

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tacni 0,5 mg Hartkapseln

Tacni 1 mg Hartkapseln

Tacni 5 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Tacni 0,5 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 0,5 mg Tacrolimus.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Hartkapsel enthält 109,1 mg Lactose.

Tacni 1 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 1 mg Tacrolimus.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Hartkapsel enthält 108,6 mg Lactose.

Tacni 5 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 5 mg Tacrolimus.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Hartkapsel enthält 104,6 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Tacni 0,5 mg Hartkapseln

Hartkapseln mit elfenbeinfarbigem Oberteil, elfenbeinfarbigem Unterteil und weißem Pulver.

Tacni 1 mg Hartkapseln

Hartkapseln mit weißem Oberteil, weißem Unterteil und weißem Pulver.

Tacni 5 mg Hartkapseln

Hartkapseln mit rotem Oberteil, rotem Unterteil und weißem Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit *Tacni Hartkapseln* erfordert eine sorgfältige Überwachung des Patienten durch entsprechend qualifiziertes und ausgerüstetes Personal.

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

Eine unachtsame, versehentliche oder unbeaufsichtigte Umstellung zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit sofortiger oder verzögerter Freisetzung ist gefährlich. Aufgrund klinisch relevanter Unterschiede der systemischen Exposition gegenüber Tacrolimus kann dies zu Transplantatabstoßungen oder zu einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen, einschließlich einer Unter- oder Überimmunsuppression, führen. Patienten sollten Tacrolimus in immer der gleichen Zubereitungsform und der entsprechenden täglichen Dosierung anwenden; Umstellungen der Formulierung oder des Dosierungsschemas sollten nur unter der engmaschigen Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners vorgenommen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Nach einer Umstellung auf eine alternative Formulierung müssen eine therapeutische Arzneimittelüberwachung und entsprechende Dosisanpassungen durchgeführt werden, um sicherzustellen, dass die systemische Exposition gegenüber Tacrolimus erhalten bleibt.

Allgemeine Überlegungen

Die im Folgenden empfohlenen Initialdosen sind nur als Richtlinien gedacht. Die Dosierung von Tacrolimus sollte in erster Linie auf der klinischen Beurteilung von Abstoßung und Verträglichkeit im Einzelfall sowie auf Blutspiegelbestimmungen beruhen (siehe „Empfehlungen für das Erreichen der angestrebten Talspiegelwerte im Vollblut“). Wenn klinische Anzeichen einer Transplantatabstoßung auftreten, ist eine Veränderung der immunsuppressiven Therapie in Betracht zu ziehen.

Tacrolimus kann intravenös oder oral verabreicht werden. In der Regel beginnt man mit einer oralen Behandlung. Falls erforderlich, kann der Kapselinhalt in Wasser suspendiert und über eine transnasale Nasensonde zugeführt werden. Tacrolimus wird normalerweise mit anderen Immunsuppressiva in der ersten postoperativen Phase verabreicht. Die Dosierung von *Tacni Hartkapseln* richtet sich dabei nach dem gewählten immunsuppressiven Therapieschema.

Dauer der Anwendung

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

Dosierung

Dosierungsempfehlungen-Lebertransplantation

Prophylaxe der Transplantatabstoßung-Erwachsene

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

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

Prophylaxe der Transplantatabstoßung-Kinder

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

Dosisanpassung nach der Transplantation bei Erwachsenen und Kindern

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

Behandlung der Transplantatabstoßung-Erwachsene und Kinder

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

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

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

Dosierungsempfehlungen-Nierentransplantation

Prophylaxe der Transplantatabstoßung-Erwachsene

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

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

Prophylaxe der Transplantatabstoßung-Kinder

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

Dosisanpassung nach der Transplantation bei Erwachsenen und Kindern

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

Behandlung der Transplantatabstoßung-Erwachsene und Kinder

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

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

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

Dosierungsempfehlungen-Herztransplantation

Prophylaxe der Transplantatabstoßung-Erwachsene

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

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

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

Prophylaxe der Transplantatabstoßung-Kinder

Tacrolimus wurde nach Herztransplantation bei Kindern mit oder ohne Antikörperinduktion verabreicht. Bei Patienten ohne Antikörperinduktion, die Tacrolimus zunächst intravenös erhalten, beträgt die empfohlene Anfangsdosis 0,03-0,05 mg/kg/Tag als 24-Stunden Dauerinfusion, bis im Vollblut eine Tacrolimus-Zielkonzentration von 15-25 ng/ml erreicht ist. Die Umstellung auf eine orale Therapie sollte erfolgen, sobald die klinischen Umstände dies erlauben. Die orale Therapie ist 8 bis 12 Stunden nach dem Absetzen der intravenösen Infusion mit 0,30 mg/kg/Tag aufzunehmen.

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

Dosisanpassung nach der Transplantation bei Erwachsenen und Kindern

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

Behandlung der Transplantatabstoßung-Erwachsene und Kinder

Zur Behandlung von Abstoßungsreaktionen wurden bereits höhere Tacrolimus-Dosen, eine zusätzliche Kortikosteroid-Therapie und kurzfristige Gaben monoklonaler/polyklonaler Antikörper verabreicht. Bei erwachsenen Patienten, die auf Tacrolimus umgestellt werden, sollte eine orale Anfangsdosis von 0,15 mg/kg/Tag, aufgeteilt in zwei Einzeldosen (z. B. morgens und abends), verabreicht werden.

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

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

Dosierungsempfehlungen-Abstoßungstherapie, andere Allotransplantate

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

Dosisanpassungen in speziellen Patientengruppen

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

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

Kinder

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

Ältere Patienten

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

Umstellung von Ciclosporin

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

Empfehlungen für das Erreichen der angestrebten Talspiegelwerte im Vollblut

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

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

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

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

In der klinischen Praxis liegen die Talspiegelwerte im Vollblut während der frühen Posttransplantationsphase generell im Bereich von 5-20 ng/ml nach Lebertransplantationen und 10-20 ng/ml nach Nieren- und Herztransplantationen. Während der anschließenden Erhaltungstherapie liegen die Blutspiegel nach Leber-, Nieren- und Herztransplantationen generell im Bereich von 5-15 ng/ml.

Art der Anwendung

Es empfiehlt sich, die orale Tagesdosis in zwei Gaben zu verabreichen (z. B. morgens und abends). Die Kapseln müssen sofort nach Entnahme aus der Blisterpackung mit etwas Flüssigkeit (am besten mit Wasser) eingenommen werden. Der Patient ist darauf aufmerksam zu machen, dass das Trockenmittel nicht eingenommen werden darf. Zur Gewährleistung einer maximalen Resorption sind die Kapseln im Nüchternzustand oder mindestens 1 Stunde vor bzw. 2-3 Stunden nach der Mahlzeit einzunehmen (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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 in der Transplantation erfahrenen Mediziner zusammen mit Tacrolimus angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von 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 dies unvermeidbar ist, sollten die Tacrolimus-Blutspiegel, beginnend innerhalb der ersten Tage der gleichzeitigen Anwendung, unter der Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners häufig überwacht werden und die Tacrolimus-Dosis gegebenenfalls angepasst werden, um die entsprechende Tacrolimus-Exposition aufrechtzuerhalten. Die Nierenfunktion, das EKG einschließlich des QT-Intervalls sowie der klinische Zustand des Patienten sollten ebenfalls engmaschig überwacht werden.

Dosisanpassungen müssen auf der individuellen Situation des einzelnen Patienten basieren. Es kann sein, dass bereits zu Beginn der Behandlung eine sofortige Dosisreduktion erforderlich ist (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 in der Transplantation erfahrenen Mediziner erfordert.

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren kann zur Reduktion der Tacrolimus-Blutspiegel führen, 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 dies unvermeidbar ist, sollten die Tacrolimus-Blutspiegel, beginnend innerhalb der ersten Tage der gleichzeitigen Anwendung, unter der Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners häufig überwacht werden und die Tacrolimus-Dosis gegebenenfalls angepasst werden, um die entsprechende Tacrolimus-Exposition aufrechtzuerhalten. Auch die Transplantatfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Auch das Absetzen von CYP3A4-Induktoren kann die Metabolisierungsrate von Tacrolimus beeinflussen, was zu supratherapeutischen Tacrolimus-Blutspiegeln führen kann und daher eine engmaschige Überwachung und die Kontrolle durch einen in der Transplantation erfahrenen Mediziner 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 führen können, oder auch zu einem Anstieg der Tacrolimusspiegel im Blut und einer möglichen Intoxikation mit Tacrolimus führen können, sind pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, oder andere pflanzliche Präparate während einer Behandlung mit Tacni Hartkapseln 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 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.

Da sich die Tacrolimusspiegel im Blut während auftretender Diarrhoe-Episoden signifikant ändern können, wird während Diarrhoe-Episoden eine verstärkte Überwachung der Tacrolimus-Konzentrationen 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 Tacrolimus-Talspiegel im Vollblut weit über den empfohlenen Höchstgrenzen lagen. Weitere Faktoren, die das Risiko solcher klinischen 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 kleine 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 Tacni-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

Bei Patienten, die mit Tacrolimus behandelt wurden, wurden Epstein-Barr-Virus (EBV)-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die auf die Behandlung mit Tacrolimus umgestellt wurden, sollten keine gleichzeitige antilymphozytäre Therapie erhalten. Es wurde beobachtet, dass sehr junge (unter 2 Jahre) EBV-VCA-negative Kinder ein erhöhtes Risiko für lymphoproliferative Erkrankungen haben. In dieser Patientengruppe sollte deshalb vor einer Behandlung mit Tacrolimus eine serologische Untersuchung des EBV-VCA-Status durchgeführt werden. Während der Behandlung ist eine gründliche EBV-PCR-Überwachung empfehlenswert. Ein positiver EBV-PCR-Befund kann über Monate persistieren und ist an sich noch kein Hinweis auf eine lymphoproliferative Erkrankung oder ein Lymphom.

Wie auch 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 (siehe Abschnitt 4.8).

Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

Bei Patienten, die mit Tacrolimus behandelt wurden, wurde die Entstehung eines posterioren reversiblen Enzephalopathiesyndroms (PRES) berichtet. Sollten im Zusammenhang mit einer Tacrolimus-Behandlung auf PRES hindeutende Symptome manifest werden, z. B. Kopfschmerzen, Bewusstseins-

störungen, Krampfanfälle und Sehstörungen, sollte eine radiologische Untersuchung (z. B. MRT) durchgeführt werden. Bei Diagnose eines PRES ist eine adäquate Kontrolle von Blutdruck und Krämpfen und ein sofortiges Absetzen der systemischen Tacrolimus-Behandlung angeraten. Nach Ergreifung angemessener Maßnahmen kommt es bei den meisten Patienten zu einer vollständigen Erholung.

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 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 Situationen einschließlich Transplantatabstoßung führen, 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, Fatigue, fluktuierenden neurologischen Symptomen, Nierenfunktionsstörung und Fieber sollte die Diagnose einer TMA einschließlich thrombotische thrombozytopenische Purpura (TTP) und hämolytisch-urämisches 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, zudem sollte der Abbruch der Tacrolimus-Behandlung nach Ermessen des behandelnden Arztes in Erwägung 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 unter Tacrolimus wurde über Fälle von Erythroblastopenie (PRCA) berichtet. Bei allen Patienten waren Risikofaktoren für eine PRCA (z. B. eine Parvovirus-B19-Infektion) sowie Grunderkrankungen oder Begleitmedikationen vorhanden, die mit einer PRCA assoziiert sind.

Sonstige Bestandteile

Lactose

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

Natrium

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 Verstoffwechslung durch CYP3A4 in der Darmwand. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln oder pflanzlichen Heilmitteln, die als Hemmer oder Induktoren von CYP3A4 bekannt sind, kann den Stoffwechsel von Tacrolimus beeinflussen und folglich die Blutwerte von Tacrolimus erhöhen oder senken. 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 Verstoffwechslung zurückzuführen ist. Die Wirkung auf die hepatische Clearance ist weniger ausgeprägt.

Es wird dringend empfohlen, die Tacrolimus-Blutspiegel unter der Kontrolle eines in der Transplantation erfahrenen Mediziners engmaschig zu überwachen sowie die Funktion des Transplantats, die QT-Verlängerung (mit EKG), die Nierenfunktion und andere Nebenwirkungen einschließlich Neurotoxizität bei gleichzeitiger Gabe von Substanzen, die den CYP3A4-Stoffwechsel verändern können, engmaschig zu überwachen und die Tacrolimus-Dosis zur Aufrechterhaltung einer vergleichbaren Tacrolimus-Exposition entsprechend anzupassen oder auszusetzen (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 entgegenwirkenden Effekt zeigen können.

Arzneimittel mit Wirkungen auf Tacrolimus, sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Die gegebenen 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 Verstoffwechslung, 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, Foscarnet	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 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.	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-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	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 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

	Tacrolimus kann mehrere Tage nach Beendigung der gleichzeitigen Gabe anhalten.	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, Imatinib sowie pflanzliche Heilmittel (der traditionellen chinesischen Medizin) mit Auszügen aus Schisandra sphenanthera	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 in vitro als potenzielle Inhibitoren des Stoffwechsels von Tacrolimus erwiesen: Bromocriptin, Cortison, Dapson, Ergotamin, Gestoden, Lidocain, Mephenytoin, 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 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 die Metabolisierung anderer Arzneimittel:

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

Bei gleichzeitiger Gabe von Tacrolimus verlängert sich die Halbwertszeit von Ciclosporin. Darüber hinaus kann es auch zu synergistischen/additiven nephrotoxischen Effekten kommen. Von der kombinierten Verabreichung von Ciclosporin und Tacrolimus wird daher abgeraten. Vorsicht ist geboten bei der Verabreichung von Tacrolimus an Patienten, die zuvor Ciclosporin erhalten haben (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

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

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

Über die Wechselwirkungen zwischen Tacrolimus und Statinen ist nur wenig bekannt. Die vorliegenden Daten legen nahe, dass die Pharmakokinetik von Statinen durch die gemeinsame Verabreichung mit Tacrolimus größtenteils unverändert bleibt.

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

Mycophenolsäure. Vorsicht ist geboten bei einer Umstellung der Kombinationstherapie mit Ciclosporin, das den enterohepatischen Kreislauf der Mycophenolsäure beeinflusst, auf Tacrolimus, da 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.

Immunsuppressiva können das Ansprechen auf eine Impfung beeinträchtigen, und Impfungen, die während der Behandlung mit Tacrolimus durchgeführt werden, können in ihrer Wirksamkeit eingeschränkt sein. Die Verwendung abgeschwächter Lebendvaccine sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Beobachtungen am Menschen haben gezeigt, dass Tacrolimus die Placentaschranke passieren kann. Die wenigen Daten von Transplantationspatienten liefern keinen Hinweis darauf, dass unter Tacrolimus im Vergleich zu anderen Immunsuppressiva ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Ereignisse im Hinblick auf den Verlauf und das Ergebnis der Schwangerschaft besteht. Allerdings wurden Fälle von spontanen Fehlgeburten berichtet. Derzeit liegen keine anderen relevanten epidemiologischen Daten vor. Aufgrund der Therapieerfordernis kommt die Gabe von Tacrolimus an Schwangere in Betracht, wenn keine sicherere Alternative zur Verfügung steht und der erwartete Nutzen das potentielle Risiko für den Fötus rechtfertigt. Bei Exposition *in utero* empfiehlt sich eine Überwachung des Neugeborenen auf eventuelle schädliche Wirkungen von Tacrolimus (insbesondere hinsichtlich seiner Wirkung auf die Nieren). Es besteht das Risiko einer verfrühten Geburt (< Woche 37) und einer Hyperkaliämie des Neugeborenen, die sich allerdings spontan wieder normalisiert.

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

Stillzeit

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

Fertilität

Bei Ratten wurde ein negativer Effekt von Tacrolimus auf die männliche Fertilität in Form reduzierter Spermienanzahl und -motilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Tacrolimus kann visuelle und neurologische Störungen hervorrufen. Diese Effekte können verstärkt werden, wenn Tacni Hartkapseln zusammen mit Alkohol eingenommen wird.

4.8 Nebenwirkungen

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

Viele der nachfolgend angegebenen unerwünschten Arzneimittelreaktionen sind reversibel und/oder sprechen auf eine Dosisreduzierung an. Die orale Gabe scheint im Vergleich zur intravenösen Verabreichung mit einer geringeren Inzidenz von Nebenwirkungen assoziiert zu sein. Die Nebenwirkungen sind nachstehend in absteigender Reihenfolge nach Häufigkeit angegeben: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ 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 bekanntermaßen bei anderen hochwirksamen Immunsuppressiva ist bei Patienten, die mit Tacrolimus behandelt werden, die Anfälligkeit für Infektionen (virale, bakterielle, mykotische und protozoale) häufig erhöht. Bereits bestehende Infektionen können sich verschlechtern. Infektionen können sich lokal oder systemisch manifestieren. Fälle von CMV-Infektion, BK-Virus-assoziiertes Nephropathie und JC-Virus-assoziiertes progressiver multifokaler Leukoencephalopathie (PML) wurden bei Patienten unter Immunsuppressionstherapie, einschließlich Therapie mit Tacrolimus, berichtet.

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

Bei Patienten, die mit Immunsuppressiva behandelt werden, erhöht sich das Risiko einer Tumorentwicklung. Es wurde über gutartige oder bösartige Neoplasmen einschließlich EBV-assoziiertes lymphoproliferativer Erkrankungen und Hauttumoren unter Behandlung mit 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: 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, Hypokalziämie, 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, Alpträume, Halluzinationen, Geisteskrankheiten
Gelegentlich: psychotische Störung

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Tremor, Kopfschmerzen
Häufig: Krampfanfälle, Bewusstseinsstörungen, Parästhesien und Dysästhesien, periphere Neuropathien, Schwindelgefühl, Schreibstörungen, Störungen des Nervensystems
Gelegentlich: Koma, Blutungen im Zentralnervensystem und Apoplexie, Paralyse und Parese, Enzephalopathie, Sprach- und Sprechstörungen, Amnesie
Selten: Hypertonie
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:	Kammerarrhythmien und Herzstillstand, Herzversagen, Kardiomyopathie, Kammerhypertrophie, supraventrikuläre Arrhythmien, Palpitationen
Selten:	Perikarderguss
Sehr selten:	Torsades de Pointes

Gefäßkrankungen

Sehr häufig:	Hypertonie
Häufig:	Blutungen, thromboembolische und ischämische Störungen, periphere Gefäßkrankungen, hypotensive Gefäßkrankungen
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:	Ateminsuffizienz, Erkrankung der Atemwege, Asthma
Selten:	Akutes Atemnotsyndrom

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig:	Durchfall, Übelkeit
Häufig:	Entzündung im Gastrointestinaltrakt, Magen-Darm-Geschwüre und Perforation, gastrointestinale Blutungen, Stomatitis und Ulzeration, Aszites, Erbrechen, Schmerzen im Magen-Darm-Bereich und Abdomen, dyspeptische Zeichen und Symptome, Obstipation, Flatulenz, Blähung und Aufgeblähtheit, lockerer Stuhl, Zeichen und Symptome im Magen-Darm-Bereich
Gelegentlich:	Ileus paralyticus, 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:	Leberversagen, Gallengangstenose

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig:	Pruritus, Exanthem, Alopezie, Akne, verstärktes Schwitzen
Gelegentlich:	Dermatitis, Photosensibilität
Selten:	Epidermolysis acuta toxica (Lyell-Syndrom)
Sehr selten:	Stevens-Johnson-Syndrom

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig:	Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Schmerz in den Extremitäten, Rückenschmerzen
Gelegentlich:	Gelenkerkrankungen
Selten:	beeinträchtigte Beweglichkeit

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

Gelegentlich: Anurie, hämolytisch-urämisches Syndrom

Sehr selten: Nephropathie, hämorrhagische Zystitis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Dysmenorrhö und Uterusblutungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: asthenische Zustände, fieberhafte Erkrankungen, Ödem, Schmerzen und Beschwerden, gestörtes Empfinden der Körpertemperatur

Gelegentlich: multiples Organversagen, grippeartige 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 Laktatdehydrogenasekonzentration im Blut

Sehr selten: anormales Echokardiogramm, QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen

Häufig: Primäre Funktionsstörung des Transplantats

Es wurden Medikationsfehler beobachtet, darunter der versehentliche oder unbeaufsichtigte Wechsel zwischen Tacrolimus-Formulierungen mit sofortiger oder verzögerter Freisetzung. In diesem 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, 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 Serumkreatininkonzentrationen und Anstieg der Alaninaminotransferase-Spiegel.

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

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

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

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

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

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

Ergebnisse publizierter Daten für die Transplantation anderer Hauptorgane

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

Lungentransplantation

In einer Zwischenanalyse einer kürzlich durchgeführten, multizentrischen Studie wird über 110 Patienten berichtet, die im Rahmen einer 1 : 1-Randomisierung entweder Tacrolimus oder Ciclosporin erhielten. Tacrolimus wurde zu Behandlungsbeginn in einer Dosierung von 0,01-0,03 mg/kg/ Tag als Dauerinfusion verabreicht, orales Tacrolimus wurde in Dosen von 0,05-0,3 mg/kg/Tag gegeben. Im ersten Jahr nach der Transplantation waren akute Abstoßungsreaktionen bei den mit Tacrolimus behandelten Patienten weniger häufig zu beobachten als unter Ciclosporin (11,5 % vs. 22,6 %). Ferner kam es unter Tacrolimus im ersten Jahr nach der Transplantation zu einer niedrigeren Inzidenz (2,86 % vs. 8,57 %) chronischer Transplantatabstoßungen (Bronchiolitis obliterans-Syndrom). Die Überlebensrate nach einem Jahr betrug 80,8 % in der Tacrolimus-Gruppe und 83 % bei den mit Ciclosporin behandelten Patienten (Treede et al., 3rd ICI San Diego, US, 2004; Abstract 22).

In einer anderen randomisierten Studie wurden 66 Patienten mit Tacrolimus und 67 Patienten mit Ciclosporin behandelt. Tacrolimus wurde zu Behandlungsbeginn in einer Dosierung von 0,025 mg/kg/Tag als Dauerinfusion verabreicht. Orales Tacrolimus wurde in Dosen von 0,15 mg/kg/Tag gegeben, danach wurde die Dosierung zum Erreichen der angestrebten Talspiegel von 10 bis 20 ng/ml angepasst. Die Überlebensrate nach 1 Jahr betrug unter Tacrolimus 83 % und in der Ciclosporin-Gruppe 71 %. Die Überlebensraten nach 2 Jahren lagen bei 76 % bzw. 66 %. Die Anzahl akuter Abstoßungsreaktionen pro 100 Patiententage war in der Tacrolimus-Gruppe (0,85 Ereignisse) geringer als unter Ciclosporin (1,09 Ereignisse). Bei den mit Tacrolimus behandelten Patienten kam es in 21,7 % der Fälle zur Entstehung einer Bronchiolitis obliterans im Vergleich zu 38,0 % unter Ciclosporin ($p = 0,025$). Die Anzahl von Fällen, in denen von Ciclosporin auf Tacrolimus umgestellt werden musste ($n = 13$), war signifikant größer ($p = 0,02$) als die Zahl der Patienten, die von Tacrolimus auf Ciclosporin umgestellt wurden ($n = 2$) (Keenan et al., Ann Thoracic Surg 1995; 60 : 580).

In einer weiteren, in zwei Zentren durchgeführten randomisierten Studie erhielten 26 Patienten Tacrolimus und 24 Ciclosporin.

Tacrolimus wurde zu Behandlungsbeginn in einer Dosierung von 0,05 mg/kg/Tag als Dauerinfusion verabreicht. Orales Tacrolimus wurde in Dosen von 0,3 bis 0,3 mg/kg/ Tag gegeben, danach wurde die Dosierung zum Erreichen der angestrebten Talspiegel von 12 bis 15 ng/ml angepasst. Die Überlebensrate nach einem Jahr betrug 73,1 % in der Tacrolimus-Gruppe, gegenüber 79,2 % bei den mit Ciclosporin behandelten Patienten. In der Tacrolimus-Gruppe zeigten sich 6 Monaten (57,7 % vs. 45,8 %) und 1 Jahr (50 % vs. 33,3 %) nach einer Lungentransplantation eine höhere Zahl an Patienten, bei denen es zu keiner akuten Abstoßungsreaktion gekommen war (Treede et al., J Heart Lung Transplant 2001; 20 : 511).

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

Pankreastransplantation

In einer multizentrischen Studie wurden 205 Patienten, bei denen eine kombinierte Pankreas-Nierentransplantation vorgenommen wurde, randomisiert mit Tacrolimus ($n = 103$) oder Ciclosporin ($n = 102$) behandelt. Die orale Initialdosis (per Protokoll) von Tacrolimus betrug 0,2 mg/kg/Tag und wurde danach zum Erreichen der angestrebten Talspiegel von 8 bis 15 ng/ml am 5. Tag und 5 bis 10 ng/ml nach 6 Monaten entsprechend eingestellt. Unter Tacrolimus war nach 1 Jahr eine signifikant höhere Pankreasüberlebensrate zu verzeichnen als unter Ciclosporin (91,3 % vs. 74,5 %,

$p < 0,0005$). Die Überlebensrate des Nierentransplantats war in beiden Gruppen etwa gleich. Insgesamt wurden 34 Patienten von Ciclosporin auf Tacrolimus umgestellt, während nur 6 Tacrolimus-Patienten eine andere Therapie benötigten (Bechstein et al., Transplantation 2004; 77 : 1221).

Darmtransplantation

Die veröffentlichten klinischen Ergebnisse einer monozentrischen Studie mit oralem Tacrolimus als primärem Immunsuppressivum nach Darmtransplantationen zeigten bei 155 Patienten (65 nur Darm, 75 Leber und Darm und 25 multiviszerales Transplantationen) unter Tacrolimus und Prednison eine rechnerische Überlebensrate von 75 % nach 1 Jahr, 54 % nach 5 Jahren und 42 % nach 10 Jahren. In den ersten Jahren wurde orales Tacrolimus in einer Initialdosis von 0,3 mg/kg/Tag gegeben. Mit zunehmender Erfahrung wurden im Verlauf von 11 Jahren immer bessere Ergebnisse erzielt.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

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

Geschwindigkeit und Umfang der Resorption von Tacrolimus erreichen im Nüchternzustand die höchsten Werte. Die gleichzeitige Nahrungsmittelaufnahme senkt sowohl Rate als auch Ausmaß der Resorption von Tacrolimus; dieser Effekt ist besonders ausgeprägt nach einer Mahlzeit mit hohem Fettgehalt. Die Auswirkung eines kohlehydratreichen Essens ist weniger ausgeprägt.

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

Bei stabilen Nierentransplantatempfängern, die Tacrolimus unmittelbar nach einem normalen mitteleuropäischen Frühstück erhielten, trat die Wirkung auf die orale Bioverfügbarkeit weniger stark in Erscheinung. Im Vollblut ergab sich eine Verringerung von AUC (2 bis 12 %) und C_{max} (15 bis 38 %) sowie eine Erhöhung von t_{max} (38 bis 80 %).

Der Gallefluss hat keinen Einfluss auf die Resorption von Tacrolimus.

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

Verteilung und Ausscheidung

Beim Menschen kann die Verfügbarkeit von Tacrolimus nach intravenöser Infusion als biphasisch beschrieben werden.

Im systemischen Kreislauf bindet sich Tacrolimus in hohem Maße an Erythrozyten, was zu einem Verhältnis von Vollblutkonzentration zu Plasmakonzentration von ungefähr 20:1 führt. Im Plasma wird Tacrolimus größtenteils (> 98,8 %) an Plasmaproteine gebunden, hauptsächlich an Serumalbumin und α -1-saures Glykoprotein.

Tacrolimus wird im Organismus weitgehend verteilt. Im Steady state beträgt das auf die Plasmaspiegel bezogene Verteilungsvolumen ca. 1.300 Liter (gesunde Probanden). Entsprechende Daten, die auf Vollblutwerten basieren, ergaben im Mittel 47,6 Liter.

Tacrolimus ist eine Substanz mit einer niedrigen Clearance. Bei gesunden Probanden beträgt die anhand von Vollblutkonzentrationen geschätzte durchschnittliche Gesamtkörper-Clearance 2,25 l/h. Bei erwachsenen Leber-, Nieren- und Herztransplantationspatienten wurden Werte von 4,1 l/h, 6,7 l/h bzw. 3,9 l/h ermittelt. Bei pädiatrischen Lebertransplantatempfängern ist die Gesamtkörper-Clearance ca. doppelt so hoch wie bei erwachsenen Lebertransplantationspatienten.

Für die nach der Transplantation beobachteten höheren Clearance-Raten werden Faktoren wie ein niedriger Hämatokritwert und geringe Proteinkonzentrationen, die zu einer Zunahme der ungebundenen Tacrolimus-Fraktion führen, oder eine durch Kortikosteroide herbeigeführte Steigerung des Metabolismus verantwortlich gemacht.

Tacrolimus hat eine lange und von Fall zu Fall unterschiedliche Halbwertszeit. Bei gesunden Probanden betrug die durchschnittliche Halbwertszeit im Vollblut ca. 43 Stunden. Bei erwachsenen und pädiatrischen lebertransplantierten Patienten lag sie im Durchschnitt bei 11,7 Stunden bzw.

12,4 Stunden, im Vergleich zu erwachsenen Nierentransplantationspatienten mit 15,6 Stunden. Erhöhte Clearance-Raten tragen zur kürzeren Halbwertszeit bei Transplantatempfängern bei.

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

Wenn Tacrolimus intravenös als schnelle Infusion / Bolus Injektion mit einer Dosis von 0,1 - 1,0 mg/kg gegeben 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 auf die männliche Fertilität in Form einer verminderten Anzahl und Motilität der Spermien beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Povidon K-30

Croscarmellose-Natrium

Lactose

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Tacni 0,5 mg Hartkapseln-Kapselhülle:

Titandioxid (E 171)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

Gelatine

Tacni 1 mg Hartkapseln-Kapselhülle:

Titandioxid (E 171)

Gelatine

Tacni 5 mg Hartkapseln-Kapselhülle:

Titandioxid (E 171)

Eisen(III)-oxid (E 172)

Gelatine

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach dem Öffnen des Aluminiumbeutels: 1 Jahr

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung (innerhalb des Folienbeutels) aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen

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

Packungsgrößen: 50 und 100 Kapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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 des Pulvers, das in den Kapseln enthalten ist, mit Haut oder Schleimhäuten 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 ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Tacni 0,5 mg Hartkapseln
76383.00.00

Tacni 1 mg Hartkapseln
76384.00.00

Tacni 5 mg Hartkapseln
76385.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. November 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 1. Dezember 2017

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig