

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ADVAGRAF™ 0.5 mg uzatılmış salımlı sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Takrolimus 0,5 mg
(monohidrat halinde)

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat 51,09 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 "0.5 mg" ve turuncu kapsül gövdesinde "★ 647" 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 immünoşüpresif 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 immünoşüpresif tedavide ve transplant hastalarının tedavisinde deneyimli hekimler tarafından reçete edilmeli ve yalnızca bu hekimler tarafından immünoşüpresif 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 rutin olarak ameliyat sonrası dönemin başında diğer immünosüpresif ajanlarla birlikte kullanılabilir. Doz, seçilen immünosüpresan rejime bağlı olarak değişebilir. ADVAGRAF dozları primer olarak, kan seviyelerinin izlenmesi yardımıyla her bir hastadaki reddin ve tolere edilebilirliğin, 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 birkaç gün sürebilir.

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

Böbrek transplantasyonunda reddin profilaksisi:

ADVAGRAF tedavisi, 0,2-0,3 mg/kg/gün dozu günde bir kez sabahları uygulayarak başlamalıdır. Uygulama, cerrahi müdahaleden sonraki 24 saat içinde 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, 0,1-0,2 mg/kg/gün dozu günde bir kez sabahları uygulayarak başlamalıdır. Uygulama, cerrahi müdahaleden sonra 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.

Takrolimus hızlı salımlı kapsül ile tedavi edilen hastalarda ADVAGRAF'a geçiş:

Günde iki kez takrolimus hızlı salımlı 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 takrolimus hızlı salımlı kapsülden (günde iki kez) ADVAGRAF'a (günde bir kez) geçen stabil hastalarda, ADVAGRAF için sistemik takrolimus maruziyeti (EAA₀₋₂₄) takrolimus hızlı salımlı kapsüle göre yaklaşık %10 daha düşük olmuştur. Takrolimus çukur seviyeleri (C₂₄) ile ADVAGRAF'ın sistemik maruziyeti (EAA₀₋₂₄) arasındaki ilişki takrolimus hızlı salımlı kapsülünküne benzemektedir. Takrolimus hızlı salımlı 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. Bölüm 4.4 ve 4.5). Siklosporin ile takrolimusun 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. Bölüm 4.8).

Böbrek ve karaciğer transplantasyonundan sonra allograft reddinin tedavisi:

Diğer immünoşüpresanlardan 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, takrolimus hızlı salımlı kapsül akciğer transplantasyonu yapılan hastalarda 0,1 – 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 ile birlikte her bir hastadaki red ve tolerabilitenin klinik olarak değerlendirilmesine 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 takrolimus hızlı salımlı kapsül formülasyonları arasında benzerdir.

Transplantasyon sonrası dönemde tam kan 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

(çukur konsantrasyon) önce alınmalıdır. Transplantasyondan sonraki iki hafta süresince çukur seviyesinin sık aralıklarla takip edilmesi ve idame tedavisi sırasındaki periyodik takip ile devam edilmesi önerilmektedir. Takrolimus hızlı salımlı kapsülden 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. Bölüm 4.5*). 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. Bölüm 5.2*), 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.

İrk:

Beyaz ırka kıyasla, siyah ırktan hastalarda 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 yapılamaz.

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. Bölüm 5.2*). 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.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Erişkin hastaların diğer immünosüpresiflere 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 izlemi mutlaka gerçekleştirilmeli ve sistemik takrolimus maruziyetinin sürdürüldüğünden emin olmak amacıyla doz ayarlamaları yapılmalıdır.

18 yaş altı çocuklarda ADVAGRAF kullanımı tavsiye edilmemektedir, güvenliliği ve etkililiği 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.

Etkileşim potansiyeli olan maddeler

CYP3A4 inhibitörleri veya indükleyicileri, rejeksiyon veya toksisite de dahil olmak üzere ciddi advers reaksiyonlara yol açan ilaç etkileşimleri potansiyeli nedeniyle, yalnızca bir organ nakli uzmanına danışıldıktan sonra takrolimus ile birlikte uygulanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

CYP3A4 inhibitörleri

CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte kullanım, takrolimus kan düzeylerini artırabilir ve bu da nefrotoksisite, nörotoksisite ve QT uzaması dahil olmak üzere ciddi advers reaksiyonlara yol açabilir. Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin (ritonavir, kobisistat, ketokonazol, itrakonazol,

posakonazol, vorikonazol, telitromisin, klaritromisin veya josamisin gibi) takrolimus ile birlikte kullanılmasından kaçınılması önerilir. Eğer kaçınılması mümkün değilse, uygun şekilde benzer takrolimus maruziyetini sürdürmek amacıyla takrolimus dozunu ayarlamak için bir organ nakli uzmanının gözetimi altında birlikte uygulamanın ilk birkaç gününden başlayarak takrolimus kan seviyeleri sık sık izlenmelidir. Böbrek fonksiyonu, QT aralığı dahil EKG ve hastanın klinik durumu da yakından izlenmelidir.

Doz ayarlaması, her hastanın bireysel durumuna göre yapılmalıdır. Tedavi başlangıcında dozun hemen azaltılması gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Benzer şekilde CYP3A4 inhibitörlerinin kesilmesi, takrolimusun metabolizma hızını etkileyerek takrolimusun kan seviyelerinin tedavi edici düzeyin altında kalmasına yol açabilir ve bu nedenle bir organ nakli uzmanının hastayı yakından izlemesi ve gözetim altında tutması gerekir.

CYP3A4 indükleyicileri

CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanım, takrolimus kan düzeylerini düşürebilir ve potansiyel olarak nakil reddi riskini artırabilir. Güçlü CYP3A4 indükleyicilerinin (rifampisin, fenitoin, karbamazepin gibi) takrolimus ile birlikte kullanılmasından kaçınılması önerilir. Eğer kaçınılması mümkün değilse, uygun şekilde benzer takrolimus maruziyetini sürdürmek amacıyla takrolimus dozunu ayarlamak için bir organ nakli uzmanının gözetimi altında birlikte uygulamanın ilk birkaç gününden başlayarak takrolimus kan seviyeleri sık sık izlenmelidir. Graft fonksiyonu da yakından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Benzer şekilde CYP3A4 indükleyicilerinin kesilmesi, takrolimusun metabolizma hızını etkileyebilir ve bu nedenle takrolimusun terapötik kan seviyelerinin yükselmesine yol açabilir ve bu nedenle bir transplant uzmanının yakından hastayı izlemesi ve gözetim altında tutması gerekir.

P-glikoprotein

Takrolimus seviyelerinde bir artış meydana gelebileceğinden, takrolimusun P-glikoproteini inhibe eden ilaçlarla birlikte uygulanması sırasında dikkatli olunmalıdır. Takrolimus tam kan seviyeleri ve hastanın klinik durumu yakından izlenmelidir. Takrolimus dozunun ayarlanması gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Bitkisel preparatlar

Takrolimusun kan konsantrasyonlarında ve klinik etkililiğinde azalma riski veya takrolimusun kan konsantrasyonlarında artma ve takrolimusun toksisite riski nedeniyle, ADVAGRAF alırken St. John's wort (*Hypericum perforatum*) içeren bitkisel preparatların veya diğer bitkisel preparatların kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Diğer etkileşimler

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

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

Nörotoksik etkileri olduğu bilinen ilaçlar ile takrolimusun kombinasyonları, bu etkilerin riskini artırabilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Aşılama

İmmünoşüpresanlar aşıya cevabı etkileyebilir ve takrolimus ile tedavi sırasındaki aşı daha az etkili olabilir. Canlı zayıflatılmış aşı uygulamasından kaçınılmalıdır.

Nefrotoksisite

Takrolimus, nakil sonrası hastalarda böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Aktif müdahale olmaksızın akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliğine ilerleyebilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar, takrolimus dozunun azaltılması gerekebileceğinden yakından izlenmelidir. Nefrotoksisite riski, takrolimus nefrotoksisite ile ilişkili ilaçlarla birlikte uygulandığında artabilir (Bkz. Bölüm 4.5). Takrolimusun nefrotoksik etkileri olduğu bilinen ilaçlarla eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Birlikte uygulamadan kaçınılamadığı durumlarda, takrolimusun çukur kan düzeyi ve böbrek fonksiyonu yakından izlenmeli ve nefrotoksisite meydana gelirse dozajın azaltılması düşünülmelidir.

Gastrointestinal bozukluklar

Takrolimus ile tedavi edilen hastalarda gastrointestinal perforasyon bildirilmiştir. Gastrointestinal perforasyon yaşamı tehdit edici veya ciddi bir duruma yol açabilecek tıbbi açıdan önemli bir olay olduğundan şüpheli semptomlar veya belirtilerin ortaya çıkmasından hemen sonra yeterli tedavi uygulanmalıdır.

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

Kardiyak bozukluklar

Takrolimus hızlı salımlı kapsül 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 durumların risklerini artırdığı gözlenmiştir. Buna bağlı olarak, önemli miktarlarda immünoşüpresif tedavi 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 immünoşüpresif tedavilere geçilmesi düşünülmelidir. Takrolimus uzun QT sendromu/*Torsades de pointes*'e neden olabilir. Bu nedenle tanı konmuş veya şüphelenilen konjenital uzun QT sendromu veya *Torsades de pointes* hastalarında kullanılmamalıdır. Kişisel ya da ailesel QT uzaması, konjestif kalp yetmezliği, bradiaritmi ve elektrolit anormallliği 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 anormallğine yol açtığı/takrolimus maruziyetini artırdığı bilinen ilaç kullanan hastalarda da dikkatli davranılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Lenfoproliferatif bozukluklar ve tümörler

Takrolimus ile tedavi edilen hastalarda Epstein-Barr Virüsü (EBV) ve cilt kanserleri ve Kaposi sarkomu dahil diğer kötü huylu tümörler ile ilişkili lenfoproliferatif bozukluklar geliştiği bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Antilenfosit antikorları gibi birlikte uygulanan immünoşüpresif 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 (EBV-viral kapsid antijeni (VCA) negatif hastalarda) ADVAGRAF tedavisi öncesinde EBV-VCA serolojisi tetkik edilmelidir. Tedavi sırasında, EBV-PCR yöntemi ile dikkatlice takip

edilmesi önerilmektedir. Kanda pozitif EBV-PCR varlığı aylarca devam edebilir ve bu durum lenfoproliferatif bozukluk veya lenfomayı işaret etmez.

Agresif hastalık formları ve ölümcül sonuçlar da dahil olmak üzere Kaposi sarkomu vakaları, takrolimus alan hastalarda bildirilmiştir. Bazı vakalarda, immünosupresyonun şiddeti azaltıldıktan sonra Kaposi sarkomunda gerileme gözlenmiştir.

Diğer immünosupresif ajanlarda olduğu gibi, potansiyel malign cilt değişiklikleri gelişme riski nedeniyle, koruyucu giysiler giyilerek ve yüksek koruma faktörlü bir güneş kremi kullanılarak güneş ışığına ve UV ışığına maruziyet önlenmelidir.

Diğer güçlü immünosüpresif bileşiklerle olduğu gibi, sekonder kanser riski bilinmemektedir.

Fırsatçı enfeksiyonlar dahil enfeksiyonlar

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, CMV enfeksiyonu ve JC virüsünün (John Cunningham virüs) eşlik ettiği progresif multifokal lökoensefalopati (PML) bu enfeksiyonlar arasında yer alır. Ayrıca hastaların viral hepatit enfeksiyonlarına (örneğin, hepatit B ve C reaktivasyonu ve de novo enfeksiyonu yanı sıra kronik olabilen hepatit E) yakalanma riski artmıştır. Bu enfeksiyonlar sıklıkla yüksek bir immünosupresif yük ile ilişkilidir ve kötüleşen hepatik veya renal fonksiyonları veya nörolojik semptomları olan immün sistemi baskılanmış hastalarda hekimlerin ayırt edici tanılarda göz önünde bulundurması gereken graft reddi dahil olmak üzere ciddi veya ölümcül durumlara yol açabilir. Önlem ve müdahale uygun klinik kılavuzlar doğrultusunda yapılmalıdır.

Posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES)

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 tetkik (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.

Göz hastalıkları

Takrolimus ile tedavi edilen hastalarda bazen görme kaybına kadar ilerleyen göz hastalıkları bildirilmiştir. Bazı vakalar alternatif immünosupresana geçmeye karar verdiklerini bildirmiştir. Hastalara görme keskinliğindeki değişiklikleri, görme rengindeki değişiklikleri, bulanık görme veya görme alanı bozukluğundaki değişiklikleri bildirmeleri tavsiye edilmelidir ve bu durumlarda, bir oftalmolog yönlendirmesiyle uygun şekilde derhal değerlendirme yapılması önerilmektedir.

Trombotik mikroanjiyopati (TMA) (hemolitik üremik sendrom (HÜS) ve trombotik trombositopenik purpura (TTP) dahil)

Trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve hemolitik üremik sendrom (HÜS) dahil olmak üzere bazen böbrek yetmezliğine veya ölümcül bir sonuca yol açan TMA tanısı; hemolitik anemi, trombositopeni, yorgunluk, değişken nörolojik belirtiler, böbrek yetmezliği ve ateş belirtileri olan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır. TMA teşhisi konulursa, acil tedavi gerekmektedir ve tedavi eden doktorun takdirine bağlı olarak takrolimusun kesilmesi düşünülmelidir.

Takrolimusun bir rapamisin memeli hedefi (mTOR) inhibitörü (örn. sirolimus, everolimus) ile birlikte uygulanması trombotik mikroanjyopati (hemolitik üremik sendrom ve trombotik trombositopenik purpura dahil) riskini artırabilir.

Saf kırmızı hücre aplazisi

Takrolimus ile tedavi edilen hastalarda saf kırmızı hücre aplazisi [PRCA (Pure Red Cell Aplasia)] 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. Bölüm 4.2*).

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 duyarlılık riski ve ciddiyeti, ADVAGRAF kullanımının yararı ile karşılaştırılarak değerlendirilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Metabolik etkileşimler

Sistemik olarak mevcut takrolimus karaciğerde CYP3A4 izoenzimi tarafından metabolize olmaktadır. Ayrıca bağırsak duvarında bulunan CYP3A4 tarafından gerçekleştirilen gastrointestinal metabolizmasına dair kanıtlar da bulunmaktadır. CYP3A4 izoenzimini inhibe ettiği veya indüklediği bilinen tıbbi ürünler veya bitkisel ilaçlarla birlikte kullanımı, takrolimusun metabolizmasını etkileyebilir ve dolayısıyla takrolimus kan seviyelerini artırabilir veya azaltabilirler. Benzer şekilde, bu tür ürünlerin veya bitkisel ilaçların kesilmesi, takrolimusun metabolizma hızını ve dolayısıyla takrolimusun kan seviyelerini etkileyebilir.

Farmakokinetik çalışmalar, CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte uygulandığında takrolimus kan seviyelerindeki artışın, esas olarak gastrointestinal metabolizmanın inhibisyonu nedeniyle takrolimusun oral biyoyararlanımındaki artışın bir sonucu olduğunu göstermiştir. Karaciğer klirensi üzerindeki etkisi daha az belirgindir.

CYP3A4 metabolizmasını değiştirme ya da takrolimus kan seviyelerini etkileme potansiyeli bulunan maddeler ile birlikte alındığında graft fonksiyonu, QT uzaması (EKG ile) nörotoksisite dahil renal fonksiyon ve diğer yan etkilerle birlikte bir organ nakli uzmanının gözetimi altında 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. Bölüm 4.2 ve 4.4*). Benzer şekilde hastalar, takrolimus maruziyeti üzerindeki etkiler artabileceğinden veya önlenilebileceğinden, takrolimusun CYP3A4'ü etkileyen birden fazla maddeyle birlikte kullanılması durumunda yakından izlenmelidir.

Takrolimus üzerine etkisi olan tıbbi ürünler aşağıdaki tabloda listelenmektedir. İlaç-ilaç etkileşim örneklerinin kapsayıcı veya kapsamlı olması amaçlanmamıştır ve bu nedenle metabolizma yolu, etkileşim yolları, potansiyel riskler ve birlikte uygulanmasına ilişkin

alınacak spesifik aksiyonlar ile ilgili bilgiler için takrolimus ile birlikte uygulanan her ilacın kısa ürün bilgisi/kullanma talimatına başvurulmalıdır.

Takrolimus üzerinde etkisi olan tıbbi ürünler

İlaç/Madde Sınıfı veya Adı	İlaç etkileşim etkisi	Birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Greyfurt veya greyfurt suyu	Takrolimus tam kan çukur konsantrasyonlarını artırabilir ve ciddi advers reaksiyon (örn., nörotoksisite, QT uzaması) riskini artırabilir. <i>[Bkz. Bölüm 4.4].</i>	Greyfurt veya greyfurt suyundan kaçınılmalıdır.
Siklosporin	Takrolimus tam kan çukur konsantrasyonlarını artırabilir. Ek olarak, sinerjistik/aditif nefrotoksik etkiler meydana gelebilir.	Siklosporin ve takrolimusun eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. <i>[Bkz. Bölüm 4.4].</i>
Nefrotoksik veya nörotoksik etkileri olduğu bilinen ürünler: aminoglikozitler, giraz inhibitörleri, vankomisin, sülfametoksazol ve trimetoprim, NSAİİ'ler, gansiklovir, asiklovir, amfoterisin B, ibuprofen, sidofovir, foskarnet	Takrolimusun nefrotoksik veya nörotoksik etkilerini artırabilir.	Takrolimusun nefrotoksik etkileri olduğu bilinen ilaçlarla eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Birlikte uygulamadan kaçınılamadığı zaman, böbrek fonksiyonu ve diğer yan etkiler izlenmelidir ve gerekirse takrolimus dozu ayarlanmalıdır.

İlaç/Madde Sınıfı veya Adı	İlaç etkileşim etkisi	Birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Güçlü CYP3A4 inhibitörleri: antifungal ajanlar (örn. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol), makrolid antibiyotikler (örn. telitromisin, troleandomisin, klaritromisin, josamisin), HIV proteaz inhibitörleri (örn., ritonavir, nelfinavir, sakinavir, HCV proteaz inhibitörleri (örn., dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan kullanıldığında telaprevir, boseprevir ve ombitasvir ve paritaprevirin ritonavir ile kombinasyonu), nefazodon, farmakokinetik arttırıcı kobisistat ve kinaz inhibitörleri idelalisib, seritinib. Makrolid antibiyotik eritromisin ile de güçlü etkileşimler gözlemlenmiştir.	Takrolimus kan çukur konsantrasyonlarını artırabilir ve yakın izlem gerektiren ciddi advers reaksiyon (örn., nefrotoksisite, nörotoksisite, QT uzaması) riskini artırabilir [Bkz. Bölüm 4.4]. Takrolimus dozunun hemen azaltılmasına rağmen, birlikte uygulamadan sonraki 1-3 gün içinde takrolimus seviyelerinde hızlı ve keskin artışlar meydana gelebilir. Genel takrolimus maruziyeti >5 kat artabilir. Ritonavir kombinasyonları birlikte uygulandığında takrolimus maruziyeti >50 kat artabilir. Neredeyse tüm hastalarda takrolimus dozunun azaltılması gerekebilir ve takrolimusun geçici olarak kesilmesi de gerekli olabilir. Takrolimus kan konsantrasyonları üzerindeki etki, birlikte uygulama tamamlandıktan sonra birkaç gün devam edebilir.	Birlikte kullanımından kaçınılması önerilir. Güçlü bir CYP3A4 inhibitörünün birlikte uygulanması kaçınılmazsa, güçlü CYP3A4 inhibitörünün başlatıldığı gün takrolimus dozunun atlanması düşünülmelidir. Takrolimus kan konsantrasyonlarına dayanarak, ertesi gün takrolimusa azaltılmış bir dozda yeniden başlanmalıdır. Hem takrolimus dozundaki hem/veya dozlama sıklığındaki değişikliklerin kişiye özgü olması gerekir ve başlangıçta değerlendirilmesi, (ilk birkaç gün içinde başlayarak) sık sık izlenmesi ve CYP3A4 inhibitörleri verilirken ve tamamlandıktan sonra yeniden değerlendirilmesi gereken takrolimus çukur konsantrasyonlarına göre gerektiği şekilde ayarlanmalıdır. Tamamlandıktan sonra, takrolimusun uygun dozu ve dozlama sıklığı, takrolimus kan konsantrasyonlarına göre yönlendirilmelidir. Renal fonksiyon, QT uzaması için EKG ve diğer yan etkiler yakından izlenmelidir.

İlaç/Madde Sınıfı veya Adı	İlaç etkileşim etkisi	Birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Orta veya zayıf CYP3A4 inhibitörleri: antifungal ajanlar (örn., flukonazol, isavukonazol, klotrimazol, mikonazol), makrolid antibiyotikler (örn., azitromisin), kalsiyum kanal blokerleri (örn., nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil), amiodaron, danazol, etinilestradiol, lansoprazol, omeprazole, HCV antiviraller elbasvir/grazoprevir ve glecaprevir/pibrentasvir, CMV antiviral letermovir ve tirozin kinaz inhibitörleri nilotinib, krizotinib, imatinib ve <i>Schisandra sphenanthera</i> ekstraktı içeren (Çin) bitkisel ilaçları	Takrolimus tam kan çukur konsantrasyonlarını artırabilir ve ciddi advers reaksiyon (örn., nörotoksisite, QT uzaması) riskini artırabilir [Bkz. Bölüm 4.4]. Takrolimus seviyesinde hızlı bir artış meydana gelebilir.	Birlikte uygulamanın ilk birkaç gününden başlayarak takrolimus tam kan çukur konsantrasyonları sık sık izlenmelidir. Gerekirse takrolimus dozu azaltılmalıdır [Bkz. Bölüm 4.2]. Renal fonksiyon, QT uzaması için EKG ve diğer yan etkiler yakından izlenmelidir.
<i>In vitro</i> olarak aşağıdaki maddelerin takrolimus metabolizmasının potansiyel inhibitörleri olduğu gösterilmiştir: bromokriptin, kortizon, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenitoin, midazolam, nilvadipin, noretisteron, kinidin, tamoksifen	Takrolimus tam kan çukur konsantrasyonlarını artırabilir ve ciddi advers reaksiyon (örn., nörotoksisite, QT uzaması) riskini artırabilir [Bkz. Bölüm 4.4].	Takrolimus tam kan çukur konsantrasyonları izlenmelidir ve gerekirse takrolimus dozu azaltılmalıdır [Bkz. Bölüm 4.2]. Renal fonksiyon, QT uzaması için EKG ve diğer yan etkiler yakından izlenmelidir.

İlaç/Madde Sınıfı veya Adı	İlaç etkileşim etkisi	Birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Güçlü CYP3A4 indükleyicileri: rifampisin, fenitoin, karbamazepin, apalutamid, enzalutamid, mitotan veya St. John's Wort (<i>Hypericum perforatum</i>-Sarı kantaron)	Takrolimus tam kan çukur konsantrasyonlarını azaltabilir ve organ reddi riskini artırabilir [Bkz. Bölüm 4.4]. Takrolimus kan konsantrasyonlarına maksimum etki, birlikte uygulamadan 1-2 hafta sonra elde edilebilir. Etki, tedavinin tamamlanmasından 1-2 hafta sonra sürebilir.	Birlikte kullanımından kaçınılması önerilir. Kaçınılması mümkün değilse, hastaların takrolimus dozunun artırılması gerekebilir. Takrolimus dozundaki değişikliklerin kişiye özgü olması gerekir ve başlangıçta değerlendirilmesi, (ilk birkaç gün içinde başlayarak) sık sık izlenmesi ve CYP3A4 indükleyicisi verilirken ve tamamlandıktan sonra yeniden değerlendirilmesi gereken takrolimus çukur konsantrasyonlarına göre gerektiği şekilde ayarlanmalıdır. CYP3A4 indükleyicisinin kullanımı sona erdikten sonra takrolimus dozunun kademeli olarak ayarlanması gerekebilir. Graft fonksiyonu yakından izlenmelidir.
Orta CYP3A4 indükleyicileri: metamizol, fenobarbital, izoniazid, rifabutin, efavirenz, etravirin, nevirapin; zayıf CYP3A4 indükleyicileri: flukloksasilin	Takrolimus tam kan çukur konsantrasyonlarını azaltabilir ve organ reddi riskini artırabilir [Bkz. Bölüm 4.4].	Takrolimus tam kan çukur konsantrasyonları izlenmelidir ve gerekirse takrolimus dozu arttırılmalıdır [Bkz. Bölüm 4.2]. Graft fonksiyonu yakından izlenmelidir.
Kaspofungin	Takrolimus tam kan çukur konsantrasyonlarını azaltabilir ve organ reddi riskini artırabilir. Etkileşim mekanizması doğrulanmamıştır.	Takrolimus tam kan çukur konsantrasyonları izlenmelidir ve gerekirse takrolimus dozu arttırılmalıdır [Bkz. Bölüm 4.2]. Graft fonksiyonu yakından izlenmelidir.

İlaç/Madde Sınıfı veya Adı	İlaç etkileşim etkisi	Birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Kannabidiol (P-gp inhibitörü)	Takrolimusun kannabidiol ile birlikte kullanımı sırasında takrolimus kan düzeylerinde artış rapor edilmiştir. Bunun nedeni, takrolimusun artan biyoyararlanımına yol açan intestinal P-glikoproteininin inhibisyonu olabilir.	Takrolimus ve kannabidiol, yan etkiler açısından yakından izlenerek dikkatle birlikte uygulanmalıdır. Takrolimus tam kan çukur konsantrasyonlarını izleyiniz ve gerekirse takrolimus dozunu ayarlayınız [Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4].
Plazma proteinleri için yüksek afiniteye sahip olduğu bilinen ürünler, örneğin: NSAİİ'ler, oral antikoagülanlar, oral antidiyabetikler	Takrolimus geniş ölçüde plazma proteinlerine bağlanır. Plazma proteinlerine yüksek afiniteye sahip olduğu bilinen diğer aktif maddelerle olası etkileşimler göz önünde bulundurulmalıdır.	Takrolimus tam kan çukur konsantrasyonları izlenmelidir ve gerekirse takrolimus dozu ayarlanmalıdır [Bkz. Bölüm 4.2].
Prokinetik ajanlar: metoklopramid, simetidin ve magnezyum-alüminyum-hidroksit	Takrolimus tam kan çukur konsantrasyonlarını artırabilir ve ciddi advers reaksiyon (örn., nörotoksisite, QT uzaması) riskini artırabilir.	Takrolimus tam kan çukur konsantrasyonları izlenmelidir ve gerekirse takrolimus dozu azaltılmalıdır [Bkz. Bölüm 4.2]. Renal fonksiyon, EKG ile QT uzaması ve diğer yan etkiler için yakından izlenmelidir.
Kortikosteroidlerin idame dozları	Takrolimus tam kan çukur konsantrasyonlarını azaltabilir ve organ reddi riskini artırabilir [Bkz. Bölüm 4.4].	Takrolimus tam kan çukur konsantrasyonları izlenmelidir ve gerekirse takrolimus dozu arttırılmalıdır [Bkz. Bölüm 4.2]. Graft fonksiyonu yakından izlenmelidir
Yüksek doz prednizolon veya metilprednizolon	Akut rejeksiyon tedavisi için uygulandığında takrolimus kan seviyelerine etkisi (artış veya azalma) olabilir.	Takrolimus tam kan çukur konsantrasyonları izlenmelidir ve gerekirse takrolimus dozu ayarlanmalıdır.

İlaç/Madde Sınıfı veya Adı	İlaç etkileşim etkisi	Birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Direkt etkili antiviral (DEA) tedavisi	DEA tedavisi sırasında hepatit virüsünün temizlenmesiyle ilgili olarak karaciğer fonksiyonundaki değişikliklerle takrolimusun farmakokinetiği üzerinde etkisi olabilir. Takrolimus kan seviyelerinde bir azalma meydana gelebilir. Bununla birlikte, bazı DEA'ların CYP3A4 inhibe etme potansiyeli, bu etkiye karşı koyabilir veya takrolimus kan düzeylerinin artmasına neden olabilir.	Takrolimus tam kan çukur konsantrasyonları izlenmelidir ve sürekli etkililik ve güvenliliği sağlamak için gerekirse takrolimus dozu ayarlanmalıdır.

Takrolimusun bir rapamisin memeli hedefi (mTOR) inhibitörü (örn., sirolimus, everolimus) ile birlikte uygulanması trombotik mikroanjyopati (hemolitik üremik sendrom ve trombotik trombositopenik purpura dahil) riskini artırabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Takrolimus tedavisi hiperkalemi ile ilişkili olabileceğinden veya daha önceden var olan hiperkalemiyi şiddetlendirebileceğinden, fazla miktarda potasyum alımı veya potasyum tutucu diüretiklerden (örn. amilorid, triamteren veya spironolakton) kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4). Takrolimus, trimetoprim ve kotrimoksazol (trimetoprim/sülfametoksazol) gibi serum potasyumunu artıran diğer ajanlarla birlikte uygulandığında, trimetoprimin amilorid gibi potasyum tutucu bir diüretik olarak etki gösterdiği bilindiğinden dikkatli olunmalıdır. Serum potasyumunun yakından izlenmesi önerilir.

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/aditif nefrotoksik etkiler oluşabilir. Bu nedenle siklosporin ve takrolimusun kombine uygulanması önerilmez ve daha önceden siklosporin kullanmış hastalara takrolimus verilirken dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Takrolimusun fenitoinin kan seviyelerini artırdığı gösterilmiştir.

Takrolimus, artan hormon maruziyetine bağlı olarak steroid yapıdaki kontraseptiflerin klerensini azaltabileceğinden, 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.

Mikofenolik asit

Mikofenolik asidin enterohepatik resirkülasyonunu engelleyen siklosporinden, bu etkinin olmadığı takrolimus kombinasyon tedavisine geçiş yapılırken, mikofenolik asit maruziyeti değişebileceğinden dikkatli olunmalıdır. Mikofenolik asidin enterohepatik siklusuna müdahale eden ilaçlar mikofenolik asidin plazma seviyesini ve etkililiğini azaltma potansiyeline sahiptir. Mikofenolik asidin terapötik ilaç izlemesi, siklosporinden takrolimusa ya da tam tersi duruma geçerken uygun olabilir.

İmmünosupresanlar aşılama cevabını etkileyebilir ve takrolimus tedavisi sırasında yapılan aşılama daha az etkili olabilir. Canlı zayıflatılmış aşıların kullanımından sakınılmalıdır (*Bkz. Bölüm 4.4*).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Takrolimusun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (*Bkz. Bölüm 5.3*). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Kadınlardan elde edilen veriler takrolimusun plasentayı geçtiğini göstermektedir. Yenidoğanda hiperkalemi riski vardır (örneğin, yenidoğanlarda %7,2, yani 111'de 8 oranında görülür) ve bu risk kendiliğinden normale dönme eğilimindedir. Daha güvenli bir alternatif olmadığında ve beklenen fayda fetus üzerindeki potansiyel riski haklı çıkardığında, takrolimus tedavisi gebe kadınlarda düşünülebilir. *In utero* maruziyet durumunda, takrolimusun olası yan etkilerine (özellikle böbrekler üzerindeki etkileri) karşı yenidoğanın izlenmesi tavsiye edilmektedir.

Girişimsel olmayan bir ruhsatlandırma sonrası güvenlik çalışmasının sonuçları [EUPAS37025]

Ruhsatlandırma sonrası bir güvenlik çalışmasında, Transplant Gebelik Kayıt Uluslararası (TPRI) kapsamındaki 2.905 gebelik analiz edilmiş ve takrolimus ile tedavi edilen kadınlarda (247 böbrek ve 136 karaciğer nakli hastası dahil olmak üzere 383'ü prospektif olarak raporlanmış) ve diğer immünosupresan kullanan kadınlarda sonuçlar değerlendirilmiştir. Sınırlı verilere (1. trimesterde takrolimus maruziyeti olan 289 prospektif olarak raporlanmış gebelik) dayanarak, çalışma sonuçları majör malformasyon riskinde artışa işaret etmemiştir. Takrolimus ile tedavi edilen kadınlarda, alternatif immünosupresan kullanan kadınlara kıyasla daha yüksek oranda kendiliğinden düşük gözlenmiştir. Böbrek nakli hastaları arasında, takrolimus ile tedavi edilen kadınlarda preeklampsi prevalansı da daha yüksek bulunmuştur. Ancak, genel olarak, bu sonuçların riski hakkında bir sonuca varmak için yeterli kanıt bulunmamaktadır. Takrolimus maruziyeti bulunan böbrek ve karaciğer nakli hastalarında canlı doğumların %45-55'i erken

doğmuş ve %75-85'i gebelik yaşına göre normal doğum ağırlığına sahip olmuştur. Diğer immünoşüpresan ilaçlar için de benzer sonuçlar gözlenmiş olsa da, sınırlı kanıtlar bu sonuçlara ulaşmayı engellemiştir.

Sıçan ve tavşanlarda, takrolimus maternal toksisite gözlenen dozlarda embriyofetal toksisiteye sebep olmuştur (*Bkz. Bölüm 5.3*).

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. Bölüm 5.3*).

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

Her bir sıklık grubu içinde, istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur. Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi tanımlanmıştır: 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, BK virüsünün eşlik ettiği nefropati vakaları, CMV enfeksiyonu ve aynı zamanda JC virüsünün (John Cunningham virüs) eşlik ettiği progresif multifokal lökoensefalopati (PML) vakaları bildirilmiştir.

İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanamayan neoplazmalar (kistler ve polipler dahil)

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, cilt malignitelerinin ve Kopasi sarkomu 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, trombotik mikroanjyopati
Seyrek:	Trombotik trombositopenik purpura, hipoprotrombinemi
Bilinmiyor:	Saf kırmızı hücre aplazisi, agranülositoz, hemolitik anemi, febril nötropeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Endokrin hastalıklar

Seyrek:	Hirsutizm
---------	-----------

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın:	Diabetes mellitus, hiperglisemik durumlar, hiperkalemi
Yaygın:	Metabolik asidozlar, diğer elektrolit anormallikleri, hiponatremi, fazla sıvı yüklenmesi, hiperürisemi, hipomagnezemi, hipokalemi, hipokalsemi, iştah azalması, hiperkolesterolemi, hiperlipidemi, hipertrigliseridemi, hipofosfatemi
Yaygın olmayan:	Dehidrasyon, hipoglisemi, hipoproteinemi, hiperfosfatemi

Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın:	Uykusuzluk
Yaygın:	Konfüzyon ve dezoryantasyon, 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, nöbetler, 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
Bilinmiyor:	Posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES)

Göz hastalıkları

Yaygın:	Göz bozuklukları, bulanık görme, fotofobi
Yaygın olmayan:	Katarakt
Seyrek:	Körlük
Bilinmiyor:	Optik nöropati

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın:	Tinnitus
Yaygın olmayan:	Hipoakuzi
Seyrek:	Sinir-duyusal sağırılık
Çok seyrek:	Duyma bozukluğu

Kardiyak hastalıklar

Yaygın:	İskemik koroner arter bozuklukları, taşikardi
Yaygın olmayan:	Kalp yetmezlikleri, ventriküler aritmi ve kardiyak arrest, supraventriküler aritmi, kardiyomiyopatiler, ventriküler hipertrofi, palpasyonlar
Seyrek:	Perikardiyal efüzyon
Çok seyrek:	<i>Torsades de pointes</i>

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın:	Hipertansiyon
Yaygın:	Tromboembolik ve iskemik olaylar, vasküler hipotansif bozukluklar, hemoraji, periferik vasküler bozukluklar
Yaygın olmayan:	Derin venöz trombozu, 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 distres 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, aşırı gaz oluşumu, şişkinlik ve distansiyon, sulu dışkılama
Yaygın olmayan:	Akut ve kronik pankreatit, paralitik ileus, gastroözofajeal reflü, gastrik boşaltım bozukluğu
Seyrek:	Pankreatik psödokist, subileus

Hepatobiliyer hastalıklar

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, prurit, 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 spazmları, uzuvlarda ağrı
Yaygın olmayan:	Eklem bozuklukları
Seyrek:	Hareketlilikte azalma

Böbrek ve idrar yolu 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

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

Seyrek: Düşme, ülser, göğüste sıkışma hissi, susuzluk

Çok seyrek: Yağ dokusunda artış

Araştırmalar:

Çok yaygın: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik

Yaygın: Kan alkalik fosfataz artışı, kilo artışı

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

Çok seyrek: Ekokardiyogram anormallığı, elektrokardiyogramda QT uzaması

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Yaygın: Primer greft 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).

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Uzuvlarda ağrı, Kalsinörin İnhibitörü ile İndüklenen Ağrı Sendromu'nun (CIPS) bir parçası olarak, yayınlanmış bir dizi vaka raporunda tanımlanmıştır. Tipik olarak, alt uzuvlarda bilateral ve simetrik, şiddetli, artan bir ağrı olarak ortaya çıkar ve supra-terapötik takrolimus seviyeleri ile ilişkili olabilir. Bu sendrom, takrolimus dozunun azaltılmasına yanıt verebilir. Bazı vakalarda, alternatif bir immunsupresana geçiş gerekli olmuştur.

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; eposta: 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. 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 moleköl ağırlığına bağı olarak suda çözünürlüğünün az olması ve plazma proteinleri ile eritrositlere yüksek oranda bağlanması nedeniyle, takrolimusun diyalizle uzaklaştırılamayacağı 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: İmmünoşupresanlar, kalsinörin inhibitörleri
ATC kodu: L04AD02

Etki mekanizması

Moleköl düzeyde, takrolimusun etkilerinin, intraselüler birikiminden sorumlu bir bileşik olan, sitozolik proteine (FKBP-12) bağlandığı düşünölmektedir. Takrolimus-FKBP-12 kompleksinin, spesifik ve kompetitif olarak kalsinörine bağlanması ve inhibe etmesi, T-lenfosit sinyal transdüksiyon yollarında kalsiyuma bağı bir inhibisyon oluşturur. Böylece sitokin gen setinin genlerinin transkripsiyonu engellenir.

Takrolimus, *in vitro* ve *in vivo* deneylerde etkililiğı kanıtlanmış çok kuvvetli bir immünoşupresif maddedir.

Takrolimus özellikle organ reddinden sorumlu olan sitotoksik lenfositlerin oluşumunu inhibe eder. T lenfosit aktivasyonunu ve T-yardımcı hücrelerine bağımlı B hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder. Bunların yanı sıra, interlökin-2, 3 ve gama-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 (Takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsöl) ve takrolimus hızlı salımlı kapsölün, kortikosteroidler ile kombinasyonunun etkililik ve güvenliliğı 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, takrolimus hızlı salımlı kapsöl grubunda (N=234) ise %29,3 olarak doğrulanmıştır. Tedavi farkı (ADVAGRAF – takrolimus hızlı salımlı kapsöl) %3,3'tür (%95 güven aralığı [-%5,7, %12,3]). 12 ay süresince hasta sağ kalım oranları ADVAGRAF için %89,2 ve takrolimus hızlı salımlı kapsöl için %90,8 olup; ADVAGRAF grubunda 25 hasta (14 kadın, 11 erkek) ve takrolimus hızlı salımlı kapsöl grubunda 24 hasta (5 kadın, 19 erkek) ölmüştür. 12 ay süresince organ sağ kalımı ADVAGRAF için %85,3 ve takrolimus hızlı salımlı kapsöl için %85,6'dır.

Böbrek nakli

ADVAGRAF (Takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsöl) ve takrolimus hızlı salımlı kapsölün, mikofenolat mofetil (MMF) ve kortikosteroidler ile kombinasyonunun etkililik ve güvenliliğı 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, takrolimus hızlı salımlı kapsöl grubunda (N=336) ise %14,9 olarak doğrulanmıştır. Tedavi farkı (ADVAGRAF – takrolimus hızlı salımlı kapsöl) %3,8'dir (%95 güven aralığı [-%2,1, %9,6]). 12 ay süresince hasta hayatta kalma oranları ADVAGRAF için %96,9 ve takrolimus hızlı salımlı kapsöl için %97,5 olup; ADVAGRAF grubunda 10 hasta (3

kadın, 7 erkek) ve takrolimus hızlı salımlı kapsül grubunda 8 hasta (3 kadın, 5 erkek) ölmüştür. 12 ay süresince organ sağkalım ADVAGRAF için %91,5 ve takrolimus hızlı salımlı kapsül için %92,8'dir.

Takrolimus hızlı salımlı kapsül, 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 etkililik başarısızlığı oranı (ölüm, organ kaybı, biyopsiyle kanıtlanmış akut rejeksiyon oranı veya izlemde kaybedilen) ADVAGRAF grubunda (N=214) %14, takrolimus hızlı salımlı kapsül grubunda (N=212) %15,1 ve siklosporin grubunda (N=212) %17'dir. Tedavi farkı siklosporine karşı ADVAGRAF için (ADVAGRAF – siklosporin)-%3 (%95,2 güven aralığı [-%9,9, %4,0]), siklosporine karşı takrolimus hızlı salımlı kapsül için (takrolimus hızlı salımlı kapsül– siklosporin)-%1,9 (%95,2 güven aralığı [- %8,9, %5,2]). 12 ay süresince hasta sağkalım oranları ADVAGRAF için %98,6, takrolimus hızlı salımlı kapsül için %95,7 ve siklosporin için %97,6 olup; ADVAGRAF grubunda 3 hasta (hepsi erkek), takrolimus hızlı salımlı kapsül 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, takrolimus hızlı salımlı kapsül için %92,9 ve siklosporin için %95,7'dir.

Primer organ nakillerinde günde iki kez kullanılan başka bir takrolimus olan takrolimus hızlı salımlı kapsül tedavisinin klinik etkililiği ve güvenliliği:

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

Akciğer nakli

Oral takrolimus hızlı salımlı kapsül 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, bronşiyolitits 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 bronşiyolitits 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

Takrolimus hızlı salımlı kapsülün 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 takrolimus hızlı salımlı kapsülün 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 sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonlarının erken tayini, kemik iliği takviyesi, interlökin-2 antagonisti daklizumabın 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. Hızlı salımlı takrolimus genel olarak hemen emilir. ADVAGRAF, C_{maks} 'a yaklaşık 2 saatte ulaşan uzatılmış bir oral emilim profili gösteren, takrolimusun uzatılmış salımlı formülüdür. Emilim değişkendir ve takrolimusun ortalama oral biyoyararlanımı (takrolimus hızlı salımlı kapsül 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 bir tahmin sağlar.

Dağılım:

İntravenöz infüzyondan sonra insanlarda takrolimus dağılımı bifazik olarak tanımlanabilmektedir.

Sistemik dolaşımda 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 L'dir.

Biyotransformasyon:

Takrolimus, primer olarak sitokrom P450-3A4 (CYP3A4) ve sitokrom P450-3A5 (CYP3A5) tarafından geniş çapta karaciğerde metabolize edilir. Ayrıca takrolimus bağırsak duvarında önemli oranda metabolize olmaktadır. Tanımlanan birkaç metabolit bulunmaktadır. Bu metabolitlerden sadece bir tanesinin takrolimusunkine benzer bir immünoşüpresif aktivitesinin olduğu *in vitro* olarak gösterilmiştir. Diğer metabolitlerin zayıf immünoşüpresif aktivitesi bulunmaktadır veya hiç bulunmamaktadır. Sistemik dolaşımda inaktif metabolitlerden sadece bir tanesi düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Bu nedenle, metabolitler takrolimusun farmakolojik aktivitesine katkıda bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

Takrolimus düşük klerensli bir maddedir. Sağlıklı gönüllülerde tam kan konsantrasyonlarından tahminle hesaplanan 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 güvenlik 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 tersinebilir kardiyotoksik etkiler gözlenmiştir.

0,1-1 mg/kg takrolimus ani infüzyon/bolus enjeksiyonu intravenöz uygulandığında, bazı hayvan türlerinde QTc'nin (düzeltilmiş QT) devam ettiği gözlemlenmiştir. Bu dozlarla elde edilen tepe kan konsantrasyonları, ADVAGRAF ile klinik transplantasyonda gözlenen ortalama tepe konsantrasyonların 6 katı kadar olan, 150 ng/mL'dir.

Sıçan ve tavşanlarda, takrolimus ciddi maternal toksisite gözlenen dozlarda embriyofetal toksisiteye sebep olmuştur. Sıçanlarda, doğum dahil dişi üreme fonksiyonları toksik dozda bozulmuştur ve yavrularda düşük ağırlık, düşük yaşama becerisi ve düşük 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 (inek sütü kaynaklı)

Magnezyum stearat

Kapsül kabuğu:

Titanyum dioksit (E171)

Sarı demir oksit (E172)

Kırmızı demir oksit (E172)

Sodyum lauril sülfat

Jelatin (Sığır kaynaklı)

Baskı mürekkebi (Opacode S-1-15083):

Şellak (Laccifer lacca)

Soya lesitin*

Simetikon

Kırmızı demir oksit (E172)

Hidroksipropil selüloz

*Kapsülü işaretlemek için kullanılan baskı mürekkebi eser miktarda soya lesitini içermektedir (kullanılan baskı mürekkebinin % 0,48'i).

6.2 Geçimsizlikler

Takrolimus PVC (polivinilklorid) ile geçimsizdir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

Alüminyum 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 ve 100 uzatılmış salımlı sert kapsüller
Tüm ambalaj boyutları pazarlanmayabilir.

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

Takrolimusun immünosupresif etkilerine dayanarak, hazırlama sırasında takrolimus ürünlerinde bulunan enjeksiyon veya toz formülasyonlarının solunmasından veya deri veya mukoza zarlarıyla doğrudan temasından kaçınılmalıdır. Böyle bir temas meydana gelirse, cildi yıkayınız ve etkilenen göz veya gözleri yıkayınız.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Astellas Pharma İlaç Ticaret ve Sanayi A.Ş.
Esentepe Mah. Bahar Sk.
Özdilek River Plaza Vyndham Grand Blok
No:13 İç Kapı No:39
34394 Şişli, İstanbul
Tel : 0212 440 08 00
Faks : 0212 438 36 71

8. RUHSAT NUMARASI

137/8

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.12.2013
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ