sorbitanlaurat
- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
- Eisen(III)-oxid (E 172)
- Eisen(II,III)-oxid (E 172)

Tacrolimus HEXAL 5 mg Hartkapseln

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

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach dem Öffnen des Beutels: 12 Monate. Nicht über 25 °C lagern.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

PVC/PE/PVdC/Aluminium-Blisterpackungen mit Trocknungsmittel in einem Aluminiumbeutel

Tacrolimus HEXAL 0,5 mg Hartkapseln

Packungen mit 10, 50 oder 100 Hartkapseln

Tacrolimus HEXAL 1 mg Hartkapseln

Packungen mit 20, 50 oder 100 Hartkapseln



Tacrolimus HEXAL 5 mg Hartkapseln
Packungen mit 10, 50, oder 100 Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Aufgrund der immunsuppressiven Wirkungen von Tacrolimus sollte eine Inhalation oder ein direkter Kontakt der Tacrolimus-Infusion, des Pulvers oder Granulats mit Haut oder Schleimhäuten während der Zubereitung vermieden werden. Tritt ein solcher Kontakt auf, ist die Haut zu waschen und das betroffene Auge bzw. die betroffenen Augen zu spülen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGNUMMERN

Tacrolimus HEXAL 0,5 mg Hartkapseln
72903.00.00

Tacrolimus HEXAL 1 mg Hartkapseln
72904.00.00

Tacrolimus HEXAL 5 mg Hartkapseln
72905.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. Februar 2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. Oktober 2015

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig