

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ADVAGRAF 1 mg uzatılmış salımlı sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Takrolimus 1 mg
(monohidrat halinde)

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat 102.17 mg
Soya lesitin Eser miktarda (kullanılan baskı mürekkebinin % 0.48'i)
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı sert kapsül

Açık sarı kapsül kapağında kırmızı renkte "1 mg" ve turuncu kapsül gövdesinde "★ 677" baskılı, beyaz toz içeren jelatin kapsüller.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Böbrek veya karaciğer nakli uygulanan erişkin hastalarda organ reddinin profilaksisinde endikedir.

Diğer immünosüpresif ilaçlarla yapılan tedavilere dirençli erişkin hastalarda allograft reddinin tedavisinde kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

ADVAGRAF takrolimusun günde bir kez uygulanan oral formülasyonudur. ADVAGRAF tedavisi, yeterli deneyime ve ekipmana sahip hekimler tarafından yapılan dikkatli izlemeyi gerektirmektedir. Bu tıbbi ürün sadece immünosüpresif tedavide ve transplant hastalarının tedavisinde deneyimli hekimler tarafından reçete edilmeli ve yalnızca bu hekimler tarafından immünosüpresif tedavideki değişiklikler uygulanmalıdır.

Takrolimus hızlı veya uzatılmış salımlı formülasyonlarının dikkatsiz, kasıtlı olmadan veya denetimsiz olarak birbiriyle değiştirilmesi emniyetli değildir. Bu durum, organ reddine yol açabilir veya takrolimusa sistemik maruziyette klinik farklılıklara bağlı olarak, bağışıklık sisteminin aşırı baskılanmasını da kapsayan yan etki sıklığını artırabilir. Hastalar, günlük doza karşılık gelen tek bir takrolimus formülasyonu ile tedavilerine devam etmelidirler; formülasyondaki veya uygulanan dozdaki değişiklikler yalnızca organ nakli uzmanının yakın denetimi altında gerçekleştirilmelidir (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 4.8 İstenmeyen etkiler).

Uygulanan takrolimus herhangi bir alternatif formülasyonla değiştirildiğinde, terapötik ilaç gözlemi mutlaka gerçekleştirilmeli ve sistemik takrolimus maruziyetinin

sürdürüldüğünden emin olmak amacıyla doz ayarlamaları yapılmalıdır.

Pozoloji

Aşağıda önerilen başlangıç dozları yalnızca bir kılavuz olarak görülmelidir. ADVAGRAF ameliyat sonrası dönemin başında düzenli olarak diğer immünosüpresif ajanlarla birlikte kullanılabilir. Doz, seçilen immünosüpresan rejime bağlı olarak değişebilir. ADVAGRAF dozları primer olarak, her bir hastadaki reddin ve tolere edilebilirliğin, kan seviyelerinin izlenmesi yardımıyla yapılan klinik değerlendirmelerine dayanmalıdır (*Bkz. Terapötik ilaç izlemi*). Eğer reddin klinik işaretleri belirgin ise, immünosüpresif rejimin değiştirilmesi düşünülmelidir.

De novo böbrek ve karaciğer nakli yapılan hastalarda, 1. gün ADVAGRAF için takrolimus EAA₀₋₂₄'ı eşdeğer dozlarda hızlı salım kapsüller (Prograf) için bulunana kıyasla sırasıyla, % 30 ve % 50 daha düşük olmuştur. Çukur seviyeleri ile ölçülen sistemik maruziyet 4. günden itibaren hem böbrek hem karaciğer nakli yapılan hastalarda her iki formülasyon için de benzerdir. ADVAGRAF kullanan hastalarda, transplantasyon sonrası erken dönemde uygun ilaç maruziyetinden emin olmak amacıyla ilk iki hafta süresince takrolimus çukur seviyelerinin dikkatli ve sık takibi önerilmektedir. Takrolimus düşük klerensli bir madde olduğu için, kararlı duruma ulaşmadan önce ADVAGRAF dozunun ayarlanması bir kaç gün sürebilir.

Organ reddini baskılamak için, bağışıklık sisteminin baskılanması sürdürülmelidir. Bu nedenle, oral tedavi süresine bir limit verilememektedir.

Böbrek transplantasyonunda reddin profilaksisi:

ADVAGRAF tedavisi, 0.20-0.30 mg/kg/gün dozu günde bir kez sabahları uygulayarak başlamalıdır. Uygulama, cerrahi müdahaleden yaklaşık 24 saat sonra başlamalıdır.

ADVAGRAF dozları, transplantasyon sonrası dönemde genellikle azaltılır. Bazı vakalarda, birlikte uygulanan immünosüpresif tedavinin sonlandırılması ile ADVAGRAF monoterapisine geçilebilir. Hastanın durumunda transplantasyon sonrasında meydana gelen değişiklikler takrolimusun farmakokinetik özelliklerini değiştirebilir ve takrolimus dozunun ayarlanmasını gerektirebilir.

Karaciğer transplantasyonunda reddin profilaksisi:

ADVAGRAF tedavisi, 0.10-0.20 mg/kg/gün dozu günde bir kez sabahları uygulayarak başlamalıdır. Uygulama, cerrahi müdahaleden sonraki yaklaşık 12-18 saat içerisinde başlamalıdır.

ADVAGRAF dozları, transplantasyon sonrası dönemde genellikle azaltılır. Bazı vakalarda, birlikte uygulanan immünosüpresif tedavinin sonlandırılması ile ADVAGRAF monoterapisine geçilebilir. Hastanın durumunda transplantasyon sonrasında meydana gelen değişiklikler takrolimusun farmakokinetik özelliklerini değiştirebilir ve takrolimus dozunun ayarlanmasını gerektirebilir.

Prograf ile tedavi edilen hastalarda ADVAGRAF'a geçiş:

Günde iki kez Prograf kapsül uygulanan organ nakli yapılmış hastalarda günde tek doz ADVAGRAF tedavisine geçiş, toplam günlük doza göre 1:1 (mg:mg) şeklinde olmalıdır. ADVAGRAF sabah uygulanmalıdır.

Toplam günlük doz 1:1 (mg:mg) olacak şekilde Prograf kapsülden (günde iki kez) ADVAGRAF'a (günde bir kez) geçen stabil hastalarda, ADVAGRAF için sistemik takrolimus maruziyeti (EAA₀₋₂₄) Prograf'a göre yaklaşık % 10 daha düşük olmuştur. Takrolimus çukur seviyeleri (C₂₄) ile ADVAGRAF'ın sistemik maruziyeti (EAA₀₋₂₄) arasındaki ilişki Prograf'inkine benzemektedir. Prograf kapsülden ADVAGRAF'a geçilirken takrolimus çukur seviyeleri geçişten önce ve geçtikten sonraki iki hafta içerisinde ölçülmelidir. ADVAGRAF'a geçtikten sonra takrolimus çukur seviyeleri izlenmeli ve benzer sistemik maruziyeti sağlamak üzere gerekli doz değişiklikleri yapılmalıdır. Benzer sistemik maruziyet sağlanana kadar doz ayarlaması yapılmalıdır.

Siklosporin tedavisinden takrolimus tedavisine geçilmesi:

Hastalar siklosporin bazlı tedaviden, takrolimus bazlı tedaviye geçirilirken dikkatli olunmalıdır (*Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri*). Siklosporin ile Takrolimus'un birlikte uygulanması önerilmemektedir. Hastanın klinik durumu ve siklosporin kan konsantrasyonu dikkate alınarak ADVAGRAF tedavisi başlanmalıdır. Siklosporin kan konsantrasyonları yüksek olan hastalarda takrolimus tedavisi ertelenmelidir. Pratikte, siklosporin tedavisi sonlandırıldıktan 12-24 saat sonra takrolimus tedavisine başlanmaktadır. Siklosporin klerensi etkilenmiş olabileceğinden, siklosporin tedavisi sonlandırıldıktan sonra da kan konsantrasyonunun izlenmesi sürdürülmelidir.

Allograft reddinin tedavisi:

Red ataklarının kontrolü için takrolimus dozunun artırılması, tedaviye kortikosteroid eklenmesi ve mono/poliklonal antikorların kısa süreli kullanımı söz konusu olabilmektedir. Şiddetli advers reaksiyonlar gibi toksisite belirtileri gözlenirse ADVAGRAF dozunun düşürülmesi gerekebilir (*Bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler*).

Böbrek ve karaciğer transplantasyonundan sonra allograft reddinin tedavisi:

Diğer immünosüpresanlardan günlük ADVAGRAF'a geçmek için, tedaviye organ reddinin profilaksisi için sırasıyla böbrek ve karaciğer transplantasyonunda önerilen başlangıç oral dozları ile başlanmalıdır.

Kalp transplantasyonundan sonra allograft reddinin tedavisi:

ADVAGRAF'a geçilen erişkin hastalarda, 0.15 mg/kg/gün'lük başlangıç oral dozu sabah günde bir kez uygulanmalıdır.

Diğer allograft transplantasyonlarından sonra allograft reddinin tedavisi:

Akciğer, pankreas ve bağırsak transplantasyonu yapılan hastalarda ADVAGRAF ile ilgili herhangi bir klinik deneyim olmamasına rağmen, Prograf akciğer transplantasyonu yapılan hastalarda 0.10 - 0.15 mg/kg/gün'lük, pankreas transplantasyonu yapılan hastalarda 0.2 mg/kg/gün'lük ve bağırsak transplantasyonu yapılan hastalarda 0.3 mg/kg/gün'lük başlangıç oral dozlarında kullanılmaktadır.

Terapötik ilaç izlemi

Dozlama primer olarak, tam kan takrolimus çukur seviyesinin izlenmesi yardımıyla ve her bir hastadaki red ve tolerabilite klinik değerlendirmelerine dayanmalıdır.

Optimum dozlamaya yardım etmek amacıyla, tam kanda takrolimus konsantrasyonlarını belirlemede birkaç immünoassay bulunmaktadır. Yayınlanan literatürden alınan konsantrasyon değerleri ile klinik pratikteki bireysel değerler dikkatle karşılaştırılmalı ve uygulanan tetkik yöntemine ilişkin bilgiler dikkate alınmalıdır. Mevcut klinik pratikte, immünoassay yöntemler kullanılarak tam kan düzeyleri izlenmektedir.

Takrolimus çukur seviyeleri (C₂₄) ile sistemik maruziyet (EAA₀₋₂₄) arasındaki ilişki ADVAGRAF ve Prograf formülasyonları arasında benzerdir.

Transplantasyon sonrası dönemde plazma takrolimus çukur seviyeleri izlenmelidir. Takrolimus kan çukur seviyelerini belirlemek amacıyla alınacak kan örneği ADVAGRAF dozlaması sonrasındaki yaklaşık 24 saat içerisinde, bir sonraki ADVAGRAF dozundan hemen önce alınmalıdır. Transplantasyondan sonraki iki hafta süresince çukur seviyesinin sık aralıklarla takip edilmesi ve idame tedavisi sırasındaki periyodik takip ile devam edilmesi önerilmektedir. Prograf'tan ADVAGRAF'a geçtikten sonra, doz ayarlaması ve immünoşüpresif tedavide değişiklikler yapıldığında veya takrolimusla birlikte takrolimus tam kan konsantrasyonunu değiştirebilecek ilaçların kullanımı durumunda, takrolimusun kan çukur seviyeleri yakından izlenmelidir (*Bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri*). Kan seviyelerinin ölçüm sıklığı hastanın klinik gereksinimlerine göre düzenlenmelidir. Takrolimus düşük klerensli bir etkin madde olduğundan, hedeflenen kararlı durum elde edilemeden önce ADVAGRAF doz rejiminin ayarlanması birkaç gün alabilir.

Klinik çalışma verileri, 20 ng/ml'nin altındaki takrolimus kan çukur seviyeleri ile hastaların büyük bir çoğunluğunun başarıyla tedavi edilebileceğini göstermektedir. Tam kan seviyeleri değerlendirilirken hastanın klinik durumu da göz önüne alınmalıdır. Klinik pratikte, transplantasyon sonrası erken dönemde, tam kan çukur seviyeleri karaciğer transplantasyonu uygulanmış hastalarda 5-20 ng/ml, böbrek ve kalp transplantasyonu uygulanmış hastalarda 10-20 ng/ml arasında değişmektedir. Bunu izleyen idame tedavisi boyunca, karaciğer, böbrek ve kalp transplant alıcılarında kan konsantrasyonları genellikle 5-15 ng/ml aralığında olmuştur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Önerilen hedef aralığındaki kan çukur seviyelerini elde edebilmek için, ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun azaltılması gerekebilir.

Böbrek yetmezliği:

Takrolimusun farmakokinetik özellikleri renal fonksiyonlar tarafından etkilenmediğinden (*Bkz. 5.2 Farmakokinetik Özellikler*), doz ayarlaması gerekmemektedir. Ancak, takrolimusun nefrotoksik potansiyeli nedeniyle, renal fonksiyonların (serum kreatinin konsantrasyonunun ölçülmesi, kreatin klerensinin hesaplanması ve idrar çıkışı izlenmesi dahil) dikkatle izlenmesi önerilmektedir.

Irk:

Beyaz tenlilere kıyasla, siyahi hastalar benzer çukur seviyelerini yakalamak için yüksek takrolimus dozlarına gereksinim duyabilmektedir.

Cinsiyet:

Erkek ve kadın hastaların benzer çukur seviyelerini yakalamak için farklı doz gereksinimleri olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda doz ayarlamasının gerekli olduğunu gösteren bir veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

ADVAGRAF'ın 18 yaş altındaki çocuklardaki güvenlilik ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Bu konuda sınırlı bilgi bulunmaktadır fakat bir pozoloji önerisi yoktur.

Uygulama şekli:

ADVAGRAF takrolimusun günde bir kez kullanılan oral formülasyonudur. ADVAGRAF'ın günlük oral dozunun günde bir kez sabahları alınması önerilmektedir. ADVAGRAF uzatılmış salımlı sert kapsüller blisterden çıkarıldıktan hemen sonra alınmalıdır. Hastalar nem çekiciyi yutmamaları yönünde uyarılmalıdır. Kapsüller bütün halde sıvı (tercihen su) ile birlikte yutulmalıdır. Maksimum emilim sağlanabilmesi için, ADVAGRAF aç karnına veya yemeklerden en az bir saat önce veya 2-3 saat sonra alınmalıdır (*Bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler*). Atlanan bir sabah dozu, aynı gün içerisinde mümkün olan en kısa sürede alınmalıdır. Ertesi gün çift doz alınmamalıdır.

Transplantasyon sonrası erken dönemde oral ilaçları kullanamayan hastalarda, takrolimus tedavisi, uygun olan endikasyon için tavsiye edilen oral dozun yaklaşık olarak 1/5'i oranında bir dozda intravenöz olarak başlatılabilir (*Bkz. Prograf 5 mg/ml konsantr e i.v. infüzyon için solüsyon içeren ampul kısa ürün bilgisi*).

4.3 Kontrendikasyonlar

ADVAGRAF, takrolimus veya diğer makrolitler veya bileşiminde bulunan diğer maddelere (*Bkz. 6.1 Yardımcı maddelerin listesi*) karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Sınırlı güvenlilik ve etkinlik verisi bulunması sebebiyle, ADVAGRAF'ın 18 yaş altındaki çocuklardaki kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Erişkin hastaların diğer immünoşüpresiflere dirençli allograft reddinin tedavisinde, ADVAGRAF uzatılmış salımlı formülasyonu ile ilgili henüz klinik veri bulunmamaktadır.

Takrolimus hızlı veya uzatılmış salımlı formülasyonlarının dikkatsiz, kasıtlı olmadan veya denetimsiz olarak birbiriyle değiştirilmesi emniyetli değildir. Bu durum, organ reddine yol açabilir veya takrolimusa sistemik maruziyette klinik farklılıklara bağlı olarak, bağışıklık sisteminin aşırı baskılanmasını da kapsayan yan etki sıklığını artırabilir. Hastalar, günlük doza karşılık gelen tek bir takrolimus formülasyonu ile tedavilerine devam etmelidirler; formülasyondaki veya uygulanan dozdaki değişiklikler yalnızca organ nakli uzmanının yakın denetimi altında gerçekleştirilmelidir (Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.8 İstenmeyen etkiler).

Uygulanan takrolimus herhangi bir alternatif formülasyonla değiştirildiğinde, terapötik ilaç gözlemi mutlaka gerçekleştirilmeli ve sistemik takrolimus maruziyetinin sürdürüldüğünden emin olmak amacıyla doz ayarlamaları yapılmalıdır.

18 yaş altı çocuklarda ADVAGRAF kullanımı tavsiye edilmemektedir, güvenliliği ve etkinliği konusunda yeterli bilgi yoktur.

Erişkin kalp nakli alıcılarında transplant reddinin profilaksisinde ADVAGRAF ile ilgili henüz klinik veri bulunmamaktadır.

Transplantasyon sonrasındaki ilk aylarda şu parametrelerin düzenli takibi gerekmektedir: Kan basıncı, EKG, hastanın nörolojik ve görme durumu, açlık kan şekeri, elektrolitler (özellikle potasyum), karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, hematolojik parametreler, pıhtılaşma parametreleri ve plazma protein değerleri. Bu ölçümlerde klinik olarak anlamlı değişiklikler gözlenirse, immünosüpresif tedavi dozu gözden geçirilmelidir.

Özellikle CYP3A4'ün güçlü inhibitörleri (telaprevir, boceprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromisin ya da klaritromisin) veya CYP3A4 indükleyiciler (rifampin, rifabutin) gibi potansiyel etkileşimi olan maddeler (Bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri), takrolimus ile birlikte kullanılıyorsa, benzer takrolimus maruziyetini sürdürmek amacıyla takrolimus dozlarının ayarlanması için takrolimus kan seviyelerinin izlenmesi gerekmektedir.

Takrolimusun kan konsantrasyonlarında ve klinik etkinliğinde azalma riski nedeniyle, ADVAGRAF alırken St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) içeren bitkisel preparatların kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Siklosporin ve takrolimusun kombine kullanımından kaçınılmalı ve daha önceden siklosporin almış hastalara takrolimus verilirken dikkatli olunmalıdır (Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Fazla miktarda potasyum alımından veya potasyum tutucu diüretiklerin kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Nefrotoksik ve nörotoksik etkileri olduğu bilinen ilaçlar ile takrolimusun kombinasyonları, bu etkilerin riskini artırabilir (Bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Bağışıklık baskılayıcı ilaçlar aşya cevabı etkileyebilir ve takrolimus ile tedavi sırasındaki aşı daha az etkili olabilir. Canlı atenué aşı uygulamasından kaçınılmalıdır.

Diyare vakaları sırasında takrolimus kan seviyeleri belirgin şekilde değişebileceğinden, diyare vakaları sırasında takrolimus konsantrasyonlarının daha sık görüntenmesi önerilmektedir.

Kardiyak bozukluklar

Prograf ile tedavi edilen hastalarda seyrek olarak, kardiyomiyopati olarak bildirilen ventriküler hipertrofi veya septum hipertrofisi gözlenmiştir; bu olaylar ADVAGRAF'la da oluşabilir. Çoğu vaka geri dönüşlü olmuş ve özellikle takrolimus kan çukur konsantrasyonları önerilenden daha yüksek olarak gözlenmiştir. Önceden mevcut kalp hastalığı, kortikosteroid kullanımı, hipertansiyon, karaciğer veya böbrek yetmezliği, enfeksiyonlar, sıvı yüklenmesi ve ödem gibi diğer faktörlerin bu klinik koşulların risklerini artırdığı gözlenmiştir. Buna bağlı olarak, önemli miktarlarda immünosüpresyon alan yüksek riskli hastaların kardiyovasküler işlevlerinin transplantasyon öncesi ve sonrasında (başlangıçta 3 ayda sonra 9-12 ayda) ekokardiyografi veya EKG ile izlenmesi önerilmektedir. Bir bozukluk geliştiğinde, uygulanan ADVAGRAF dozunun azaltılması veya ilacın kesilmesi ve alternatif immünosüpresif tedavilere geçilmesi düşünölmelidir. Takrolimus uzun QT sendromu / Torsades de Pointes'e neden olabilir. Bu nedenle tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanılmamalıdır.

QT uzaması için diğer risk faktörlerini taşıyan hastalarda, aşığıdaki durumlar dahilinde ancak bunlarla sınırlı olmaksızın dikkatli olunmalıdır:

- Kazanılmış QT uzaması,
- QT aralığını uzattığı bilinen ya da takrolimus maruziyetini arttıran eşlik eden ilaçlar.

Özellikle, takrolimus , QT aralığını uzatma potansiyeli olan diğer ilaçlarla birlikte uygularken, QT uzamasının izlenmesi tavsiye edilmektedir.

Lenfoproliferatif bozukluklar ve tümörler

Takrolimus ile tedavi edilen hastalarda Epstein-Barr Virüsü (EBV) ile ilişkili lenfoproliferatif bozukluklar gelişebildiğı bildirilmiştir (*Bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler*). Antilenfosit antikorları gibi birlikte uygulanan immünosüpresif kombinasyonlar (örneğin basiliksimab, daklizumab), EBV ile ilişkili lenfoproliferatif bozukluk riskini artırmaktadır. EBV-viral kapsid antijeni (VCA) negatif hastalarda lenfoproliferatif bozukluk gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle bu hasta grubunda ADVAGRAF tedavisi öncesinde EBV-VCA serolojisi tetkik edilmelidir. Tedavi sırasında, EBV-PCR yöntemi ile dikkatlice takip edilmesi önerilmektedir. Pozitif EBV-PCR aylarca devam edebilir ve bu durum lenfoproliferatif bozukluk veya lenfomayı işaret etmez.

Diğer güçlü immünosüpresif bileşiklerle olduğu gibi, sekonder kanser riski bilinmemektedir (*Bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler*).

Diğer immünosüpresif bileşiklerle olduğu gibi, potansiyel malign deri değişiklikleri gelişme riski nedeniyle, kullanarak güneşe ve UV ışığına maruziyet koruyucu bir giysi ve yüksek koruma faktörlü güneş kremi engellenmelidir.

ADVAGRAF da dahil olmak üzere immünosupresanlar ile tedavi edilen hastalarda fırsatçı enfeksiyonlara (bakteriyel, fungal, viral ve protozoal) yakalanma riski artmıştır. BK virüsünün eşlik ettiği nefropati ve JC virüsünün eşlik ettiği progresif multifokal lökoensefalopati (PML) bu enfeksiyonlar arasında yer alır. Bu enfeksiyonlar sıklıkla yüksek bir immünosupresif yük ile ilişkilidir ve kötüleşen renal fonksiyonları veya nörolojik semptomları olan immün sistemi

baskılanmış hastalarda hekimlerin ayırt edici tanılarda göz önünde bulundurması gereken ciddi veya ölümcül durumlara yol açabilir.

Takrolimus ile tedavi edilen hastalarda posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES) gelişimi bildirilmiştir. Eğer takrolimus alan hastalarda baş ağrısı, nöbetler, değişen mental durum ve görme ile ilgili rahatsızlıklar gibi PRES'i belirleyen semptomlar varsa, radyolojik bir prosedür (örn. MRI) uygulanmalıdır. Eğer PRES tanısı koyulmuş ise, yeterli kan basıncı ve nöbet kontrolü ile sistemik takrolimus uygulamasına derhal son verilmesi önerilir. Gereken önlemlerin alınmasını takiben, hastaların çoğu tamamen iyileşmiştir.

Saf kırmızı hücre aplazisi

Takrolimus ile tedavi edilen hastalarda saf kırmızı hücre aplazisi (PRCA) vakaları raporlanmıştır. Tüm hastalarda parvovirüs B19 enfeksiyonu, altta yatan hastalık ya da PRCA ile ilişkili eşlik eden ilaçlar gibi PRCA risk faktörleri bildirilmiştir.

Özel popülasyonlar

Beyaz ırktan olmayan ve yüksek immünolojik riskte olan hastalarda (örneğin retransplantasyon, panel reaktif antikorların -PRA- varlığı) sınırlı deneyim vardır.

Şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz azaltılması gerekebilir (*Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli*).

Yardımcı maddeler

ADVAGRAF kapsüller laktoz içerir. Kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır. Advagraf kapsüllerin üzerindeki baskı boyası soya lesitin içermektedir. Yer fıstığı ve soyaya karşı aşırı duyarlı olan hastalarda, aşırı duyarlılığın ciddiyeti, ADVAGRAF kullanımının yararı ile karşılaştırılarak değerlendirilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sistemik olarak mevcut takrolimus karaciğerde CYP3A4 izoenzimi tarafından metabolize olmaktadır. Ayrıca bağırsak duvarında CYP3A4 tarafından gerçekleştirilen gastrointestinal metabolizmasına dair kanıtlar da bulunmaktadır. CYP3A4 izoenzimini inhibe eden veya indükleyen maddeler birlikte kullanıldığında takrolimus'un metabolizmasını etkileyebilir ve takrolimus kan seviyelerini değiştirebilirler. CYP3A4 metabolizmasını değiştirme ya da takrolimus kan seviyelerini etkileme potansiyeli bulunan maddeler ile birlikte alındığında, renal fonksiyon ve yan etkiler gibi takrolimus kan seviyelerinin de yakından izlenmesi ve benzer takrolimus maruziyeti sağlamak için takrolimus dozunun uygun bir şekilde ayarlanması ya da kesilmesi önemle tavsiye edilmektedir (*Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*).

Yükselmiş takrolimus kan seviyelerine yol açma potansiyeli olan CYP3A4 inhibitörleri: Klinik açıdan, aşağıdaki maddelerin takrolimus kan seviyelerini artırdığı gösterilmiştir:

Ketokonazol, flukonazol, itrakonazol ve vorikonazol gibi antifungal ajanlarla, makrolit antibiyotik eritromisin veya HIV proteaz inhibitörleri (örn: ritonavir, nelfinavir, sakuinavir) ya da HCV proteaz inhibitörleri (örn: telaprevir, boseprevir) ile güçlü etkileşimler

gözlenmektedir. Bu maddelerin takrolimus ile birlikte kullanımında takrolimus dozunun hemen hemen tüm hastalarda düşürülmesi gerekir. Farmakokinetik çalışmalar takrolimusun kan düzeyindeki artışın gastrointestinal metabolizmanın inhibisyonuna bağlı olarak oral biyoyararlanımdaki artma sonucu olduğunu göstermiştir. Hepatik klerens üzerine olan etkisi daha az belirgindir.

Klotrimazol, klaritromisin, josamisin, nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil, amiodaron, danazol, etinilöstradiol, omeprazol ve nefazodon ile birlikte zayıf etkileşimler gözlenmektedir.

Bromokriptin, kortizon, dapsone, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenitoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretindron, kinidin, tamoksifen, (triasetil) oleandomisin gibi maddelerin *in vitro* olarak takrolimus metabolizmasının potansiyel inhibitörleri olduğu bildirilmektedir.

Greyfurt suyunun, takrolimus kan seviyelerini artırdığı bildirilmiştir; bu nedenle greyfurt suyundan kaçınılmalıdır.

Lansoprazol ve siklosporin, takrolimusun CYP3A4 ile olan metabolizmasını potansiyel olarak inhibe edebilir ve takrolimusun tam kan konsantrasyonunu yükseltebilir.

Yükselmiş takrolimus kan seviyelerine yol açma potansiyeli olan diğer etkileşimler: Takrolimus geniş ölçüde plazma proteinlerine bağlanır. Plazma proteinlerine yüksek afinitesi olan diğer aktif maddelerle olası etkileşimler göz önüne alınmalıdır (örneğin non-steroid antiinflamatuar ilaçlar, oral antikoagülanlar veya oral antidiyabetikler).

Potansiyel olarak takrolimus maruziyetini artırabilecek etkileşimler arasında prokinetik ajanlar (metoklopramid, sisaprid), simetidin ve magnezyum-aluminyum-hidroksit yer almaktadır.

Azalmış takrolimus kan düzeylerine yol açma potansiyeli olan CYP3A4 indükleyicileri:

Klinik açıdan, aşağıdaki maddelerin takrolimus kan seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir:

Rifampisin, fenitoin veya St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) ile birlikte, hemen hemen tüm hastalarda takrolimus dozunu artırmayı gerektiren güçlü etkileşimler gözlenmektedir. Klinik olarak anlamlı etkileşimler ayrıca fenobarbital ile de gözlenmektedir. Kortikosteroidlerin idame dozlarının takrolimus kan seviyelerini düşürdüğü gözlenmektedir.

Akut rejeksiyon tedavisi için uygulanan yüksek doz prednizolon veya metilprednizolonun, takrolimusun kan seviyelerini artırma ve azaltma potansiyeli bulunmaktadır.

Karbamazepin, metamizol ve izoniazidin takrolimus konsantrasyonlarını azaltma potansiyeli bulunmaktadır.

Takrolimusun diğer tıbbi ürünlerin metabolizması üzerindeki etkisi:

Takrolimus bilinen bir CYP3A4 inhibitörüdür; bu nedenle CYP3A4 tarafından metabolize olduğu bilinen tıbbi ürünler ile takrolimusun birlikte kullanımı bu gibi ürünlerin metabolizmasını etkileyebilmektedir.

Siklosporinin yarılanma ömrü, beraberinde takrolimus verildiğinde uzamaktadır. İlave olarak, sinerjistik/ek nefrotoksik etkiler oluşabilir. Bu nedenle siklosporin ve takrolimusun kombine uygulanması önerilmez ve daha önceden siklosporin kullanmış hastalara takrolimus verilirken dikkatli olunmalıdır (*Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*).

Takrolimusun fenitoinin kan seviyelerini artırdığı gösterilmiştir.

Takrolimus steroid yapıdaki kontraseptiflerin klerensini artan hormon maruziyetine bağlı olarak azaltılabileceğinden, kontraseptif önlemler üzerinde karar verirken özel dikkat gösterilmelidir.

Statinler ile takrolimus arasındaki etkileşimlere dair sınırlı deneyim bulunmaktadır. Klinik veriler, takrolimus ile birlikte kullanıldığında statinlerin farmakokinetiklerinin etkilenmediğini göstermektedir.

Hayvan verileri, takrolimusun potansiyel olarak pentobarbital ve antipirinin klerensini azalttığı ve yarılanma süresini artırdığını göstermektedir.

Klinik olarak zararlı etkilere neden olan diğer etkileşimler:

Takrolimus ile nefrotoksik veya nörotoksik etkileri olan (aminoglikozidler, giraz inhibitörleri, vankomisin, kotrimoksazol, non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar, gansiklovir veya asiklovir gibi) ilaçların birlikte kullanımı toksik etkilerde artışa yol açabilir.

Amfoterisin B ve ibuprofen takrolimus ile kombine kullanıldığında nefrotoksisitenin arttığı gözlenmiştir.

Takrolimus tedavisi sırasında hiperkalemi gözlenebileceğinden veya mevcut olan hiperkalemi şiddetlenebileceğinden; fazla miktarda potasyum alımından veya potasyum tutucu diüretiklerin (amilorid, triamteren veya spironolakton gibi) kullanımından kaçınılmalıdır (*Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*).

İmmünosupresanlar aşılama cevabını etkileyebilir ve takrolimus tedavisi sırasında yapılan aşılama daha az etkili olabilir. Canlı attenüe aşılardan kullanımından sakınılmalıdır.

Proteinlere bağlanma:

Takrolimus plazma proteinlerine yaygın olarak bağlanır. Plazma proteinleri için yüksek afinitesi olduğu bilinen diğer tıbbi ürünler (örn. NSAİİ, oral antikoagülanlar veya oral antidiyabetikler) ile birlikte kullanıldığında olası etkileşimler göz önünde bulundurulmalıdır

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Takrolimusun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (*Bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri*). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir (*Bkz. 4.6 Gebelik ve laktasyon – Gebelik dönemi*).

Gebelik dönemi

İnsan verileri takrolimusun plasentadan geçebildiğini göstermektedir. Organ transplant alıcılardan elde edilen sınırlı veriler, diğer immünoşüpresanlara kıyasla takrolimus tedavisinde hamilelik süresince ve sonrasında artan yan etki riski olduğunu göstermemektedir. Fakat bazen kendiliğinden oluşan düşük vakaları bildirilmiştir. Bugüne kadar, herhangi bir başka epidemiyolojik veri ortaya çıkmamıştır. Daha güvenli bir alternatif olmadığında ve elde edilecek yarar fetusa olan potansiyel riski karşıladığında takrolimus tedavisi gebe kadınlarda düşünülebilir. *In utero* maruziyet durumunda, takrolimusun olası yan etkilerine (özellikle böbrekler üzerindeki etkileri) karşı yenidoğanın izlenmesi tavsiye edilmektedir. Prematüre doğum (< 37 hafta) ve aynı zamanda yenidoğanda genellikle kendi kendine normale dönen hiperkalemi riski (sıklığı 111 yeni doğandan 8'i; örneğin: % 7.2) bulunmaktadır.

Fare ve tavşanlarda, takrolimus maternal toksisite gözlenen dozlarda embriyofetal toksisiteye sebep olmuştur (*Bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri*).

Laktasyon dönemi

İnsan verileri, takrolimusun anne sütüne geçtiğini göstermektedir. Yeni doğandaki zararlı etkileri göz ardı edilemeyeceğinden, ADVAGRAF kullanırken kadın hastalar emzirmemelidir.

Üreme Yeteneği / Fertilite

Takrolimusun erkek fertilitesi üzerindeki olumsuz etkisi, farelerde sperm sayısı ve motilitede azalma şeklinde gözlenmiştir (*Bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri*).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Takrolimus, görsel ve nörolojik bozukluklara neden olabilir. Takrolimus ile birlikte alkol alındığında bu etkiler güçlenebilir. Bu nedenle hastalar araç ve makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.

Takrolimusun (Advagraf) araç ve makine kullanma üzerindeki etkileri üzerinde herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Altta yatan ciddi bir hastalığın varlığı ve başka ilaçların da kullanımı nedeniyle, immünoşüpresif ilaç kullanımı ile ilişkili yan etkilerin saptanması güçtür.

En çok bildirilen yan etkiler (hastaların % 10'undan fazlasında görülen) tremor, renal bozukluklar, hiperglisemik durumlar, diabetes mellitus, hiperkalemi, enfeksiyonlar, hipertansiyon ve insomniadır.

Her bir sıklık grubunda, istenmeyen etkiler ciddiliklerinde azalma sırasına göre yazılmıştır. Yan etkiler gözlenme sıklıklarına göre şu şekildedir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Diğer immünoşüpresif ilaçlarla olduğu gibi, takrolimus kullanan hastalarda enfeksiyon riski artmaktadır (viral, bakteriyel, fungal ve protozoal). Daha önceden mevcut olan enfeksiyonlar da alevlenebilir. Hem yaygın, hem de lokalize enfeksiyonlar oluşabilir.

ADVAGRAF'ı da içine alan immünoşüpresanlar ile tedavi gören hastalarda, JC virüsünün eşlik ettiği progresif multifokal lökoensefalopati (PML) vakaları olduğu gibi, BK virüsünün eşlik ettiği nefropati vakaları da bildirilmiştir.

İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanamayan neoplazmalar

İmmünoşüpresif tedavi kullanmakta olan hastalarda malignite riski artmaktadır. Takrolimus tedavisine bağlı olarak, EBV ile ilişkili lenfoproliferatif bozuklukların da bulunduğu kötü huylu ve iyi huylu neoplazmaların ve cilt malignitelerinin gözlemlendiği bildirilmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi, trombositopeni, lökopeni, kırmızı kan hücre analizlerinde anormallik, lökositoz.

Yaygın olmayan: Koagülopati, pansitopeni, nötropeni, koagülasyon ve kanama analizlerinde anormallik.

Seyrek: Trombotik trombositopenik purpura, hipoprotrombinemi

Bilinmiyor: Saf kırmızı hücre aplazisi, agranülositoz, hemolitik anemi.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Takrolimus kullanan hastalarda, alerjik ve anafilaktoid reaksiyonlar gözlenmiştir (*Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*).

Endokrin hastalıklar

Seyrek: Hirsutizm

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Diabetes mellitus, hiperglisemik durumlar, hiperkalemi

Yaygın: anoreksi, metabolik asidozlar, diğer elektrolit anormallikleri, hiponatremi, fazla sıvı yüklenmesi, hiperürisemi, hipomagnezemi, hipokalemi, hipokalsemi, hipofosfatemi, iştah azalması, hiperkolestrolemi, hiperlipidemi, hipertrigliseridemi, , hipofosfatemi.

Yaygın olmayan: Dehidratasyon, hipoglisemi, hipoproteinemi, hiperfosfatemi.

Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın: Uykusuzluk

Yaygın: konfüzyon ve dezoriyantasyon, depresyon, Anksiyete belirtileri, halüsinasyon, mental bozukluklar, sıkıntılı ruh hali, ruh hali bozuklukları ve düzensizlikleri, kabuslar.

Yaygın olmayan: Psikotik bozukluk

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı, tremor

Yaygın: Sinir sistemi bozukluğu nöbetleri, bilinç bozukluğu, parestezi ve disestezi, periferik nöropati, sersemlik, yazma bozukluğu

Yaygın olmayan: Ensefalopati, santral sinir sistemi hemorajisi ve serebrovasküler olaylar, koma, paralizi ve parezi, , konuşma ve dil bozuklukları, amnezi

Seyrek: Hipertoni

Çok seyrek: Miyasteni

Göz hastalıkları

Yaygın: Göz bozuklukları, bulanık görme, fotofobi,

Yaygın olmayan: Katarakt

Seyrek: Körlük

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Tinnitus

Yaygın olmayan: Hipoakuzi

Seyrek: Nörosensoriel sağırlık

Çok seyrek: Duyma bozukluğu

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: İskemik koroner arter bozuklukları, taşikardi

Yaygın olmayan: Kalp yetmezlikleri, Ventriküler aritmi ve kardiyak arest, supraventriküler aritmi, kardiyomiyopatiler, EKG anormallikleri, ventriküler hipertrofi, palpasyonlar, kalp hızı ve nabız anormalliği

Seyrek: Perikardiyal efüzyon

Çok seyrek: Ekokardiyogram anormalliği

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hipertansiyon

Yaygın: Tromboembolik ve iskemik olaylar, vasküler hipotansif bozukluklar
hemoraji, periferik vasküler bozukluklar
Yaygın olmayan: Derin venöz tromboz tehlikesi, şok, infarktüs

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Parankimal akciğer bozuklukları, dispne, plevral efüzyon, öksürük, farenjit,
burun tıkanıklığı ve enflamasyon
Yaygın olmayan: Solunum yetmezliği, solunum yolu bozuklukları, astım
Seyrek: Akut respiratuar distress sendromu

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: İshal, bulantı
Yaygın: Gastrointestinal bulgu ve belirtiler, kusma, gastrointestinal ve abdominal
ağrılar, gastrointestinal inflamatuvar durumlar, gastrointestinal hemoraji,
gastrointestinal ülserasyon ve perforasyon, assit, stomatit ve ülserasyon,
konstipasyon, dispeptik bulgu ve belirtiler, flatulans, şişkinlik ve
distansiyon, sulu dışkılama,
Yaygın olmayan: Akut ve kronik pankreatit, peritonit, kan amilaz artışı, paralitik ileus,
gastroözofajeal reflü, gastrik boşaltım bozukluğu.
Seyrek: Pankreatik psödokist, subileus

Hepato-bilier hastalıklar

Çok yaygın: Anormal karaciğer fonksiyon testleri
Yaygın: Safra kanalı bozuklukları, hepatoselüler hasar ve hepatit, kolestaz ve sarılık,
Seyrek: Venooklüzif karaciğer hastalığı hepatik arter trombozu,
Çok seyrek: Karaciğer yetmezliği

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, pruritus, alopesi, akne, fazla terleme
Yaygın olmayan: Dermatit, ışığa duyarlılık
Seyrek: Toksik epidermal nekroliz (Lyell's sendromu)
Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji, sırt ağrısı, kas krampları, uzuvlarda ağrı.
Yaygın olmayan: Eklem bozuklukları

Böbrek ve idrar hastalıkları

Çok yaygın: Böbrek bozukluğu
Yaygın: Böbrek yetmezliği, akut böbrek yetmezliği, toksik nefropati, renal tübüler
nekroz, üriner anormallikler, oligüri, mesane ve üretral belirtiler
Yaygın olmayan: Hemolitik üremik sendrom, anüri
Çok seyrek: Nefropati, kanamalı sistit

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Dismenore ve uterus kanaması

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: febril bozukluklar, ağrı ve huzursuzluk, Astenik durumlar, ödem, vücut sıcaklığı algısında bozulma, kan alkalın fosfataz artışı, kilo artışı.
Yaygın olmayan: Kilo kaybı, grip benzeri hastalık, kan laktat dehidrogenaz artışı, gergin hissetme, anormal hissetme, çoklu organ yetmezliği, göğüste baskı hissi, sıcaklık intoleransı.
Seyrek: Düşme, ülser, göğüste sıkışma hissi, hareketlilikte azalma, Susuzluk
Çok seyrek: Yağ dokusunda artış

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Yaygın: Primer graft disfonksiyonu

Hızlı veya uzatılmış etkili takrolimus formülasyonlarının, dikkatsiz, kasıtlı olmadan veya denetimsiz olarak yapılan ilaç değişimini kapsayan tedavi hataları incelenmiştir. Organ reddinin eşlik ettiği vakalar bildirilmiştir (mevcut verilerden vaka sıklığı tayin edilememiştir).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı ile ilgili deneyim sınırlıdır. Takrolimus ile bildirilen birkaç kazayla doz aşımı vakasında tremor, baş ağrısı, bulantı ve kusma, enfeksiyonlar, ürtiker, letarji, kan üre azotunda, serum kreatinin konsantrasyonunda ve alanin aminotransferaz düzeylerinde artış gözlenmiştir.

Takrolimus tedavisinin spesifik antidotu bulunmamaktadır. Doz aşımı durumunda genel destekleyici ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

Takrolimusun yüksek molekül ağırlığına bağlı olarak suda çözünürlüğünün az olması ve plazma proteinleri ile eritrositlere kuvvetle bağlanması nedeniyle, takrolimusun diyalizle uzaklaştırılmayacağı söylenebilir. Yüksek plazma seviyesi bulunan izole hastalarda, hemofiltrasyon veya -diyafiltrasyon, toksik konsantrasyonları azaltmada etkili olmuştur. Oral zehirlenme durumlarında, eğer ilaç alındıktan hemen sonra uygulanırsa, mide lavajı ve/veya absorbanların (aktif kömür gibi) kullanımı yararlı olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Kalsinörin inhibitörleri
ATC kodu: L04AD02

Etki mekanizması

Moleküler düzeyde, takrolimusun etkilerinin, intraselüler birikiminden sorumlu bir bileşik olan, sitosolik proteine (FKBP-12) bağlandığı düşünülmektedir. Takrolimus-FKBP-12

kompleksinin, spesifik ve kompetitif olarak kalsinörüne bağlanması ve inhibe etmesi, T-lenfosit transdüksiyon sinyal yollarında kalsiyuma bağlı bir inhibisyon oluşturur. Böylece lenfokin genlerinin transkripsiyonu engellenir.

Takrolimus, *in vitro* ve *in vivo* deneylerde etkinliği kanıtlanmış çok kuvvetli bir immünoşüpresif maddedir.

Takrolimus özellikle organ reddinden sorumlu olan sitotoksik lenfositlerin oluşumunu inhibe eder. T lenfosit aktivasyonunu ve T-helper hücrelerine bağımlı B hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder. Bunların yanı sıra, interlökin-2, 3 ve γ -interferon gibi lenfokinlerin oluşumunu ve interlökin-2 reseptörünün ekspresyonunu da baskılar.

Günde bir kez kullanılan takrolimus olan ADVAGRAF ile yapılan klinik çalışmaların sonuçları

Karaciğer nakli

ADVAGRAF ve PROGRAF'ın, kortikosteroidler ile kombinasyonunun etkililik ve güvenliliği 471 de novo karaciğer nakli yapılmış hastada karşılaştırılmıştır. Biyopsi ile kanıtlanmış akut rejeksiyon oranı , ADVAGRAF grubunda (N=237) nakli takip eden ilk 24 hafta içinde akut organ reddi % 32.6 , PROGRAF grubunda (N=234) ise % 29.3 olarak doğrulanmıştır. Tedavi farkı (ADVAGRAF – PROGRAF) % 3.3 'tür (% 95 güven aralığı [- % 5.7, % 12.3]). 12 ay süresince hasta sağ kalım oranları ADVAGRAF için % 89.2 ve PROGRAF için % 90.8 olup; ADVAGRAF grubunda 25 hasta (14 kadın, 11 erkek) ve PROGRAF grubunda 24 hasta (5 kadın, 19 erkek) ölmüştür. 12 ay süresince organ sağ kalımı ADVAGRAF için % 85.3 ve PROGRAF için % 85.6'dır.

Böbrek nakli

ADVAGRAF ve PROGRAF'ın, mikofenolat mofetil (MMF) ve kortikosteroidler ile kombinasyonunun etkililik ve güvenliliği 667 de novo böbrek nakli yapılmış hastada karşılaştırılmıştır. Biyopsiyle kanıtlanmış akut rejeksiyon oranı, ADVAGRAF grubunda (N=331) nakli takip eden ilk 24 hafta içinde akut organ reddi % 18.6 , PROGRAF grubunda (N=336) ise % 14.9 olarak doğrulanmıştır. Tedavi farkı (ADVAGRAF – PROGRAF) % 3.8'dir (% 95 güven aralığı [- % 2.1, % 9.6]). 12 ay süresince hasta hayatta kalma oranları ADVAGRAF için % 96.9 ve PROGRAF için % 97.5 olup; ADVAGRAF grubunda 10 hasta (3 kadın, 7 erkek) ve PROGRAF grubunda 8 hasta (3 kadın, 5 erkek) ölmüştür. 12 ay süresince organ sağkalım ADVAGRAF için % 91.5 ve PROGRAF için % 92.8'dir.

PROGRAF, siklosporin ve ADVAGRAF'ın, basiliksimab antikor indüksiyonu, MMF ve kortikosteroidler ile kombinasyonlarının etkililik ve güvenliliği 638 de novo böbrek nakli yapılmış hastada karşılaştırılmıştır. 12 ayda etkinlik başarısızlığı oranı (ölüm, organ kaybı, biyopsiyle kanıtlanmış akut rejeksiyon oranı veya izlemede kaybedilen) ADVAGRAF grubunda (N=214) % 14.0, PROGRAF grubunda (N=212) % 15.1 ve siklosporin grubunda (N=212) % 17.0 'dir. Tedavi farkı siklosporine karşı ADVAGRAF için (ADVAGRAF – siklosporin) -% 3.0 (% 95.2 güven aralığı [- % 9.9, % 4.0]), siklosporine karşı PROGRAF için (PROGRAF – siklosporin) -% 1.9 (% 95.2 güven aralığı [- % 8.9, % 5.2]). 12 ay süresince hasta sağkalım oranları ADVAGRAF için % 98.6, PROGRAF için % 95.7 ve

siklosporin için % 97.6 olup; ADVAGRAF grubunda 3 hasta (hepsi erkek), PROGRAF grubunda 10 hasta (3 kadın, 7 erkek) ve siklosporin grubunda 6 hasta (3 kadın, 3 erkek) ölmüştür. 12 ay süresince organ sağkalımı ADVAGRAF için % 96.7, PROGRAF için % 92.9 ve siklosporin için % 95.7'dir.

Primer organ nakillerinde günde iki kez kullanılan başka bir takrolimus olan PROGRAF kapsül tedavisinin yayımlanan veri sonuçları

PROGRAF, pankreas, akciğer ve bağırsak naklini takiben kullanılan primer immünosupresif bir tıbbi ürün olarak kabul görmüş bir tedavi olmak üzere geliştirilmiştir. Yayımlanmış prospektif çalışmalarda oral PROGRAF primer immünosupresan olarak akciğer naklini takiben yaklaşık 175 hastada, pankreas naklini takiben 475 hastada ve bağırsak naklini takiben 630 hastada araştırılmıştır. Toplamda oral PROGRAF'ın bu yayımlanmış çalışmalardaki güvenilirlik profili, PROGRAF'ın karaciğer, böbrek ve kalp naklinde primer tedavi olarak kullanılmış olduğu büyük çalışmalarda bildirilen güvenilirlik profili ile benzer bulunmuştur. Her bir endikasyonda en büyük çalışmaların etkinlik sonuçları aşağıda özetlenmiştir:

Akciğer nakli

Oral PROGRAF kullanılarak yakın zamanda gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışmanın ara analizinde takrolimus veya siklosporin için 1:1 oranında randomize edilen 110 hastanın verileri ele alındı. Takrolimus 0.01 ila 0.03 mg/kg/gün dozunda devam eden intravenöz infüzyon olarak başlanmıştır ve oral takrolimus 0.05 ila 0.3 mg/kg/gün dozda uygulanmıştır. Organ naklini takip eden ilk yıl içinde siklosporin ile tedavi edilen hastalara karşı akut red epizodlarında daha düşük bir sıklık (% 22.6'ya karşı % 11.5) ve daha düşük kronik red sıklığı, bronşiyolitiss obliterans sendromu (% 8.57'ye karşı % 2.86) bildirilmiştir. Bir yıllık hasta sağkalım oranı takrolimus grubu için % 80.8 ve siklosporin grubu için ise % 83'tür.

Diğer bir randomize çalışma, siklosporin verilen 67 hastaya karşı takrolimus verilen 66 hasta ile yapılmıştır.10 ila 20 ng/ml hedef kan düzeylerini sağlamak amacıyla takrolimus 0.025 mg/kg/gün dozda sürekli intravenöz infüzyon şeklinde başlanmıştır ve bunu izleyen doz ayarlamaları ile 0.15 mg/kg/gün dozda oral takrolimus uygulanmıştır. 1-yıl hasta sağkalımı takrolimus grubunda % 83 ve siklosporin grubunda % 71 olup; 2-yıl sağkalım, sırasıyla % 76 ve % 66 olarak saptanmıştır. Her 100 hasta başına akut organ reddi epizotları takrolimus için numerik olarak siklosporin grubundan (1.09 epizod) daha az (0.85 epizod) olarak saptanmıştır. Siklosporin grubundaki hastaların % 38'i ile karşılaştırıldığında, takrolimus grubundaki hastaların % 21.7'sinde bronşiyolitiss obliterans gelişmiştir (p=0.025). Takrolimus ile tedavi edilen hastaların siklosporin tedavisine (n=2) geçmesine oranla, siklosporin ile tedavi edilen hastaların daha önemli bir kısmının (n=13) takrolimus tedavisine geçmesi gerekmiştir (p=0.02) (Keenan ve arkadaşları, Ann Thoracic Surg 1995;60-580).

İlave yapılan bir iki- merkez çalışmasında, 24 hastanın yer aldığı siklosporin grubuna karşı 26 hastanın yer aldığı takrolimus grubu randomize edilmiştir. 12 ila 15 ng/ml hedef kan düzeylerini sağlamak amacıyla takrolimus 0.05 mg/kg/gün dozda sürekli intravenöz infüzyon şeklinde başlanmıştır ve bunu izleyen doz ayarlamaları ile 0.1 ila 0.3 mg/kg/gün dozda oral takrolimus uygulanmıştır. 1-yıl hasta sağkalım oranları takrolimus grubunda % 73.1 ve siklosporin grubunda % 79.2 olarak saptanmıştır. Akut organ rejeksiyonu ile karşılaşılma

oranı 6 ayda (% 45.8'e karşı %57.7) ve akciğer naklini takip eden 1 yıl içinde takrolimus grubunda daha yüksek (% 33.3'e karşı % 50) olmuştur.

Üç çalışma benzer sağkalım oranlarını göstermiştir. Akut organ reddi sıklığı her üç çalışmada da takrolimus grubunda sayısal olarak daha az ve bir çalışmada takrolimus grubunda bronşiyolit obliterans sendromu önemli oranda daha düşük sıklıkta bildirilmiştir.

Pankreas nakli

PROGRAF'ın kullanıldığı, eş zamanlı olarak pankreas ve böbrek nakli yapılan randomize olarak takrolimus (n=103) veya siklosporin (n=102) verilen 205 hastanın yer aldığı çok merkezli bir çalışma yapılmıştır. 5.günden itibaren 8 ila 15 ng/ml ve 6. aydan sonra, 5 ila 10 ng/ml hedef kan düzeylerini sağlamak amacıyla, protokol başına 0.2 mg/kg/gün başlangıç oral doz, bunu izleyen doz ayarlamaları ile birlikte uygulanmıştır. Bir yılda her iki grupta da renal organ sağkalımı benzer oranlarda olduğu halde, pankreas sağkalımı takrolimusta % 91.3 oranı ile, % 74.5 olan siklosporine karşı anlamlı bir şekilde yüksektir (p < 0.0005). Toplam 34 hasta siklosporinden takrolimusa geçmiş olup; yalnızca 6 takrolimus hastasının alternatif tedaviye ihtiyacı olmuştur.

Bağırsak nakli

Bağırsak naklini takiben primer tedavi için oral PROGRAF'ın kullanıldığı, yayımlanmış tek merkezli bir klinik çalışma, takrolimus ve prednizolon alan 155 hastanın (65 bağırsak nakli, 75 karaciğer ve bağırsak nakli ve 25 multiviserel) aktüaryel sağkalım oranı 1 yılda % 75, 5 yılda % 54 ve 10 yılda % 42 olarak göstermiştir. Daha önceki yıllarda takrolimusun başlangıç dozu 0.3 mg/kg/gün olarak belirtilmiştir. 11 yıllık süre boyunca artan deneyimler doğrultusunda sonuçlar sürekli olarak gelişmiştir.

Epstein-Barr (EBV) ve CMV enfeksiyonlarının erken tayini, kemik iliği takviyesi, interlökin - 2 antagonisti daklizumab'ın ilave kullanımı, takrolimusun 10 ila 15 ng/ml hedef konsantrasyonları ile düşük başlangıç dozlarında kullanılması ve son olarak allograft irradyasyonu gibi farklı yeniliklerin bu endikasyonda ileri sonuçların alınmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İnsanlarda, takrolimusun gastrointestinal yolla emiliminin olabileceği gösterilmiştir. Mevcut takrolimus genel olarak hemen emilir. ADVAGRAF, Cmaks'a yaklaşık 2 saatte ulaşan uzatılmış bir oral emilim profili gösteren, takrolimusun uzatılmış salımlı formülüdür. Emilim değişkendir ve takrolimusun ortalama oral biyoyararlanımı (Prograf formülüne göre araştırılan) % 20-25 aralığındadır (erişkin hastalarda bireysel olarak % 6-43 aralığındadır). ADVAGRAF'ın oral biyoyararlanımı yemeklerden sonra alındığında azalmıştır. ADVAGRAF'ın emilim hızı ve derecesi yemekle birlikte alındığında azalmıştır.

Safra akışı takrolimusun emilimini etkilememektedir ve bu nedenle ADVAGRAF tedavisi oral olarak başlatılabilir.

Kararlı durumda eğri altı alan ve tam kan çukur seviyeleri arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Tam kan çukur seviyelerinin izlenmesi bu nedenle sistemik maruziyet konusunda iyi tahmin sağlar.

Dağılım ve eliminasyon:

Intravenöz infüzyondan sonra insanlarda takrolimus dağılımı bifazik olarak tanımlanabilmektedir.

Sistemik dolaşımında takrolimusun eritrositlere güçlü olarak bağlanması, tam kan konsantrasyonu/plazma konsantrasyonu oranının 20:1 olması ile sonuçlanır. Plazmada takrolimus, plazma proteinlerine, özellikle serum albumin ve alfa-1-asit glikoproteine, yüksek oranda (>% 98,8) bağlanır.

Takrolimus, vücuda yaygın olarak dağılır. Plazma konsantrasyonlarına bağlı kararlı durum dağılım hacmi sağlıklı gönüllülerde yaklaşık 1300 L'dir. Buna karşılık gelen tam kan değeri ise yaklaşık 47.6 litredir.

Biyotransformasyon:

Takrolimus, primer olarak sitokrom P450 (CYP3A4) tarafından geniş çapta karaciğerde metabolize edilir. Ayrıca takrolimus bağırsak duvarında da oldukça metabolize olmaktadır. Tanımlanan birkaç metabolit bulunmaktadır. Bu metabolitlerden sadece bir tanesinin takrolimusunkine benzer bir immünoşüpresif aktivitesinin olduğu *in vitro* olarak gösterilmiştir. Diğer metabolitlerin zayıf veya hiç immünoşüpresif aktivitesi bulunmaktadır. Sistemik dolaşımında inaktif metabolitlerden sadece bir tanesi düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Bu nedenle, metabolitler takrolimusun farmakolojik aktivitesine neden olmamaktadır.

Atılım:

Takrolimusun toplam vücut klerensi düşüktür. Sağlıklı gönüllülerde tam kan konsantrasyonlarından tahminle bulunan ortalama toplam vücut klerensi saatte 2.25 L'dir. Erişkin karaciğer, böbrek ve kalp transplantasyonlu hastalarda toplam vücut klerensi sırasıyla 4.1 L/saat, 6,7 L/saat ve 3.9 L/saat olarak gözlenmiştir. Transplantasyon sonrasında gözlenen yüksek klerens oranlarından, takrolimusun serbest kısmının artışıyla sonuçlanan düşük hematokrit veya protein düzeyi veya kortikosteroidlerin takrolimus metabolizmasını artırması gibi etkenlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Takrolimusun yarılanma süresi uzun ve değişkendir. Sağlıklı gönüllülerde tam kandaki ortalama yarılanma süresi yaklaşık 43 saattir.

¹⁴C-işaretli takrolimusun intravenöz ve oral uygulaması sonrasında, radyoaktivitenin çoğu feçes ile elimine olmuştur. Radyoaktivitenin yaklaşık % 2'si idrarda elimine olmuştur. Takrolimusun %1'inden daha düşük bir oranı idrarla ve feçesle değişmeden atılır, bu da

takrolimusun eliminasyon öncesinde neredeyse tamamen metabolize olduğuna işaret etmektedir. Safra başlıca eliminasyon yoludur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlarda ve babunlarda gerçekleştirilen toksisite çalışmalarında etkilenen başlıca organlar böbrekler ve pankreas olmuştur. Sıçanlarda, takrolimus sinir sisteminde ve gözlerde toksik etkilere neden olmuştur. Takrolimusun intravenöz uygulamasından sonra tavşanlarda geriye döndürülebilir kardiyotoksik etkiler gözlenmiştir.

Sıçan ve tavşanlarda, takrolimus ciddi maternal toksisite gözlenen dozlarda embriyofetal toksisiteye sebep olmuştur. Sıçanlarda, doğum dahil dişi üreme fonksiyonları toksik dozlarda bozulmuştur ve yavrularda düşük ağırlık, yaşama becerisi ve büyüme gözlenmiştir.

Sıçanlarda takrolimusun, azalmış sperm sayısı ve motilite gibi erkek üremesindeki negatif etkileri gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği:

Hipromelloz

Etilselüloz

Laktoz monohidrat

Magnezyum stearat

Kapsül kabuğu:

Titanyum dioksit (E171)

Sarı demir oksit (E172)

Kırmızı demir oksit (E172)

Sodyum lauril sülfat

Jelatin

Baskı mürekkebi (Opacode S-1-15083):

Şellak

Soya lesitin

Simetikon

Kırmızı demir oksit (E172)

Hidroksipropil selüloz

6.2 Geçimsizlikler

Takrolimus PVC (polivinilklorid) ile geçimsizdir. ADVAGRAF kapsüllerinin süspansiyonu hazırlanırken kullanılan tüpler, şırıngalar ve diğer malzeler PVC içermemelidir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

Aluminyum poşeti açıldıktan sonra: 12 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Nemden korumak amacıyla orijinal ambalajında ve kuru bir yerde saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Şeffaf PVC/PVDC alüminyum blisterler, nem çekici ile birlikte alüminyum poşete sarılıdır. Her bir blisterde 10 kapsül bulunur.

Ambalaj büyüklükleri: 30, 50, 60 ve 100 uzatılmış salımlı sert kapsüller

Tüm ambalaj boyutları pazarlanmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Astellas Pharma İlaç Ticaret ve Sanayi A.Ş.
Tekstilkent Koza Plaza
A Blok Kat: 16 No: 60
34235 Esenler, İstanbul
Tel : 0212 440 08 00
Faks : 0212 438 36 71

8. RUHSAT NUMARASI

137/9

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.12.2013
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-