

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROGRAF 5 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Takrolimus 5.00 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat 123.60 mg

Soyalesitin % 0.160*

* Kapsül boyar maddesi bileşiminin içindeki miktar

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Opak grimsi-kırmızı No:4 sert jelatin kapsüller, üzeri beyaz "5 mg" ve "[f]657" baskılıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

PROGRAF, allojenik karaciğer, böbrek ve kalp nakli uygulanan hastalar ile konvansiyonel immünoşüpresif tedavilere dirençli olan karaciğer, böbrek ve kalp nakli uygulanmış hastalarda kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

PROGRAF tedavisi, yeterli nitelikte ve donanıma sahip hekimler tarafından yapılan dikkatli izlemeyi gerektirmektedir. Tıbbi ürün, immünoşüpresif tedavide ve transplant hastalarının tedavisinde deneyimli hekimler tarafından reçete edilmeli ve bu hekimler tarafından immünoşüpresif tedavideki değişiklikler uygulanmalıdır.

Hızlı veya uzatılmış salımlı takrolimus formülasyonlarının dikkatsiz, kasıtlı veya kontrol edilmeden değiştirilmesi güvenli değildir. Bu durum sistemik takrolimus maruziyetindeki klinik farklılıklara bağlı olarak, düşük veya fazla immünoşüpresyon dahil olmak üzere yan etki sıklıklarında artışa veya graft reddine neden olabilir. Hastalar, formülasyona karşılık önerilen günlük doz miktarı ile birlikte, aynı takrolimus formülasyonu ile tedaviye devam etmelidir.

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 izlemi mutlaka gerçekleştirilmeli ve sistemik takrolimus maruziyetinin sürdürüldüğünden emin olmak amacıyla doz ayarlamaları yapılmalıdır.

Pozoloji:

Aşağıda önerilen başlangıç dozları, kılavuz olarak görülmelidir. PROGRAF dozlaması primer olarak, her bir astadaki kan düzeyi izlemi yardımıyla, red ve tolere edilebilirliğin klinik değerlendirmelerine dayandırılmalıdır (önerilen hedef tam kan konsantrasyonları için aşağıya bakınız). Eğer reddin klinik işaretleri belirgin ise, immünosüpresif rejimin değiştirilmesi düşünülmelidir.

PROGRAF intravenöz yolla veya oral yoldan alınabilir. Genelde, doz alımına oral yoldan başlanabilir; gerektiğinde, kapsül içeriği suda süspanse edilerek nazogastrik tübaj yöntemi ile uygulanabilir.

PROGRAF rutin olarak ameliyat sonrası dönemin başında diğer immünosüpresif ajanlarla birlikte kullanılmaktadır. PROGRAF dozu, seçilen immünosüpresif rejime bağlı olarak değişebilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

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

Uygulama şekli:

Günlük oral dozun iki bölünmüş doz şeklinde (sabah ve akşam) uygulanması önerilmektedir. Kapsüller blisterden çıkarıldıktan sonra hemen alınmalıdır. Hastalar nem tutucuyu yutmamaları konusunda uyarılmalıdır. Kapsüller sıvı ile birlikte alınmalıdır (tercihen su).

Maksimum emilimi sağlayabilmek amacıyla, kapsüller genel olarak aç karnına veya yemeklerden en az bir saat önce veya 2-3 saat sonra alınmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2).

Doz tavsiyeleri - Karaciğer transplantasyonu:

Transplant rejeksiyonunun profilaksisi - erişkinler:

Oral PROGRAF tedavisine, günde iki bölünmüş doz şeklinde (sabah ve akşam) 0.10-0.20 mg/kg dozunda başlanmalıdır. Uygulama, cerrahi müdahale uygulandıktan sonraki yaklaşık 12 saat içerisinde başlamalıdır.

Hastanın klinik durumu nedeniyle doz oral yoldan alınamazsa, 0.01-0.05 mg/kg/gün'lük doz ile 24 saatlik sürekli infüzyon şeklinde intravenöz tedaviye başlanmalıdır.

Transplant rejeksiyonunun profilaksisi - çocuklar:

0.30 mg/kg/gün'lük oral başlangıç dozu, iki bölünmüş doz şeklinde (sabah ve akşam) alınmalıdır. Eğer hastanın klinik durumu dozun oral yoldan alınmasını engelliyorsa, 0.05 mg/kg/gün'lük başlangıç intravenöz doz 24 saatlik sürekli infüzyon şeklinde uygulanmalıdır.

Erişkinlerde ve çocuklarda transplant sonrası dönemde doz ayarlaması:

Genellikle PROGRAF dozları, transplant sonrası dönemde azaltılır. Bazı vakalarda, birlikte uygulanan immünosüpresif tedavinin sonlandırılması ve bu nedenle PROGRAF monoterapisinin başlatılması muhtemeldir. Transplantasyon sonrasında hastanın klinik durumunda meydana gelen iyileşmeler, takrolimusun farmakokinetik özelliklerini değiştirebilir ve ilave doz ayarlamalarını gerektirebilir.

Rejeksiyon tedavisi – erişkinler ve çocuklar:

PROGRAF dozunun artırılması, ilave kortikosteroid tedavisi ve mono/poliklonal antikorların kısa süreli uygulanması, rejeksiyon epizodlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Toksikite

belirtileri gözlenirse PROGRAF dozunun düşürülmesi gerekmektedir (Bkz. Bölüm 4.8).

Tedavinin PROGRAF ile değiştirilmesi için, esas immünosüpresyonda önerilen oral başlangıç dozu ile tedaviye başlanmalıdır.

Siklosporin tedavisinden PROGRAF tedavisine geçilmesine ilişkin bilgi için “Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler” bölümüne bakınız.

Doz tavsiyeleri - Böbrek transplantasyonu:

Transplant rejeksiyonunun profilaksisi - erişkinler:

Oral PROGRAF tedavisine, günde iki bölünmüş doz şeklinde (sabah ve akşam) 0.20-0.30 mg/kg dozunda başlanmalıdır. Uygulama, cerrahi müdahale uygulandıktan sonraki yaklaşık 24 saat içerisinde başlamalıdır. Hastanın klinik durumu nedeniyle doz oral yoldan alınamazsa, 0.05-0.10 mg/kg/gün'lük doz ile, 24 saatlik sürekli infüzyon şeklinde intravenöz tedaviye başlanmalıdır.

Transplant rejeksiyonunun profilaksisi - çocuklar:

0.30 mg/kg/gün'lük oral başlangıç dozu, iki bölünmüş doz şeklinde (sabah ve akşam) alınmalıdır. Eğer hastanın klinik durumu dozun oral yoldan alınmasını engelliyorsa, 0.075-0.100 mg/kg/gün'lük intravenöz başlangıç dozu 24 saatlik sürekli infüzyon şeklinde uygulanmalıdır.

Erişkinlerde ve çocuklarda transplant sonrası dönemde doz ayarlaması:

Genellikle PROGRAF dozları, transplant sonrası dönemde azaltılır. Bazı vakalarda, birlikte uygulanan immünosüpresif tedavinin sonlandırılması ve bu nedenle PROGRAF bazlı dual tedavinin başlatılması muhtemeldir. Transplantasyonu sonrasında hastanın klinik durumunda meydana gelen iyileşmeler, takrolimusun farmakokinetik özelliklerini değiştirebilir ve ilave doz ayarlamalarını gerektirebilir.

Rejeksiyon tedavisi – erişkinler ve çocuklar:

PROGRAF dozunun artırılması, ilave kortikosteroid tedavisi ve mono/poliklonal antikorların kısa süreli uygulanması, rejeksiyon epizodlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Toksikite belirtileri gözlenirse PROGRAF dozunun düşürülmesi gerekmektedir (Bkz. Bölüm 4.8).

Tedavinin PROGRAF ile değiştirilmesi için, esas immünosüpresyonda önerilen oral başlangıç dozu ile tedaviye başlanmalıdır.

Siklosporin tedavisinden PROGRAF tedavisine geçilmesine ilişkin bilgi için “Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler” bölümüne bakınız.

Doz tavsiyeleri - Kalp transplantasyonu:

Transplant rejeksiyonunun profilaksisi - erişkinler:

PROGRAF, antikor indüksiyonu ile birlikte (takrolimus tedavisinin geç başlatılmasına müsaade eder) veya alternatif olarak klinik durumu stabil hastalarda antikor indüksiyonu olmadan kullanılabilir.

Antikor indüksiyonunu takiben, oral PROGRAF tedavisine, günde iki bölünmüş doz şeklinde (sabah ve akşam) 0.075 mg/kg dozunda başlanmalıdır. Uygulamaya, cerrahi müdahale uygulandıktan sonraki beş gün içerisinde veya hastanın klinik durumu stabilleşir stabilleşmez mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. Hastanın klinik durumu nedeniyle doz oral yoldan

alınmazsa, 0.01-0.02 mg/kg/gün'lük doz ile 24 saatlik sürekli infüzyon şeklinde intravenöz tedaviye başlanmalıdır.

Oral takrolimusun transplantasyondan sonraki 12 saat içerisinde uygulandığı alternatif bir strateji yayınlanmıştır. Bu yaklaşım, organ disfonksiyonu (örn. böbrek disfonksiyonu) bulunmayan hastalar için uygulanmaktadır. Bu durumda, günde 2-4 mg'lık takrolimus oral başlangıç dozu, mikofenolat mofetil ve kortikosteroid veya sirolimus ve kortikosteroid ile kombine olarak kullanılmıştır.

Transplant rejeksiyonunun profilaksisi - çocuklar:

PROGRAF, pediatrik kalp transplantasyonunda, antikor indüksiyonu ile birlikte veya antikor indüksiyonu olmadan kullanılmaktadır. Antikor indüksiyonu olmayan hastalarda, eğer PROGRAF tedavisi intravenöz olarak başlatılacaksa önerilen başlangıç dozu, takrolimusun tam kan konsantrasyonlarının 15-25 ng/ml olmasını hedefleyen 24 saatlik sürekli infüzyon şeklinde 0.03-0.05 mg/kg/gün'dür. Hastalar klinik açıdan uygun olur olmaz mümkün olan en kısa sürede oral tedaviye geçmelidir. Oral tedavinin ilk dozu, intravenöz tedavi sonlandırıldıktan sonraki 8-12 saat içerisinde başlayacak şekilde günlük 0.30 mg/kg olmalıdır.

Antikor indüksiyonunu takiben, PROGRAF tedavisi oral olarak başlatılıyorsa, önerilen başlangıç dozu iki bölünmüş doz şeklinde (sabah ve akşam) günde 0.10-0.30 mg/kg'dır.

Erişkinlerde ve çocuklarda transplant sonrası dönemde doz ayarlaması:

Genellikle PROGRAF dozları, transplant sonrası dönemde azaltılır. Transplantasyon sonrasında hastanın klinik durumunda meydana gelen iyileşmeler, takrolimusun farmakokinetik özelliklerini değiştirebilir ve ilave doz ayarlamalarını gerektirebilir.

Rejeksiyon tedavisi – erişkinler ve çocuklar:

PROGRAF dozunun artırılması, ilave kortikosteroid tedavisi ve mono/poliklonal antikorların kısa süreli uygulanması, rejeksiyon epizodlarının tedavisinde kullanılmaktadır.

Tedavisi PROGRAF ile değiştirilen erişkin hastalarda, oral başlangıç dozu iki bölünmüş doz şeklinde (sabah ve akşam) günde 0.15 mg/kg olarak uygulanmalıdır.

Tedavisi PROGRAF ile değiştirilen pediatrik hastalarda, oral başlangıç dozu iki bölünmüş doz şeklinde (sabah ve akşam) günde 0.20-0.30 mg/kg olarak uygulanmalıdır.

Siklosporin tedavisinden PROGRAF tedavisine geçilmesine ilişkin bilgi için "Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler" bölümüne bakınız.

Hedef tam kan konsantrasyonu önerileri:

Dozlama primer olarak, her bir hastadaki rejeksiyon ve tolerabilitenin klinik değerlendirmelerine dayanmalıdır.

Dozlamayı en iyi şekilde yapmanın yanı sıra, tam kandaki takrolimus konsantrasyonlarını belirlemek için yarı otomatik mikropartikül enzim immünolojik testi (MEIA) gibi birkaç immünolojik test yapılması gerekmektedir. Yayınlanan literatürlerden alınan konsantrasyon değerleri ile klinik deneyimden elde edilen bireysel değerlerin karşılaştırmaları, dikkatlice ve kullanılan analiz yöntemlerinde deneyimli kişilerce değerlendirilmelidir. Mevcut klinik deneyimde, immünolojik test yöntemleri kullanılarak tam kan seviyeleri izlenmektedir.

Transplantasyon sonrası dönemde takrolimusun tam kan çukur seviyeleri izlenmelidir. Doz oral yoldan alındığında, tam kan çukur seviyelerinin ölçümü son uygulamadan 12 saat sonra

(bir sonraki dozdan hemen önce) gerçekleştirilmelidir. Kan seviyelerinin ölçüm sıklığı, klinik gereksinimlerine göre düzenlenmelidir. PROGRAF düşük klerensli bir tıbbi ürün olduğundan, kan seviyelerindeki değişiklikler belirginleşmeden önce doz rejiminin ayarlanması birkaç gün sürebilir. Tam kan çukur seviyeleri, transplantasyon sonrası erken dönemde yaklaşık haftada iki kez ve sonrasında idame tedavisi sırasında periyodik olarak izlenmelidir. Doz ayarı ve immünoşüpresif rejimdeki değişiklikleri takiben veya takrolimusun tam kan konsantrasyonlarını değiştirebilecek maddelerin beraber kullanımını takiben, takrolimusun tam kan çukur seviyeleri gözlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Klinik çalışmaların analizleri, takrolimus tam kan çukur seviyeleri 20 ng/ml'nin altında muhafaza edilirse, hastaların büyük bir çoğunluğunun başarıyla tedavi edilebileceğini göstermektedir. Tam kan seviyeleri değerlendirilirken hastanın klinik durumunun göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Klinik deneyimde, transplantasyon sonrası erken dönemde, tam kan çukur seviyeleri karaciğer transplantasyonu uygulanmış hastalarda genellikle 5-20 mg/ml, böbrek ve kalp transplantasyonu uygulanmış hastalarda ise genellikle 10-20 ng/ml arasında değişebilmektedir. Bunu takip eden idame tedavisi sırasında, karaciğer, böbrek ve kalp transplant alıcılarında kan konsantrasyonları genellikle 5-15 ng/ml aralığında değişmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

Genellikle pediyatrik hastalarda, erişkinlerdekine benzer kan seviyelerinin elde edilebilmesi için erişkin dozunun 1½-2 katı dozların kullanılması gerekmektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlamasının gerekli olduğunu gösteren bir veri bulunmamaktadır.

Diğer:

Siklosporin tedavisinden takrolimus tedavisine geçilmesi:

Hastalar siklosporin bazlı tedaviden, PROGRAF bazlı tedaviye geçirilirken dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5). Hastanın klinik durumu ve siklosporin kan konsantrasyonları dikkate alındıktan sonra PROGRAF tedavisi başlatılmalıdır. Siklosporin kan seviyeleri yüksek olan hastalarda tedavi ertelenmelidir. Pratikte, siklosporin tedavisi sonlandırıldıktan 12-24 saat sonra PROGRAF tedavisi başlatılmaktadır. Siklosporin klerensi etkilenmiş olabileceğinden, siklosporin tedavisi sonlandırıldıktan sonra da siklosporin kan seviyelerinin izlenmesi sürdürülmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

PROGRAF, takrolimusa, diğer makrolid immünoşüpresiflere ya da bileşiminde bulunan diğer maddelere aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

PROGRAF tedavisinin başlamasına ve uygulanan immünoşüpresif tedavide değişiklik yapılmasına sadece immünoşüpresif tedavi ve organ nakli uygulanmış hastaların tedavisinde uzmanlaşmış hekimler karar vermelidir. PROGRAF tedavisine, yeterli laboratuvar ve tıbbi destek olanaklarının ve uzmanlaşmış personelin bulunduğu merkezlerde başlanmalıdır. Bağışıklık sisteminin baskılanması sonucu, enfeksiyonlara karşı duyarlılık artabilir ve muhtemel lenfoma gelişimi oluşabilir. İdame tedavinin sorumluluğunu üstlenen hekim, hastayı takip etmek için gerekli bilgilerin tamamına sahip olmalıdır.

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 izlemi mutlaka gerçekleştirilmeli ve sistemik takrolimus maruziyetinin sürdürüldüğünden emin olmak amacıyla doz ayarlamaları yapılmalıdır.

Transplantasyon sonrası ilk dönemde rutin olarak şu parametrelerin çok yakından takibi gerekmektedir: Kan basıncı, EKG, nörolojik ve görme durumu, açlık kan şekeri seviyeleri, elektrolitler (özellikle potasyum), karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, hematolojik parametreler, pıhtılaşma değerleri ve plazma proteinlerinin belirlenmesi. Klinik olarak anlamlı değişiklikler gözlenirse, immünoşüpresif tedavi gözden geçirilmelidir.

Hızlı veya uzatılmış salımlı takrolimus formülasyonlarının dikkatsiz, kasıtsız veya kontrol edilmeden değiştirilmesi güvenli değildir. Bu durum, organ reddi veya düşük veya fazla takrolimus maruziyetinin sonucunda gelişen diğer yan etkilerin dahil olduğu ciddi advers olaylara neden olabilir. Hastalar, tek bir formülasyonla ve ona uyan dozda tedavi edilmeli ve aynı takrolimus formülasyonu ile tedaviye devam edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Formülasyondaki veya rejimdeki değişiklikler sadece transplant uzmanının yakın gözetimi altında gerçekleştirilmelidir (Bkz. 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli ve 4.8 İstenmeyen etkiler).

Etkileşim potansiyeli olan maddeler

Özellikle güçlü CYP3A4 inhibitörleri (telaprevir, boseprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromisin ya da klaritromisin gibi) ya da indükleyicileri (rifampisin, rifabutin gibi) olmak üzere etkileşim potansiyeli olan maddeler (Bkz. Bölüm 4.5) takrolimus ile birlikte kullanıldığında, istenen takrolimus maruziyetinin korunması için takrolimus kan düzeyi izlenmelidir.

Takrolimusun klinik etkililiğinde ve kan konsantrasyonlarında azalmaya neden olan etkileşim riskine bağlı olarak, PROGRAF alırken St. John's wort (*Hypericum perforatum*) içeren bitkisel preparatlar veya diğer bitkisel preparatların kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Potasyum alımından veya potasyum tutucu diüretiklerin kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Nefrotoksik veya nörotoksik etkileri olduğu bilinen tıbbi ürünlerin takrolimus ile kombinasyonu bu etkilerin riskini artırabilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Aşılama

İmmünoşüpresanlar aşılama cevabını etkileyebilir ve takrolimus tedavisi sırasında yapılan aşılama daha az etkili olabilir. Canlı atenüe aşıların kullanımından kaçınılmalıdır.

Gastrointestinal hastalıklar

Takrolimus ile tedavi edilen hastalarda gastrointestinal perforasyon bildirilmiştir. Gastrointestinal perforasyon yaşamı tehdit edebilecek ya da ciddi bir duruma yol açabilecek tıbben önemli bir olay olduğundan, şüpheli semptom ve belirtilerin ortaya çıkması halinde hemen yeterli tedavi uygulanmalıdır.

Diyare epizodları sırasında kandaki takrolimus seviyeleri anlamlı olarak değişebileceğinden, diyare epizodları süresince takrolimus konsantrasyonlarının daha dikkatli izlenmesi tavsiye edilmektedir.

Siklosporin ve takrolimusun kombine kullanımından kaçınılmalı ve daha önceden siklosporin almış hastalara takrolimus uygulanırken dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

Kardiyak hastalıklar

Kardiyomiopati olarak bildirilen, ventriküler hipertrofi veya septum hipertrofisi seyrek durumlarda gözlenmiştir. Bu vakaların çoğu reversibl olmakta ve özellikle, takrolimus tam kan çukur konsantrasyonları önerilen maksimum değerlerden daha yüksek olan çocuklarda meydana gelmektedir. Daha önceden var olan kalp hastalığı, kortikosteroid kullanımı, hipertansiyon, böbrek veya karaciğer disfonksiyonu, enfeksiyonlar, sıvı yüklenmesi ve ödemin dahil olduğu diğer faktörlerin, klinik koşullara ait riskleri artırdığı gözlenmiştir. Buna göre, özellikle küçük çocukların ve yüksek miktarda immünoşüpresan alan hastaların, transplantasyon öncesi ve sonrasında (örn: başlangıçta 3 ayda ve sonrasında 9-12 ayda) ekokardiyografi veya EKG gibi prosedürler kullanılarak izlenmesi gerekmektedir. Eğer tedaviye bağlı anormallikler gelişirse, PROGRAF tedavi dozunun azaltılması veya tedavinin diğer immünoşüpresif ajana geçilerek değiştirilmesi düşünülmelidir. Takrolimus QT aralığını uzatabilir ve *Torsades de Pointes*'e neden olabilir. Kişisel ya da ailesel QT uzaması, konjestif kalp yetmezliği, bradiaritmi ve elektrolit anormalliği olan hastalar dahil olmak üzere QT uzaması riski olan hastalara dikkatli davranılmalıdır. Konjenital ya da kazanılmış uzun QT sendromu şüphesi ya da tanısı olan hastalarda, QT aralığını uzattığı/elektrolit anormalliğine yol açtığı/takrolimus maruziyetini artırdığı bilinen ilaç kullanan hastalarda da dikkatli davranılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Lenfoproliferatif hastalıklar ve maligniteler

PROGRAF ile tedavi edilen hastalarda, Epstein-Barr Virüsü (EBV) ile ilişkili lenfoproliferatif bozukluklar gelişebildiği bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). PROGRAF tedavisine geçilen hastalarda beraberinde anti-lenfosit tedavi uygulanmamalıdır. Çok küçük (2 yaşın altındaki) EBV-VCA sero-negatif çocuklarda lenfoproliferatif bozukluk gelişme riskinin daha yüksek

olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle bu hasta grubunda PROGRAF tedavisine başlamadan önce, EBV-VCA serolojisi araştırılmalıdır. Tedavi sırasında, EBV-PCR ile dikkatli izleme önerilmektedir. Kanda pozitif EBV-PCR varlığı aylarca devam edebilir ve kendi başına lenfoproliferatif hastalık veya lenfomaya işaret etmez.

Diğer immünoşüpresif ajanlarda olduğu gibi, malignan deri değişiklikleri riski nedeniyle güneşe ve UV ışığına maruziyet, koruyucu bir giysi ve yüksek koruma faktörlü güneş kremi kullanılarak azaltılmalıdır.

Diğer etkili immünoşüpresif bileşiklerde olduğu gibi, sekonder kanser riski bilinmemektedir (Bkz. Bölüm 4.8).

Posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES)

Takrolimus ile tedavi edilen hastalarda posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES) geliştiği bildirilmiştir. Eğer takrolimus alan hastalarda, baş ağrısı, değişmiş mental durum, nöbetler ve görme bozuklukları gibi PRES'e bağlı semptomlar mevcut ise radyolojik prosedürler (örn. MRI) gerçekleştirilmelidir. Eğer PRES teşhis ediliyorsa, yeterli kan basınç kontrolü sağlanması ve sistemik takrolimusun hemen kesilmesi önerilmektedir. Çoğu hasta uygun önlemler alındıktan sonra tamamen iyileşmektedir.

Fırsatçı enfeksiyonlar

PROGRAF dahil, immünoşüpresanlarla tedavi edilen hastalar, fırsatçı enfeksiyonların (bakteriyel, fungal, viral ve protozoal) yüksek riski altındadır. Bu koşullar arasında, BK virüsü (*Polyomaviridae* ailesinden bir insan polioma virüsüdür) ile ilişkili nefropati ve Jacobs Creutzfeld virüsü ile ilişkili progresif multifokal lökoensefalopati (PML) bulunmaktadır. Bu enfeksiyonlar çoğunlukla, yüksek toplam immünoşüpresif yüke bağlıdır ve kötüleşen renal fonksiyonu veya nörolojik semptomları bulunan hastalarda hekimlerin göz önünde bulundurması gereken ciddi veya ölümcül durumlara neden olabilmektedir.

Saf kırmızı kan hücresi aplazisi

Takrolimus ile tedavi edilen hastalarda saf kırmızı kan hücresi aplazisi (PRCA) geliştiği bildirilmiştir. Tüm hastalarda parvovirüs B19 enfeksiyonu, altta yatan hastalık ya da eşzamanlı ilaç gibi PRCA risk faktörleri bildirilmiştir.

Laktoz:

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Soya:

PROGRAF kapsül 0.5 mg ve 1 mg işaretlemesinde kullanılan mürekkep soya lesitin ihtiva eder. Fıstık ya da soyaya alerjisi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Metabolik etkileşimler:

Sistemik olarak takrolimus, karaciğerde CYP3A4 izoenzimi tarafından metabolize edilir. Ayrıca barsak duvarında, CYP3A4 tarafından gerçekleştirilen gastrointestinal metabolizmasına dair kanıtlar da bulunmaktadır. CYP3A4'ü inhibe ettiği veya indüklediği bilinen tıbbi ürünler veya bitkisel ilaçlar, takrolimus'un metabolizmasını etkileyebilir ve dolayısıyla takrolimus kan seviyelerini artırabilir veya azaltabilirler. Bu nedenle, CYP3A metabolizmasını değiştirme potansiyeli bulunan maddeler ile birlikte alındığında takrolimus kan seviyelerinin, QT uzamasının (EKG ile), renal fonksiyon ve diğer yan etkilerin izlenmesi

ve istenen takrolimus maruziyetini sağlamak amacıyla takrolimus dozunun uygun şekilde ayarlanması ya da ara verilmesi önerilmektedir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Metabolizma inhibitörleri:

Klinik açıdan, aşağıdaki maddelerin takrolimus kan seviyelerini artırdığı gösterilmiştir:

Ketokonazol, flukonazol, itrakonazol ve vorikonazol, gibi antifungal ajanlar ile makrolit antibiyotik eritromisin veya HIV proteaz inhibitörleri (örn: ritonavir, nelfinavir, sakinavir) veya HCV proteaz inhibitörleri (örn. telaprevir, boseprevir) ile birlikte verildiğinde güçlü etkileşimler gözlenmektedir. Bu maddelerin birlikte kullanımı, takrolimus dozunun hemen hemen tüm hastalarda azaltılmasını gerektirebilmektedir.

Klotrimazol, klaritromisin, josamisin, nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil, amiodaron, danazol, etinilöstradiol, omeprazol, nefazodon ve *Schisandra sphenanthera* ekstraktı içeren bitkisel ilaçlar (Çin; güney manolya meyvesi ya da güneyin beş kokulu meyvesi olarak da bilinir) ile birlikte verildiğinde zayıf etkileşimler gözlenmektedir.

In vitro olarak aşağıdaki maddelerin takrolimus metabolizmasının potansiyel inhibitörleri olduğu gösterilmiştir: Bromokriptin, kortizon, dapsone, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenitoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretisteron, kinidin, tamoksifen, troleandomisin.

Greyfurt suyunun, takrolimus kan seviyelerini artırdığı bildirilmiştir ve bu nedenle greyfurt suyunun içilmesinden kaçınılmalıdır.

Lansoprazol ve siklosporinin takrolimusun CYP3A4 aracılı metabolizmasını baskılama potansiyeli vardır ve bu nedenle tam kandaki takrolimusun konsantrasyonunu artırabilir.

Takrolimus kan düzeyi artışına yol açan diğer etkileşimler

Takrolimus yaygın biçimde plazma proteinlerine bağlanır. Plazma proteinlerine bağlanma affinitesi yüksek olan ilaçlar (örn. NSAİİ, oral antikoagülanlar ya da oral antidiyabetikler) ile etkileşim olasıdır. Sistemik takrolimus maruziyetini artıran diğer potansiyel etkileşimler prokinetik ilaç metoklopramid, simetidin ve magnezyum-alüminyum-hidroksidi içerir.

Metabolizma indükleyicileri:

Klinik açıdan, aşağıdaki maddelerin takrolimus kan seviyelerini azalttığı gösterilmiştir:

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

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

Karbamazepin, metamizol ve izoniazidin takrolimus konsantrasyonlarını azaltma potansiyeli bulunmaktadır.

Takrolimusun diğ er tıbbi ürünlerin metabolizması üzerindeki etkisi:

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

Siklosporinin yarılanma ömrü, beraberinde takrolimus verildiğinde uzamaktadır. İlave olarak, sinerjistik/aditif nefrotoksik etkiler de oluşabilir. Bu nedenle, siklosporin ve takrolimusun kombine kullanımı önerilmez ve daha önceden siklosporin kullanmış hastalara takrolimus verilirken dikkatli olunması tavsiye edilir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Takrolimusun fenitoinin kan seviyelerini artırdığı gösterilmiştir.

Takrolimus, steroid bazlı kontraseptiflerin klerensini azaltabileceğ inden hormon maruziyetinin artmasına neden olur. Kontraseptif önlemler üzerinde karar verirken özel dikkat gösterilmelidir.

Statinler ile takrolimus arasındaki etkileşimlere dair sınırlı bilgi bulunmaktadır. Mevcut veriler, takrolimus ile birlikte kullanıldığında statin farmakokinetiklerinin büyük oranda değişmediğini öne sürmektedir. Hayvan verileri, takrolimusun potansiyel olarak pentobarbital ve fenazonun klerensini azaltabildiğini ve yarılanma süresini artırdığını göstermektedir.

Klinik olarak zararlı etkilere neden olan diğ er etkileşimler:

Nefrotoksik veya nörotoksik etkileri olduğu bilinen tıbbi ürünler (örn: aminoglikozidler, giraz inhibitörleri, vankomisin, sülfametoksazol+trimetoprim, non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), gansiklovir veya asiklovir gibi) ile takrolimusun birlikte kullanımı bu etkilerde artışa yol açabilir.

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

Takrolimus tedavisi hiperkalemi ile ilişkilendirilebileceğ inden veya daha önceden var olan hiperkalemiyi şiddetlendirebileceğ inden; fazla miktarda potasyum alımından veya potasyum tutucu diüretiklerin (amilorid, triamteren veya spironolakton gibi) kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

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

Proteinlere bağlanma:

Takrolimus plazma proteinlerine fazla miktarda bağlanır. Plazma proteinlerine afinitelerinin yüksek olduğu bilinen diğ er tıbbi ürünler (örn. NSAİİ, oral antikoagülanlar veya oral antidiyabetikler) ile birlikte olası etkileşimlerin olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Takrolimus steroid yapıdaki kontraseptiflerin klerensini artan hormon maruziyetine bağlı olarak azaltabileceğ inden, kontraseptif önlemler üzerinden karar verirken özel dikkat gösterilmelidir. Etkili ve hormonal olmayan doğum kontrol yöntemleri tercih edilmelidir.

Gebelik dönemi

İnsan verileri takrolimusun plasentadan geçebildiğini göstermektedir. Organ transplant alıcılardan elde edilen sınırlı veriler, diğer immünoşüpresif tıbbi ürünlere kıyasla takrolimus tedavisinde hamilelik süresince ve sonrasında artan yan etki riski olduğuna dair bir bulgu göstermemektedir. Bugüne kadar, herhangi bir başka epidemiyolojik veri ortaya çıkmamıştır. Ancak, spontan düşük olayları bildirilmiştir. Tedaviye ihtiyaç duyulması nedeniyle, daha güvenli bir alternatif olmadığına ve elde edilecek yarar fetusa olan potansiyel riskten fazla olduğundan takrolimus kullanımı 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 bulunmaktadır.

Sıçan ve tavşanlarda takrolimus, maternal toksisite gözlenen dozlarda embriyofetal toksisite göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

PROGRAF gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

İnsan verileri, takrolimusun anne sütüne geçtiğini göstermektedir. Yenidoğandaki zararlı etkileri göz ardı edilemeyeceğinden, PROGRAF kullanırken kadın hastalar emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Takrolimusun sıçanlarda erkek fertilitesi üzerinde sperm sayı ve hareketinde azalma biçiminde olumsuz etkisi gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Takrolimus, görsel ve nörolojik bozukluklara neden olabilir. PROGRAF alkol ile birlikte alındığında bu etkiler güçlenebilir. Hastalar araç ve makine kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Altta yatan hastalığın varlığı ve birden fazla ilacın birlikte kullanımı nedeniyle, immünoşüpresif ajanlarla ilişkilendirilen yan etki profilinin saptanması güçtür.

Aşağıda bildirilen yan etkilerin çoğu geri dönüşlüdür ve/veya dozun azaltılması ile azalır. Oral kullanım sırasında gözlenen yan etkilerin sıklığı İV kullanım sırasında gözlenen yan etkilerden daha az gibi gözükmektedir. 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 kuvvetli immünoşüpresif ajanlar için de bilindiği gibi, takrolimus kullanan hastalar sıklıkla enfeksiyon riski altındadır (viral, bakteriyel, fungal ve protozoal). Önceden var olan enfeksiyonlar alevlenebilir. Hem yaygın, hem de lokalize enfeksiyonlar oluşabilir.

PROGRAF dahil olmak üzere, immünoşüpresanlarla tedavi edilen hastalarda, BK virüsü ile ilişkili nefropati vakaları ve aynı zamanda Jacobs Creutzfeld virüsü ile ilişkili progresif multifokal lökoensefalopati (PML) vakaları bildirilmiştir.

İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanamayan neoplazmalar

İmmünoşüpresif tedavi alan hastalarda, gelişen 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, lökopeni, trombositopeni, lökositoz, kırmızı kan hücre analizlerinde anormallik
Yaygın olmayan: Koagülopati, koagülasyon ve kanama analizlerinde anormallik, pansitopeni, nötropeni
Seyrek: Trombotik trombositopenik purpura, hipoprotrombinemi
Bilinmiyor: Saf kırmızı kan hücre aplazisi, agranülositoz, hemolitik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Takrolimus kullanan hastalarda, alerjik ve anafilaktoid reaksiyonlar gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Endokrin hastalıklar

Seyrek: Hirsutizm

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hiperglisemik durumlar, diabetes mellitus, hiperkalemi
Yaygın: Hipomagnezemi, hipofosfatemi, hipokalemi, hipokalsemi, hiponatremi, fazla sıvı yüklenmesi, hiperürisemi, iştah azalması, metabolik asidozlar, hiperlipidemi, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, diğer elektrolit anormallikleri
Yaygın olmayan: Dehidratasyon, hipoproteinemi, hiperfosfatemi, hipoglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın: Uykusuzluk
Yaygın: Anksiyete belirtileri, konfüzyon ve dezoryantasyon, depresyon, sıkıntılı ruh hali, ruh hali bozuklukları ve karışıklığı, kabuslar, halüsinasyon, mental bozukluklar
Yaygın olmayan: Psikotik bozukluk

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Tremor, baş ağrısı
Yaygın: Epizodlar, bilinç bozukluğu, parestezi ve disestezi, periferik nöropati, sersemlik, yazma bozukluğu, sinir sistemi bozuklukları
Yaygın olmayan: Koma, merkezi sinir sistemi hemorajisi ve serebrovasküler olaylar, paralizi ve parezi, ensefalopati, konuşma ve dil bozuklukları, amnezi
Seyrek: Hipertoni
Çok seyrek: Miyasteni

Göz hastalıkları

Yaygın: Görüş bozuklukları, fotofobi, göz bozuklukları
Yaygın olmayan: Katarakt
Seyrek: Körlük

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Tinnitus

Yaygın olmayan: Hipoakuzi
Seyrek: Nörosensoriel sağırılık
Çok seyrek: Duyma bozukluğu

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: İskemik koroner arter bozuklukları, taşikardi
Yaygın olmayan: Ventriküler aritmi ve kardiyak arest, kalp yetmezlikleri, kardiyomiyopatiler, ventriküler hipertrofi, supraventriküler aritmi, palpasyonlar
Seyrek: Perikardiyal efüzyon
Çok seyrek: *Torsade de Pointes*

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hipertansiyon
Yaygın: Hemoraji, tromboembolik ve iskemik olaylar, periferik vasküler bozukluklar, vasküler hipotansif bozukluklar
Yaygın olmayan: İnfarktüs, derin venöz tromboz tehlikesi, şok

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Dispne, parankimal akciğer bozuklukları, plevral efüzyon, farenjit, öksürük, burun tıkanıklığı ve enflamasyon
Yaygın olmayan: Solunum yetmezliği, solunum yolu bozuklukları, astım
Seyrek: Akut respiratuar distres sendromu

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: İshal, bulantı
Yaygın: Gastrointestinal inflamatuvar durumları, gastrointestinal ülserasyon ve perforasyon, gastrointestinal hemoraji, stomatit ve ülserasyon, asit, kusma, gastrointestinal ve abdominal ağrılar, dispeptik semptomlar, konstipasyon, flatulans, şişkinlik ve distansiyon, seyrek dışkılama, gastrointestinal semptom ve bulgular
Yaygın olmayan: Paralitik ileus, peritonit, akut ve kronik pankreatit, gastroözofajeal reflü hastalığı, gastrik boşaltım bozukluğu
Seyrek: Subileus, pankreatik psödokist

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Kolestaz ve sarılık, hepatoselüler hasar ve hepatit, kolanjit
Seyrek: Hepatik arter trombozu, venooklüzif karaciğer hastalığı
Çok seyrek: Hepatik bozukluk, safra kanalında daralma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Pruritus, döküntü, 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, kas krampları, uzuvlarda ağrı, sırt ağrısı
Yaygın olmayan: Eklem bozuklukları
Seyrek: Hareket azalması

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok yaygın: Böbrek bozukluğu

Yaygın: Böbrek yetmezliği, akut böbrek yetmezliği, oligüri, renal tübüler nekroz, toksik nefropati, üriner anormallikler, mesane ve üretral belirtiler

Yaygın olmayan: Anüri, hemolitik üremik sendrom

Çok seyrek: Nefropati, hemorajik sistit

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Dismenore ve uterus kanaması

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Astenik durumlar, febril bozukluklar, ödem, ağrı ve huzursuzluk, vücut sıcaklığı algısında bozulma

Yaygın olmayan: Çoklu organ yetmezliği, grip benzeri hastalık, sıcaklık intoleransı, göğüste baskı hissi, gergin hissetme, anormal hissetme

Seyrek: Susuzluk, düşkünlük, göğüste gerginlik

Çok seyrek: Yağ dokusunda artış

Cerrahi ve tıbbi prosedürler

Yaygın: Primer graft disfonksiyonu

Hızlı veya uzatılmış salımlı takrolimus formülasyonlarının dikkatsiz, kasıtsız veya kontrol edilmeden değiştirilmesinin dahil olduğu ilaç tedavisi hataları gözlenmiştir. Transplant reddi ile ilişkili bazı vakalar rapor edilmiştir (mevcut veriler üzerinden sıklıkları belirlenmemektedir).

Araştırmalar

Yaygın: Hepatik enzim ve fonksiyonunda anormallik, kan alkalın fosfataz artışı, vücut ağırlığı artışı

Yaygın olmayan: Amilaz artışı, EKG anormalliği, kap atımı ve nabızda anormallik, vücut ağırlığında azalma, kanda laktat dehidrogenaz artışı

Çok seyrek: Ekokardiyogram anormalliği, elektrokardiyogramda QT uzaması

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

PROGRAF tedavisinin spesifik bir antidotu bulunmamaktadır. Doz aşımı olması durumunda, genel destekleyici önlemler ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

Yüksek molekül ağırlığına bağlı olarak, suda çözünürlüğünün az olması ve plazma proteinleri ile eritrositlere kuvvetle bağlanması nedeniyle, takrolimusun diyalizle uzaklaştırılmayacağı söylenebilir. Yüksek plazma düzeyi bulunan izole hastalarda, hemofiltrasyon veya -

diyafiltrasyon, toksik konsantrasyonları azaltmada etkili olmuştur. Oral intoksikasyon durumlarında, eğer alındıktan hemen sonra uygulanırsa, mide lavajı ve/veya aktif kömür gibi absorbanların kullanımı yararlı olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Kalsinörin inhibitörleri

ATC kodu: L04AD02

Etki mekanizması:

Moleküler düzeyde, oral verilen takrolimusun etkilerinin sitosolik bir proteine (FKBP-12) bağlanması aracılığı ile olduğu düşünülmektedir. Bu birleşme ilacın intraselüler birikiminden sorumludur. Takrolimus-FKBP-12 kompleksinin spesifik ve kompetitif olarak kalsinörine bağlanması ve kalsinörini inhibe etmesi, T-hücre sinyal transdüksiyon yollarında kalsiyuma bağımlı inhibisyona neden olur ve böylece lenfokin genlerinin transkripsiyonu engellenir.

Takrolimus, *in vitro* ve *in vivo* deneylerde etkinliği kanıtlanmış çok kuvvetli bir immünosüpresif ajandır.

Özellikle takrolimus, graft reddinden sorumlu olan sitotoksik lenfositlerin oluşumunu inhibe eder. Takrolimus T-hücre aktivasyonunu ve T-helper hücrelerine bağımlı B hücrelerinin proliferasyonunu baskılar. Aynı zamanda, interlökin-2, 3 ve γ -interferon gibi lenfokinlerin oluşumunu ve interlökin-2 reseptörünün ekspresyonunu da baskılar.

Diğer primer organ transplantasyonunda yayınlanmış veri sonuçları

PROGRAF, pankreas, akciğer ve intestinal transplantasyon ardından primer immünosüpresif ilaç olarak kabul edilmiş bir tedavi haline gelmiştir. Yayınlanmış prospektif çalışmalarda takrolimus primer immünosüpresan olarak yaklaşık 175 hastada akciğer, 475 hastada pankreas ve 630 hastada intestinal transplantasyon sonrası kullanımda araştırılmıştır. Bu yayınlanmış çalışmalarda takrolimusun toplam güvenlilik profili takrolimusun karaciğer, böbrek ve kalp transplantasyonu ardından primer tedavi olarak kullanıldığı geniş çalışmalarda bildirilen güvenlilik profile ile benzer bulunmuştur. Her bir endikasyondaki en geniş çalışmanın etkililik sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

Akciğer transplantasyonu

Yakında yayınlanmış bir çalışmanın ara analizi takrolimus ya da siklosporin tedavisine 1:1 oranında randomize edilen 110 hastanın sonuçlarını tartışmıştır. Takrolimus 0.01-0.03 mg/kg/gün dozda sürekli infüzyon şeklinde başlanmış ve oral takrolimus 0.05-0.3 mg/kg/gün dozda uygulanmıştır. Takrolimus ile siklosporine göre transplantasyonun ilk yılında akut ret atağı insidansı (%11.5'e karşılık %22.6), kronik rejeksiyon insidansı ve bronşiolitis obliterans sendromu insidansı (%2.86'ya karşılık %8.57) daha düşük bulunmuştur. Bir yıllık sağkalım oranı takrolimus ile %80.8 ve siklosporin ile %83 bulunmuştur (Treede ve ark. 3. ICI San Diego, ABD, 2004;Özet 22).

Diğer bir randomize çalışma 66 takrolimus ve 67 siklosporin hastası içermiştir. Takrolimus 0.025 mg/kg/gün dozda sürekli intravenöz infüzyon olarak başlanmış ve daha sonra hedef kan vadi düzeyi 10-20 ng/ml olacak şekilde 0.15 mg/kg/gün oral dozda uygulanmıştır. Bir yıllık hasta sağkalımı takrolimus ile %83 ve siklosporin ile %71 olmuştur; 2 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %76 ve %66 olmuştur. 100 hasta gününe göre akut ret atağı takrolimus grubunda (0.85 atak) siklosporin grubunda göre (1.09 atak) sayısal olarak daha düşük bulunmuştur. Obliteratif bronşiolitis takrolimus grubunda hastaların %21.7'sinde ve siklosporin grubunda %38'inde ortaya çıkmıştır (p=0.025). Tedavisi siklosporinden takrolimusa çevrilen hasta

sayısı (n=13) takrolimustan siklosporine çevrilen hasta sayısından (n=2) anlamlı derecede fazla olmuştur (p=0.02) (Keenan ve ark. Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

Ek bir iki merkezli çalışmada 26 hasta takrolimus ve 24 hasta siklosporin tedavisine randomize edilmiştir. Takrolimus 0.05 mg/kg/gün dozda sürekli intravenöz infüzyon olarak başlanmış ve daha sonra hedef kan vadi düzeyi 12-15 ng/ml olacak şekilde 0.1-0.3 mg/kg/gün oral dozda uygulanmıştır. Bir yıllık sağkalım oranları takrolimus ile %73.1 ve siklosporin ile %79.2 olmuştur. Akciğer transplantasyonu sonrası akut ret görülmeme oranı 6 ayda (%57.7'ye karşılık %45.8) ve 1 yılda (%50'ye karşılık %33.3) takrolimus grubunda daha yüksek olmuştur (Treede ve ark. J Heart Lung Transplant 2001; 20:511).

Üç çalışmada da benzer sağkalım oranları gözlenmiştir. Akut rejeksiyon insidansı üç çalışmada da sayısal olarak takrolimus gruplarında daha düşük olurken bir çalışmada bronşiolitis obliterans sendrom insidansı takrolimus ile anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur.

Pankreas transplantasyonu

Çok merkezli bir çalışma eşzamanlı olarak pankreas ve böbrek transplantasyonu yapılmış olup takrolimus (n=103) ya da siklosporin (n=102) tedavisine randomize edilmiş 205 hastayı içermiştir. Protokole göre başlangıç oral takrolimus dozu 0.2 mg/kg/gün olup doz hedef vadi düzeyi 8-15 ng/ml ve 6 ay sonra 5-10 ng/ml olacak şekilde 5. günden itibaren artırılmıştır. Pankreas sağkalımı 1 yılda takrolimus ile anlamlı derecede yüksek olmuştur: %91.3 ve siklosporin %74.5 (p < 0.0005), renal graft sağkalımı iki grupta benzerdir. Toplam 34 hastada tedavi siklosporinden takrolimusa değiştirilmiştir, yalnızca 6 takrolimus hastasında alternatif tedavi gerekli olmuştur (Bechstein ve ark. Transplantation 2004;77:1221).

İntestinal transplantasyon

İntestinal transplantasyon sonrası primer tedavi olarak takrolimusun kullanıldığı tek merkezli klinik deneyimi içeren yayında takrolimus ve prednizon kullanan 155 hastanın (65 intestinal, 75 karaciğer ve intestinal, 25 multivisseral) toplam sağkalımı 1 yılda %75, 5 yılda %54 ve 10 yılda %42 olmuştur. İlk yıllarda başlangıç oral takrolimus dozu 0.3 mg/kg/gündür. Sonuçlar 11 yılda artan deneyim ile sürekli olarak düzelmiştir. Epstein-Barr (EBV) ve CMV enfeksiyonlarının erken saptanması, kemik iliği desteği, interlökin-2 antagonisti daklizumab kullanımı, takrolimusun hedef vadi düzeyi 10-15 ng/ml olacak şekilde daha düşük başlangıç dozu ile kullanımı ve en son allografta radyasyon uygulanması gibi yeniliklerin bu endikasyondaki sonuçlarda zaman içindeki kaydedilen düzelmeye katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Abu-Elmagd ve ark. Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İnsanlarda, oral verilen takrolimusun gastrointestinal yoldan emilebileceği gösterilmiştir. PROGRAF kapsüllerin oral uygulamasını takiben, takrolimusun kandaki doruk plazma konsantrasyonlarına (C_{maks}) yaklaşık 1-3 saatte ulaşılır. Bazı hastalarda, takrolimus daha uzun sürede ve sürekli olarak emilerek daha düz bir emilim profili ortaya çıkabilmektedir. Takrolimusun ortalama oral biyoyararlanımı %20-25 aralığındadır.

Karaciğer transplant hastalarında günde 0.30 mg/kg oral PROGRAF uygulandıktan sonra, hastaların çoğunda PROGRAF'ın sabit plazma konsantrasyonlarına 3 gün içerisinde ulaşılmıştır.

Sağlıklı gönüllülerde, PROGRAF 0.5 mg, 1 mg ve 5 mg kapsüllerin eşdeğer dozlarda kullanıldığında biyoeşdeğer olduğu gösterilmiştir.

Takrolimus emiliminin hızı ve derecesi, açken en fazladır. Yiyecek varlığı, takrolimus emiliminin hem hızını hem de derecesini azaltır, bu etkinin en fazla çok yağlı yemek sonrası olduğu belirtilmektedir. Yüksek karbonhidratlı yemeğin etkisinin ise az olduğu belirtilmektedir.

Stabil karaciğer transplant hastalarında orta derecede yağ içeren yemek (kalorinin %34'ü) sonrasında alındığında takrolimusun oral biyoyararlanımı azalmıştır. Tam kanda, EAA (% 27) ve C_{maks} 'ta (% 50) azalma ve T_{maks} 'ta (% 173) artma belirgindir.

Standart geleneksel kahvaltıdan hemen sonra takrolimus alan stabil böbrek transplant hastalarının dahil olduğu çalışmada, oral biyoyararlanım az olduğu belirtilmiştir. Tam kanda, EAA (%2-%12) ve C_{maks} 'ta (%15-%38) azalma ve T_{maks} 'ta (%38-%80) artma belirgindir.

Safra akımı PROGRAF'ın emilimini etkilemez.

Kararlı durumda eğri altı alan ve tam kan düzeyleri arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Böylece, tam kan çukur seviyelerinin izlenmesi, sistemik maruziyet konusunda iyi tahmin sağlar.

Dağılım:

İnsanlarda, intravenöz infüzyondan sonra takrolimus dağılımı bifazik olarak tanımlanabilmektedir.

Sistemik dolaşımında takrolimusun eritrositlere güçlü olarak bağlanması, tam kan konsantrasyonu/plazma konsantrasyonu dağılım oranının yaklaşık 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 litredir. Buna karşılık gelen tam kan değeri ise ortalama 47.6 litredir.

Takrolimus düşük klerensli bir maddedir. Sağlıklı gönüllülerde, tam kan konsantrasyonlarından hesaplanan ortalama toplam vücut klerensi saatte 2.25 L olarak bulunmuştur. Erişkin karaciğer transplantasyonlu hastalarda toplam vücut klerensi saatte 4.1 L, erişkin böbrek transplantasyonlu hastalarda saatte 6.7 L ve erişkin kalp transplantasyonlu hastalarda saatte 3.9 L olarak gözlenmiştir. Pediyatrik karaciğer transplant alıcılarında, toplam vücut klerensi erişkin karaciğer transplant hastalarının yaklaşık 2 katıdır. Transplantasyon sonrasında gözlenen yüksek klerens oranlarından, takrolimusun serbest kısmının artışıyla sonuçlanan düşük hematokrit veya protein düzeyleri veya kortikosteroidlerin indüklediği artan metabolizma gibi faktörlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Takrolimusun yarılanma süresi uzun ve değişkendir. Sağlıklı gönüllülerde tam kandaki ortalama yarılanma süresi yaklaşık 43 saattir. Böbrek transplantasyonlu erişkin hastalardaki ortalama 15.6 saate kıyasla, karaciğer transplantasyonlu erişkin hastalarda 11.7, karaciğer transplantasyonlu pediyatrik hastalarda 12.4 saattir. Artan klerens oranları, transplant alıcılarında gözlenen daha kısa yarı ömüre neden olmaktadır.

Biyotransformasyon:

Takrolimus, temel olarak sitokrom P450 (CYP3A4) tarafından, geniş ölçüde karaciğerde metabolize edilir. Takrolimus barsak duvarında da oldukça metabolize olur. 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 bulunmamaktadır. Sistemik dolaşımında, inaktif metabolitlerden sadece bir tanesi düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Bu nedenle, metabolitler takrolimusun farmakolojik aktivitesine neden olmamaktadır.

Eliminasyon:

¹⁴C-işaretleli takrolimusun intravenöz ve oral uygulaması sonrasında, radyoaktivitenin çoğu feçes ile elimine olmuştur. Radyoaktivitenin yaklaşık % 2'si idrarda bulunmuştur. Takrolimusun %1'inden daha düşük bir oranı idrarla ve feçesle değişmeden atılmıştır, bu da takrolimusun eliminasyon öncesinde neredeyse tamamen metabolize olduğuna işaret etmektedir. Safra başlıca eliminasyon yoludur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Takrolimusun farmakokinetik özellikleri renal fonksiyonları tarafından etkilenmediğinden, doz ayarlaması gerekmemektedir. Ancak, takrolimusun nefrotoksik potansiyeli nedeniyle, renal fonksiyonların (serum kreatinin konsantrasyonunun ölçülmesi, kreatinin klerensinin hesaplanması ve idrar çıkışının izlenmesi dahil) dikkatle izlenmesi önerilmektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyonları normal olan kişilerle karşılaştırıldığında, karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda takrolimus konsantrasyonları daha yüksek, plazma yarılanma süresi daha uzun ve klerens seviyeleri daha düşük olabilir.

PROGRAF esas olarak karaciğerde metabolize olduğundan, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar dikkatle izlenmeli ve gerekirse doz ayarlaması yapılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik karaciğer transplant alıcılarında toplam vücut klerensi yetişkin karaciğer transplant alıcılarına göre yaklaşık iki kat daha fazladır. Transplantasyon sonrasında gözlenen yüksek klerens oranlarının, takrolimusun bağlanmamış kısmının artışına neden olduğu ve bundan da düşük hematokrit veya protein düzeyi gibi faktörlerin veya kortikosteroidlerin takrolimus metabolizmasını artırması gibi etkenlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (Bkz. Bölüm 4.2).

Geriatrik popülasyon:

Kısıtlı sayıdaki veriler, yaşlılarda PROGRAF'ın farmakokinetik özelliklerinin değişmediğini göstermektedir.

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 geri dönüşümlü kardiyotoksik etkiler gözlenmiştir.

Takrolimus 0.1–1.0 mg/kg dozda hızlı infüzyon/bolus enjeksiyonu olarak intravenöz uygulandığında bazı hayvan türlerinde QTc uzaması gözlenmiştir. Bu dozlarda sağlanan

doruk kan konsantrasyonları 150 ng/ml üzerinde olup klinik transplantasyonlarda PROGRAF ile gözlenen ortalama doruk konsantrasyonunun 6 katından fazladır.

Sıçanlarda ve tavşanlarda embriyofetal toksisite gözlenmiştir ve anne hayvanlardaki belirli toksisiteye neden olan dozlarla sınırlıdır. Sıçanlarda, doğum dahil dişi üreme fonksiyonları toksik dozlarda bozulmuştur ve yavrularda düşük doğum ağırlığı olduğu, yaşama becerisinin ve büyümenin azaldığı gözlenmiştir.

Erkek sıçanlarda takrolimusun sperm sayısını ve hareketini azaltıcı etkisi ile fertilitiyi etkilediği gösterilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Yardımcı maddeler:

Hipromelloz

Kroskarmeloz sodyum

Laktoz monohidrat

Magnezyum stearat

Kapsül kaplama karışımı:

Titanyum dioksit E171

Kırmızı demir oksit E172

Jelatin

Kapsül boyar maddeleri:

Şellak

Titanyum dioksit E171

Propilen glikol

6.2 Geçimsizlikler

Takrolimus PVC ile geçimsizdir. PROGRAF kapsüllerinin süspansiyonu hazırlanırken ve uygulanırken kullanılan tüpler, şırıngalar ve diğer malzemeler PVC içermemelidir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

Aluminyum poşeti açıldıktan sonra: 12 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Blisterler kuru bir yerde saklanmalıdır.

Kapsüller blisterden çıkarılır çıkarılmaz alınmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PVDC/Aluminyum blisterler. Her bir blisterde 10 kapsül bulunmaktadır. Her bir desikant aluminyum folyo içerisinde 5 adet blister bulunmaktadır. 50 kapsüllük ambalajlarda piyasaya sunulmaktadır.

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Astellas Pharma İlaç Ticaret ve Sanayi A.Ş.

Maslak Link Plaza

Maslak Mah. Eski Büyükdere Cad. No:3-5 K:14

34398 Maslak, Sarıyer, İstanbul

Tel : 0212 440 08 00

Faks : 0212 438 36 71

8. RUHSAT NUMARASI

28.07.2008 - 125/33

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.07.2008

Ruhsat yenileme tarihi: 01.04.2012

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ