

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DAİLİPORT 3 mg uzatılmış salımlı sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Takrolimus 3 mg
(monohidrat halinde)

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat 322 mg
Soya lesitin Eser miktarda (kullanılan baskı mürekkebinin %0,99'u)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı sert kapsül

Gövdesi açık kahverengi, kapağı açık turuncu, üzerinde siyah renkte "3 mg" baskısı olan, beyaz-sarımsı toz veya komprimat (17,7-18,3 mm uzunluğunda) içeren sert jelatin kapsüller.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

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

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

Pozoloji

Aşağıda önerilen başlangıç dozları yalnızca bir kılavuz olarak görülmelidir. DAİLİPORT rutin olarak ameliyat sonrası dönemin başında diğer immünosüpresif ajanlarla birlikte kullanılabilir. Doz, seçilen immünosüpresan rejime bağlı olarak değişebilir. DAİLİPORT 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 takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsüller için takrolimus EAA0-24'ı eşdeğer dozlarda hızlı salım kapsüller 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. DAİLİPORT 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 DAİLİPORT 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:

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

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

Karaciğer transplantasyonunda reddin profilaksisi:

DAİLİPORT 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.

DAİLİPORT dozları, transplantasyon sonrası dönemde genellikle azaltılır. Bazı vakalarda, birlikte uygulanan immünosüpresif tedavinin sonlandırılması ile DAİLİPORT 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 DAİLİPORT'a geçiş:

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

Takrolimus çukur seviyeleri (C24) ile DAİLİPORT'un sistemik maruziyeti (EAA0-24) arasındaki ilişki takrolimus hızlı salımlı kapsülünküne benzemektedir. Takrolimus hızlı salımlı kapsülden DAİLİPORT'a geçilirken takrolimus çukur seviyeleri geçişten önce ve geçtikten sonraki iki hafta içerisinde ölçülmelidir. DAİLİPORT'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 DAİLİPORT 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 DAİLİPORT dozunun düşürülmesi gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.8).

Böbrek ve karaciğer transplantasyonundan sonra allograft reddinin tedavisi:

Diğer immünoşüpresanlardan günlük DAİLİPORT'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:

DAİLİPORT'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 DAİLİPORT 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 değerlendirmesine 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 DAİLİPORT 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 DAİLİPORT dozlaması sonrasındaki yaklaşık 24 saat içerisinde, bir sonraki DAİLİPORT 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 DAİLİPORT'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 DAİLİPORT 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:

DAİLİPORT'un 18 yaş altındaki çocuklardaki güvenlilik ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Bu konuda sınırlı bilgi bulunmaktadır fakat bir pozoloji önerisi yapılamaz.

Uygulama şekli:

DAİLİPORT takrolimusun günde bir kez kullanılan oral formülasyonudur. DAİLİPORT'un günlük oral dozunun günde bir kez sabahları alınması önerilmektedir. DAİLİPORT 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, DAİLİPORT 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

DAİLİPORT, 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 güvenlilik ve etkililik verisi bulunması sebebiyle, DAİLİPORT'un 18 yaş altındaki çocuklardaki kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Erişkin hastaların diğer immünoşüpresiflere dirençli allograft reddinin tedavisinde, DAİLİPORT 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 DAİLİPORT kullanımı tavsiye edilmemektedir, güvenliliği ve etkililiği konusunda yeterli bilgi yoktur.

Erişkin kalp nakli alıcılarında transplant reddinin profilaksisinde DAİLİPORT 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, immünoşüpresif 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 nefrotoksosite, nörotoksosite 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.

Bitkisel preparatlar

Takrolimusun kan konsantrasyonlarında ve klinik etkililiğinde azalma riski veya takrolimusun kan konsantrasyonlarında artma ve takrolimusun toksisite riski nedeniyle, DAİLİPORT alırken St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) içeren bitkisel preparatların

veya diğerk bitkisel preparatların kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Diğerk etkileşimler

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

Fazla miktarda potasyum alımından veya potasyum tutucu diüretiklerin kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

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

Aşılama

İmmünoşupresanlar 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 düşünölmelidir.

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 göröntülenmesi önerilmektedir.

Kardiyak bozukluklar

Takrolimus hızlı salımlı kapsöl ile tedavi edilen hastalarda seyrek olarak, kardiyomiyopati olarak bildirilen ventriköler hipertrofi veya septum hipertrofisi gözlenmiştir; bu olaylar DAİLİPORT ile de oluşabilir. Çoğu vaka geri dönuşlü 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 diğerk faktörlerin bu klinik durumların risklerini artırdığı gözlenmiştir. Buna bağlı olarak, önemli miktarlarda immünoşupresif tedavi alan yüksek riskli hastaların kardiyovasköler işlevlerinin transplantasyon öncesi ve sonrasında (başlangıçta 3 ayda sonra 9-12 ayda) ekokardiyografi veya EKG ile izlenmesi önerilmektedir. Bir bozukluk geliştide, uygulanan DAİLİPORT dozunun azaltılması veya ilacın kesilmesi ve alternatif immünoşupresif tedavilere geçilmesi düşünölmelidir. 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 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 bozukluklar ve tümörler

Takrolimus ile tedavi edilen hastalarda Epstein-Barr Virüsü (EBV) ile ilişkili lenfoproliferatif bozukluklar gelişebildiği 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) DAİLİPORT 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.

Diğer güçlü immünoşüpresif bileşiklerle olduğu gibi, sekonder kanser riski bilinmemektedir (*Bkz. Bölüm 4.8*).

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

Fırsatçı enfeksiyonlar dahil enfeksiyonlar

DAİLİPORT da dahil olmak üzere immünoşüpresanlar 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 immünoşüpresif 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 immünoşüpresana 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.

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, alıta 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

DAİLİPORT kapsüller laktoz içerir. Kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

DAİLİPORT kapsüllerin üzerindeki baskı boyası soya lesitin içermektedir. Yer fıstığı ve soyaya karşı aşırı duyarlı olan hastalarda, aşırı duyarlılık riski ve ciddiyeti, DAİLİPORT kullanımının yararı ile karşılaştırılarak değerlendirilmelidir.

Bu tıbbi ürün her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”. Dozu nedeniyle sodyuma bağlı herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

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 kaçınılmadığı zaman, böbrek fonksiyonu ve diğer yan etkiler izlenmelidir ve gerekirse takrolimus dozu ayarlanmalıdır.
Güçlü CYP3A4 inhibitörleri: antifungal ajanlar (örn. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol), makrolid antibiyotikler (örn. telitromisin, troleandomisin,	Takrolimus tam kan çukur konsantrasyonlarını artırabilir ve yakın izlem gerektiren ciddi advers reaksiyon (örn., nefrotoksisite, nörotoksisite, QT uzaması) riskini artırabilir [<i>Bkz. Bölüm 4.4</i>].	Birlikte kullanımından kaçınılması önerilir. Güçlü bir CYP3A4 inhibitörünün birlikte uygulanması kaçınılmazsa, güçlü CYP3A4 inhibitörünün başlatıldığı gün takrolimus dozunun atlanması düşünülmelidir. Takrolimus

<p>klaritromisin, josamisin), HIV proteaz inhibitörleri (örn., ritonavir, nelfinavir, sakonavir, 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.</p> <p>Makrolid antibiyotik eritromisin ile de güçlü etkileşimler gözlemlenmiştir.</p>	<p>Takrolimus dozunun hemen azaltılmasına rağmen, birlikte uygulamadan sonraki 1-3 gün içinde takrolimus seviyelerinde hızlı ve keskin artışlar meydana gelebilir.</p> <p>Genel takrolimus maruziyeti >5 kat artabilir. Ritonavir kombinasyonları birlikte uygulandığında takrolimus maruziyeti >50 kat artabilir.</p> <p>Neredeyse tüm hastalarda takrolimus dozunun azaltılması gerekebilir ve takrolimusun geçici olarak kesilmesi de gerekli olabilir.</p> <p>Takrolimus kan konsantrasyonları üzerindeki etki, birlikte uygulama tamamlandıktan sonra birkaç gün devam edebilir.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>
<p>Orta veya zayıf CYP3A4 inhibitörleri:</p> <p>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</p>	<p>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.</p>	<p>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.</p>

inhibitörleri nilotinib, krizotinib, imatinib ve <i>Schisandra sphenanthera</i> ekstraktı içeren (Çin) bitkisel ilaçları		
<i>İn 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.
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	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 artırılmalıdır [Bkz. Bölüm 4.2]. Graft fonksiyonu yakından izlenmelidir.

indükleyicileri: flukloksasilin		
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 artırılmalıdır [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.
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	Takrolimus tam kan çukur konsantrasyonları izlenmelidir ve sürekli etkililik ve güvenliliği sağlamak için gerekirse takrolimus dozu ayarlanmalıdır.

	potansiyeli, bu etkiye karşı koyabilir veya takrolimus kan düzeylerinin artmasına neden olabilir.	
--	---	--

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.

İmmünoşüpresanlar aşılama cevabını etkileyebilir ve takrolimus tedavisi sırasında yapılan aşılama daha az etkili olabilir. Canlı zayıflatılmış aşılardan 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.

İnsan verileri takrolimusun plasentadan geçebildiğini göstermektedir. Organ transplantı yapılan hastalardan elde edilen sınırlı veriler, diğer immünoşüpresanlara kıyasla takrolimus tedavisinde hamilelik süresince ve sonrasında artan yan etki riski olduğunu göstermemektedir. Fakat bazen kendiliğinden oluşan düşük vakaları bildirilmiştir. Bugüne kadar, herhangi bir başka epidemiyolojik veri bulunmamaktadır. Daha güvenli bir alternatif olmadığında ve elde edilecek yarar fetusa olan potansiyel riski karşıladığında takrolimus tedavisi gebe kadınlarda düşünülebilir. *In utero* maruziyet durumunda, takrolimusun olası yan etkilerine (özellikle böbrekler üzerindeki etkileri) karşı yenidoğanın izlenmesi tavsiye edilmektedir. Prematüre doğum (<37 hafta) (sıklığı 123 doğumda 66'sı; örneğin: %53,7; ancak veriler yenidoğanların büyük kısmının gebelik yaşı için normal doğum ağırlığına sahip olduğunu göstermiştir.) ve aynı zamanda yenidoğanda genellikle kendi kendine normale dönen hiperkalemi riski (sıklığı 111 yeni doğandan 8'i; örneğin: %7,2) bulunmaktadır.

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği / Fertilité

Takrolimusun erkek fertilitésini 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 (DAİLİPORT) araç ve makine kullanma üzerindeki etkileri üzerinde herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Alta yatan ciddi bir hastalığın varlığı ve başka ilaçların da kullanımı nedeniyle,

immünoşüpresif ilaç kullanımını 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.

DAİLİPORT'u 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

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

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

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

Seyrek: Trombotik trombositopenik purpura, hipoprotrombinemi, trombotik mikroanjyopati

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, hiperkolestrolemi, hiperlipidemi, hipertrigliseridemi,

hipofosfatemi

Yaygın olmayan: Dehidratasyon, 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 sağırlık

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: *Torsades de Pointes*

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hipertansiyon

Yaygın: Tromboembolik ve iskemik olaylar, vasküler hipotansif bozukluklar, hemoraji, periferik vasküler bozukluklar

Yaygın olmayan: Derin venöz tromboz, 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, peritonit, 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, üniner 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 alkalın fosfataz artışı, kilo artışı
Yaygın olmayan:	Amilaz artışı, EKG anormalliği, kalp atımı ve nabızda anormallik, vücut ağırlığında azalma, kanda laktat dehidrogenaz artışı
Çok seyrek:	Ekokardiyogram anormalliği, 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 İle 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 meslek 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 molekül ağırlığına bağlı olarak suda çözünürlüğünün az olması ve plazma proteinleri ile eritrositlere yüksek oranda bağlanması nedeniyle, takrolimusun diyalizle uzaklaştırılmayacağı söylenebilir. Yüksek plazma seviyesi bulunan izole hastalarda, hemofiltrasyon veya diyafiltrasyon, toksik konsantrasyonları azaltmada etkili olmuştur. Oral zehirlenme durumlarında, eğer ilaç alındıktan hemen sonra uygulanırsa, mide lavajı ve/veya absorbanların (aktif kömür gibi) kullanımı yararlı olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: İmmünoşüpresanlar, kalsinörin inhibitörleri
ATC kodu: L04AD02

Etki mekanizması

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

Takrolimus, *in vitro* ve *in vivo* deneylerde etkililiği kanıtlanmış çok kuvvetli bir immünosüpresif 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 γ -interferon gibi lenfokinlerin oluşumunu ve interlökin-2 reseptörünün ekspresyonunu da baskılar.

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

Karaciğer nakli

Takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül ve takrolimus hızlı salımlı kapsülün, kortikosteroidler ile kombinasyonunun etkililik ve güvenliliği 471 de novo karaciğer nakli yapılmış hastada karşılaştırılmıştır. Biyopsi ile kanıtlanmış akut rejeksiyon oranı, takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül grubunda (N=237) nakli takip eden ilk 24 hafta içinde akut organ reddi %32,6, takrolimus hızlı salımlı kapsül grubunda (N=234) ise %29,3 olarak doğrulanmıştır. Tedavi farkı (takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül – takrolimus hızlı salımlı kapsül) %3,3'tür (%95 güven aralığı [-%5,7, %12,3]). 12 ay süresince hasta sağ kalım oranları takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül için %89,2 ve takrolimus hızlı salımlı kapsül için %90,8 olup; takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül grubunda 25 hasta (14 kadın, 11 erkek) ve takrolimus hızlı salımlı kapsül grubunda 24 hasta (5 kadın, 19 erkek) ölmüştür. 12 ay süresince organ sağ kalımı takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül için %85,3 ve takrolimus hızlı salımlı kapsül için %85,6'dır.

Böbrek nakli

Takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül ve takrolimus hızlı salımlı kapsülün, mikofenolat mofetil (MMF) ve kortikosteroidler ile kombinasyonunun etkililik ve güvenliliği 667 de novo böbrek nakli yapılmış hastada karşılaştırılmıştır. Biyopsiyle kanıtlanmış akut rejeksiyon oranı, takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül grubunda (N=331) nakli takip eden ilk 24 hafta içinde akut organ reddi %18,6, takrolimus hızlı salımlı kapsül grubunda (N=336) ise %14,9 olarak doğrulanmıştır. Tedavi farkı (takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül– takrolimus hızlı salımlı kapsül) % 3,8'dir (%95 güven aralığı [-%2,1, %9,6]). 12 ay süresince hasta hayatta kalma oranları takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül için %96,9 ve takrolimus hızlı salımlı kapsül için %97,5 olup; takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül 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 takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül için %91,5 ve takrolimus hızlı salımlı kapsül için %92,8'dir.

Takrolimus hızlı salımlı kapsül, siklosporin ve takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsülün basiliksımab antikör 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 izlemeye kaybedilen) takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül grubunda (N=214) %14, takrolimus hızlı salımlı kapsül grubunda (N=212) %15,1 ve siklosporin grubunda (N=212) %17'dir. Tedavi farkı siklosporine karşı takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül için (takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül– siklosporin) -%3 (% 95,2 güven aralığı [-% 9,9, % 4]), 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 takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül için %98,6, takrolimus hızlı salımlı kapsül için %95,7 ve siklosporin için %97,6 olup; takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül 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 takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül 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, bronşiyolitis 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 bronşiyolitis 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. DAİLİPORT, Cmaks'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). DAİLİPORT'un oral biyoyararlanımı yemeklerden sonra alındığında azalmıştır. DAİLİPORT'un emilim hızı ve derecesi yemekle birlikte alındığında azalmıştır.

Safra akışı takrolimusun emilimini etkilememektedir ve bu nedenle DAİLİPORT 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:

Intravenöz 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 (CYP3A4) 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 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 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, DAİLİPORT 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 dozlarda 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:

Etilselüloz

Hipromelloz

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)

Magnezyum stearat

Kapsül kabuğu:

Parlak mavi FCF (E133)

Allura kırmızı AC (E129)

Titanyum dioksit (E171)

Gün batımı sarısı (E110)

Jelatin (sığır kaynaklı)

Baskı mürekkebi:

Şellak vernik

Allura kırmızı AC alüminyum lake (E129)

Parlak mavi FCF alüminyum lake (E133)

Gün batımı sarısı FCF alüminyum lake (E110)

Propilen glikol (E1520)

Lesitin (soya)

Simetikon

6.2 Geçimsizlikler

Takrolimus PVC (polivinilklorid) ile geçimsizdir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

Alüminyum poşeti açıldıktan sonra, 20±5°C’de 12 ay saklanabilir.

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

Bir desikant (silika jel) ile birlikte alüminyum torbaya (kese) sarılan PVC/PVDC alüminyum blisterde ambalajlanır.

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

Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Suryapı & Akel İş Merkezi

Rüzgarlıbahçe Mah. Şehit Sinan Eroğlu Cad. No: 6

34805 Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2022/641

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:09.11.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ