

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROGRAF™ 5 mg/mL İ.V. infüzyonluk konsantre çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Takrolimus 5 mg

Yardımcı madde(ler):

Polioksietilen hidrojenize hint yağı (HCO - 60) 200 mg

Dehidrate alkol 638 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Konsantre çözelti içeren ampul
Rensiz berrak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

PROGRAF İnfüzyon Çözeltisi sadece intravenöz infüzyon yoluyla kullanılır.

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

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

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

Pozoloji:

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

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

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

Uygulama sıklığı ve süresi:

Hastanın bireysel durumu elverdiğinde intravenöz tedaviden oral tedaviye geçilmelidir. İntravenöz tedavi yedi günden daha uzun süre uygulanmamalıdır.

Uygulama şekli:

Konsantre çözelti ancak uygun bir çözücü ile seyreltildikten sonra intravenöz infüzyon olarak uygulanmalıdır.

Bu şekilde oluşturulan infüzyon çözeltinin konsantrasyonu 0,004-0,1 mg/ml aralığında olmalıdır. 24 saatlik süre boyunca infüzyonun toplam hacmi 20-500 ml aralığında olmalıdır.

Seyreltilmiş çözelti bolus olarak uygulanmamalıdır (Bkz. Bölüm 6.6).

Doz tavsiyeleri - Karaciğer transplantasyonu:

Transplant rejeksiyonunun profilaksisi - erişkinler:

Oral PROGRAF tedavisine, gündeiki bölünmüş doz şeklinde (örn sabah ve akşam) 0,1-0,2 mg/kg/dozunda başlanmalıdır. Uygulama, cerrahi müdahale uygulandıktan sonraki yaklaşık 12 saat içerisinde başlamalıdır.

Hastanın klinik durumu nedeniyle doz oral yoldan alınamazsa, 0,01-0,05 mg/kg/gün'lük doz ile 24 saatlik sürekli infüzyon şeklinde intravenöz tedaviye başlanmalıdır.

Transplant rejeksiyonunun profilaksisi - çocuklar:

0,3 mg/kg/gün'lük oral başlangıç dozu, iki bölünmüş doz şeklinde (örn sabah ve akşam) uygulanmalıdır. Eğer hastanın klinik durumu dozun oral yoldan alınmasını engelliyorsa, 0,05 mg/kg/gün'lük başlangıç intravenöz doz 24 saatlik sürekli infüzyon şeklinde uygulanmalıdır.

Erişkinlerde ve çocuklarda transplant sonrası dönemde doz ayarlaması:

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

Rejeksiyon tedavisi – erişkinler ve çocuklar:

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

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

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

Doz tavsiyeleri - Böbrek transplantasyonu:

Transplant rejeksiyonunun profilaksisi - erişkinler:

Oral PROGRAF tedavisine, günde iki bölünmüş doz şeklinde (örn sabah ve akşam) 0,2-0,3 mg/kg dozunda başlanmalıdır. Uygulama, cerrahi müdahale uygulandıktan sonraki yaklaşık 24 saat içerisinde başlamalıdır. Hastanın klinik durumu nedeniyle doz oral yoldan alınamazsa, 0,05-0,1 mg/kg/gün'lük doz ile, 24 saatlik sürekli infüzyon şeklinde intravenöz tedaviye başlanmalıdır.

Transplant rejeksiyonunun profilaksisi - çocuklar:

0,3 mg/kg/gün'lük oral başlangıç dozu, iki bölünmüş doz şeklinde (örn sabah ve akşam) uygulanmalıdır. Eğer hastanın klinik durumu dozun oral yoldan alınmasını engelliyorsa, 0,075-0,1 mg/kg/gün'lük intravenöz başlangıç dozu 24 saatlik sürekli infüzyon şeklinde uygulanmalıdır.

Erişkinlerde ve çocuklarda transplant sonrası dönemde doz ayarlaması:

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

Rejeksiyon tedavisi – erişkinler ve çocuklar:

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

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

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

Doz tavsiyeleri - Kalp transplantasyonu:

Transplant rejeksiyonunun profilaksisi - erişkinler:

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

Antikor indüksiyonunu takiben, oral PROGRAF tedavisine, günde iki bölünmüş doz şeklinde (örn sabah ve akşam) 0,075 mg/kg dozunda başlanmalıdır. Uygulamaya, cerrahi müdahale uygulandıktan sonraki beş gün içerisinde hastanın klinik durumunun stabilleşmesini takiben mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. Hastanın klinik durumu nedeniyle doz oral yoldan

uygulanmazsa, 0,01-0,02 mg/kg/gün'lük doz ile 24 saatlik sürekli infüzyon şeklinde intravenöz tedaviye başlanmalıdır.

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

Transplant rejeksiyonunun profilaksisi - çocuklar:

PROGRAF, pediatrik kalp transplantasyonunda, antikor indüksiyonu ile birlikte veya antikor indüksiyonu olmadan kullanılmaktadır. Antikor indüksiyonu olmayan hastalarda, eğer PROGRAF tedavisi intravenöz olarak başlatılacaksa önerilen başlangıç dozu, takrolimusun tam kan konsantrasyonlarının 15-25 ng/ml olmasını hedefleyen 24 saatlik sürekli infüzyon şeklinde 0,03-0,05 mg/kg/gün'dür. Hastalar klinik açıdan uygun olur olmaz mümkün olan en kısa sürede oral tedaviye geçmelidir. Oral tedavinin ilk dozu, intravenöz tedavi sonlandırıldıktan sonraki 8-12 saat içerisinde başlayacak şekilde günlük 0,3 mg/kg olmalıdır.

Antikor indüksiyonunu takiben, PROGRAF tedavisi oral olarak başlatılıyorsa, önerilen başlangıç dozu iki bölünmüş doz şeklinde (örn sabah ve akşam) günde 0,1-0,3 mg/kg'dır.

Erişkinlerde ve çocuklarda transplant sonrası dönemde doz ayarlaması:

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

Rejeksiyon tedavisi – erişkinler ve çocuklar:

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

Tedavisi PROGRAF ile değiştirilen erişkin hastalarda, oral başlangıç dozu iki bölünmüş doz şeklinde (örn sabah ve akşam) günde 0,15 mg/kg olarak uygulanmalıdır.

Tedavisi PROGRAF ile değiştirilen pediatrik hastalarda, oral başlangıç dozu iki bölünmüş doz şeklinde (örn sabah ve akşam) günde 0,2-0,3 mg/kg olarak uygulanmalıdır.

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

Hedef tam kan konsantrasyonu önerileri:

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

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

Transplantasyon sonrası dönemde takrolimusun tam kan çukur seviyeleri izlenmelidir. Doz oral yoldan alındığında, tam kan çukur seviyelerinin ölçümü son uygulamadan 12 saat sonra (bir sonraki dozdan hemen önce) gerçekleştirilmelidir. Kan seviyelerinin ölçüm sıklığı, klinik gereksinimlerine göre düzenlenmelidir. PROGRAF düşük klirensli bir tıbbi ürün olduğundan, kan seviyelerindeki değişiklikler belirginleşmeden önce doz rejiminin ayarlanması birkaç gün sürebilir. Tam kan çukur seviyeleri, transplantasyon sonrası erken dönemde yaklaşık haftada iki kez ve sonrasındaki idame tedavisi sırasında periyodik olarak izlenmelidir. Doz ayarı ve immünoşüpresif rejimdeki değişiklikleri takiben veya takrolimusun tam kan konsantrasyonlarını değiştirebilecek maddelerin beraber kullanımını takiben, takrolimusun tam kan çukur seviyeleri gözlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlamasının gerekli olduğunu gösteren bir veri bulunmamaktadır.

Diğer:

Siklosporin tedavisinden takrolimus tedavisine geçilmesi:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

PROGRAF, takrolimusa, diğerk makrolid immünosüpresiflere ya da bileşiminde bulunan diğerk maddelere, özellikle polioksietilen hidrojene hint yağı veya benzer yapıdaki bileşiklere, aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 6.1).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Takrolimus hızlı veya uzatılmış salımlı formülasyonlarının dikkatsiz, kasıtlı olmadan veya denetimsiz olarak birbiriyle değıştirilmesi emniyetli değıldir. Bu durum, organ reddine yol açabilir veya takrolimusa sistemik maruziyette klinik farklılıklara bağılı 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 değışiklikler 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 değıştirildiğinde, terapötik ilaç izlemi mutlaka gerçekleştirilmeli ve sistemik takrolimus maruziyetinin sürdürüldüğünden emin olmak amacıyla doz ayarlamaları yapılmalıdır.

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

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

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 değılirse, 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

Etkileşim riskine bağlı olarak takrolimusun kan konsantrasyonlarında ve klinik etkililiğinde azalmaya veya takrolimusun kan konsantrasyonlarında ve toksisitesinde yükselmeye yol açabileceği için PROGRAF alırken St. John's wort (*Hypericum perforatum*) içeren bitkisel preparatlar veya diğer bitkisel preparatların kullanımından kaçınılmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.5).

Diğer etkileşimler

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

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

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

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 eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Birlikte uygulamadan kaçınılmadığı

durumlarda, takrolimusun çukur kan düzeyi ve böbrek fonksiyonu yakından izlenmeli ve nefrotoksisite meydana gelirse dozun azaltılması düşünölmelidir.

Aşılama

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

Gastrointestinal bozukluklar

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

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

Kardiyak bozukluklar

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

Lenfoproliferatif bozukluklar ve maligniteler

PROGRAF ile tedavi edilen hastalarda, Epstein-Barr Virüsü (EBV) ile ilişkili lenfoproliferatif bozukluklar gelişebildiği bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). PROGRAF tedavisine geçilen hastalarda beraberinde anti-lenfosit tedavi uygulanmamalıdır. Çok küçük (2 yaşın altındaki) EBV-VCA sero-negatif çocuklarda lenfoproliferatif bozukluk gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle bu hasta grubunda PROGRAF tedavisine başlamadan önce, EBV-VCA serolojisi doğrulanmalıdır. Tedavi sırasında, EBV-PCR ile dikkatli izleme önerilmektedir. Kanda pozitif EBV-PCR varlığı aylarca devam edebilir ve kendi başına lenfoproliferatif hastalık veya lenfomaya işaret etmez.

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

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

Posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES)

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

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.

Fırsatçı enfeksiyonlar dahil enfeksiyonlar

PROGRAF dahil, immünosüpresanlarla tedavi edilen hastalar, CMV enfeksiyonu, BK virüsü (*Polyomaviridae* ailesinden bir insan polioma virüsüdür) ile ilişkili nefropati ve JC virüsü (John Cunningham virüsü) ile ilişkili progresif multifokal lökoensefalopati (PML) gibi fırsatçı enfeksiyonlar (bakteriyel, fungal, viral ve protozoal) dahil enfeksiyonlar için artan risk altındadır. Hastalar ayrıca viral hepatit ile enfeksiyon için artan risk altındadır (örneğin, hepatit B ve C reaktivasyonu ve *de novo* enfeksiyonunun yanı sıra kronik olabilen hepatit E). Bu enfeksiyonlar çoğunlukla, yüksek toplam immünosüpresif yüke bağlıdır ve kötüleşen hepatik ve renal fonksiyonu veya nörolojik semptomları bulunan immünosüprese hastalarda hekimlerin diferansiyel tanıyı göz önünde bulundurması gereken graft reddi dahil olmak üzere ciddi veya ölümcül durumlara neden olabilmektedir.

Önlem ve müdahale uygun klinik kılavuzlar doğrultusunda yapılmalıdır.

Saf kırmızı kan hücresi aplazisi

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

Yardımcı maddeler

PROGRAF 5 mg/ml infüzyon çözeltisi, anafilaktik reaksiyonlara neden olduğu bildirilmiş polioksietilen hidrojene hint yağı içermektedir. Bu nedenle, daha önceden polioksietilen hint yağı türevi içeren infüzyon veya intravenöz ilaç kullanan hastalarda ve alerjik yatkınlığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Anafilaksi riski, PROGRAF'ın yavaş infüzyonu veya infüzyon öncesi antihistaminik kullanımı ile azaltılabilir. Olası anafilaktik reaksiyon için hastalar, infüzyonun ilk 30 dakikası boyunca yakından izlenmelidir.

Bu tıbbi üründe hacmin %81'i kadar etanol (alkol) vardır; örneğin, her dozda 638 mg'a kadar, her dozda 16 mL biraya eşdeğer, her dozda 7 mL şaraba eşdeğer gibi. Bu ilaçtaki az miktarda alkolün farkedilebilir bir etkisi olmayacaktır.

PROGRAF infüzyon çözeltisi, sadece intravenöz infüzyon yolu ile kullanılır. Yanlışıklıkla arteriyel veya perivazal olarak uygulanırsa, yeniden seyreltilmiş PROGRAF konsantré çözeltisi enjeksiyon bölgesinde iritasyon yapabilir

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Metabolik etkileşimler:

Sistemik olarak takrolimus, karaciğerde CYP3A4 izoenzimi tarafından metabolize edilir. Ayrıca bağırsak duvarında, CYP3A4 tarafından gerçekleştirilen gastrointestinal metabolizmasına dair kanıtlar da bulunmaktadır. CYP3A4'ü inhibe ettiği veya indüklediği bilinen tıbbi ürünler veya bitkisel ilaçlar, 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.

CYP3A metabolizmasını değiştirme potansiyeli bulunan maddeler ile birlikte alındığında bir organ nakli uzmanının gözetimi altında takrolimus kan seviyeleri ile, graft fonksiyonun, QT uzamasının (EKG ile), nörotoksisite dahil renal fonksiyon ve diğer yan etkilerin yakından izlenmesi ve istenen takrolimus maruziyetini sağlamak amacıyla takrolimus dozunun uygun şekilde ayarlanması ya da kesilmesi şiddetle önerilmektedir (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. [Bkz. Bölüm 4.4].	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. [Bkz. Bölüm 4.4].

İlaç/Madde Sınıfı veya Adı	İlaç etkileşim etkisi	Birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
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 fonksiyonunu 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, klaritromisin, josamisin), HIV proteaz inhibitörleri (örn., ritonavir, nelfinavir, sakinavir, HCV proteaz inhibitörleri (örn., dasabuvir ile birlikte veya dasabuvir olmadan kullanıldığında telaprevir, boceprevir 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 tam 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>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.

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 [<i>Bkz. Bölüm 4.4</i>]. 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 [<i>Bkz. Bölüm 4.4</i>].	Takrolimus tam kan çukur konsantrasyonları izlenmelidir ve gerekirse takrolimus dozu artırılmalıdır [<i>Bkz. Bölüm 4.2</i>]. Graft fonksiyonu yakından izlenmelidir.
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 dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Takrolimus tam kan çukur konsantrasyonlarını izleyiniz ve gerekirse takrolimus dozunu ayarlayınız [<i>Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4</i>].

İlaç/Madde Sınıfı veya Adı	İlaç etkileşim etkisi	Birlikte uygulamaya ilişkin öneriler
Plazma proteinleri için yüksek afiniteye sahip olduğu bilinen ürünler, örneğin: NSAİİ'ler, oral antikoagülanlar, oral antidiyabetikler	Takrolimus yüksek oranda 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 dozunu 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 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.

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 birlikte takrolimusun kullanımı, bu gibi ürünlerin metabolizmasını etkileyebilmektedir.

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

Takrolimusun fenitoinin kan seviyelerini artırdığı gösterilmiştir.

Takrolimus, steroid bazlı kontraseptiflerin klirensini azaltabileceğinden hormon maruziyetinin artmasına neden olur. Kontraseptif önlemler üzerinde karar verirken özel dikkat gösterilmelidir.

Statinler ile takrolimus arasındaki etkileşimlere dair sınırlı bilgi bulunmaktadır. Mevcut veriler, takrolimus ile birlikte kullanıldığında statin farmakokinetiklerinin büyük oranda değişmediğini öne sürmektedir.

Hayvan verileri, takrolimusun potansiyel olarak pentobarbital ve fenazonun klirensini azaltabildiğini 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 attenüe aşılardan kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

İnsan verileri takrolimusun plasentadan geçebildiğini göstermektedir. Organ transplant alıcılardan elde edilen sınırlı veriler, diğer immünoşüpresif tıbbi ürünlere kıyasla takrolimus tedavisinde hamilelik süresince ve sonrasında artan yan etki riski olduğuna dair bir bulgu göstermemektedir. Bugüne kadar, herhangi bir başka epidemiyolojik veri bulunmamaktadır. Ancak, spontan düşük olayları bildirilmiştir. Tedaviye ihtiyaç duyulması nedeniyle, daha güvenli bir alternatif olmadığı ve elde edilecek yarar fetusa olan potansiyel riskten fazla olduğundan takrolimus kullanımı gebe kadınlarda düşünülebilir. *In utero* maruziyet durumunda, takrolimusun olası yan etkilerine (özellikle böbrekler üzerindeki etkileri) karşı yenidoğanın izlenmesi tavsiye edilmektedir. Prematüre doğum (< 37 hafta) ve aynı zamanda yenidoğanda genellikle kendi kendine normale dönen hiperkalemi riski bulunmaktadır.

Sıçan ve tavşanlarda takrolimus, maternal toksisite gözlenen dozlarda embriyofetal toksisiteye neden olmuştur (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlar üzerindeki potansiyel risk bilinmemektedir.

PROGRAF gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

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

Aşağıda bildirilen yan etkilerin çoğu geri dönüşlüdür ve/veya dozun azaltılması ile azalır. Oral kullanım sırasında gözlenen yan etkilerin sıklığı İV kullanım sırasında gözlenen yan etkilerden daha az gibi gözükmektedir. Yan etkiler gözlenme sıklıklarına göre şu şekildedir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Diğer kuvvetli immünoşüpresif ajanlar için de bilindiği gibi, takrolimus kullanan hastalar sıklıkla enfeksiyon riski altındadır (viral, bakteriyel, fungal ve protozoal). Önceden var olan enfeksiyonlar alevlenebilir. Hem yaygın hem de lokalize enfeksiyonlar oluşabilir.

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

İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanamayan neoplazmalar

İmmünoşüpresif tedavi alan hastalarda, malignite gelişimi riski artmaktadır. Takrolimus

tedavisine bağılı olarak, EBV ile ilişkili lenfoproliferatif bozuklukların da bulunduğı kötü huylu ve iyi huylu neoplazmların ve cilt malignitelerinin gözlemlendiğı bildirilmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi, lökopeni, trombositopeni, lökositoz, kırmızı kan hücre analizlerinde anormallik
Yaygın olmayan: Koagülopati, koagülasyon ve kanama analizlerinde anormallik, pansitopeni, nötropeni
Seyrek: Trombotik trombositopenik purpura, hipoprotrombinemi, trombotik mikroanjyopati
Bilinmiyor: Saf kırmızı kan hücre aplazisi, agranülositoz, hemolitik anemi, febril nötropeni

Bağıışıklık 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: Hiperglisemik durumlar, diabetes mellitus, hiperkalemi
Yaygın: Hipomagnezemi, hipofosfatemi, hipokalemi, hipokalsemi, hiponatremi, fazla sıvı yüklenmesi, hiperürisemi, iştah azalması, metabolik asidozlar, hiperlipidemi, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, diğerelektrolit anormallikleri
Yaygın olmayan: Dehidrasyon, hipoproteinemi, hiperfosfatemi, hipoglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

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

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Tremor, baş ağrısı
Yaygın: Nöbetler, bilinç bozukluğu, parestezi ve disestezi, periferal nöropati, sersemlik, yazma bozukluğu, sinir sistemi bozuklukları
Yaygın olmayan: Koma, merkezi sinir sistemi hemorajisi ve serebrovasküler olaylar, paralizi ve parezi, ensefalopati, konuşma ve dil bozuklukları, amnezi
Seyrek: Hipertoni
Çok seyrek: Miyasteni
Bilinmiyor: Posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES)

Göz hastalıkları

Yaygın: Bulanık görme, fotofobi, göz bozuklukları
Yaygın olmayan: Katarakt
Seyrek: Körlük
Bilinmiyor: Optik nöropati

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Tinnitus

Yaygın olmayan: Hipoakuzi
Seyrek: Nörosensörel sağırlık
Çok seyrek: Duyma bozukluğu

Kardiyak hastalıklar

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

Vasküler hastalıklar

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

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

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

Gastrointestinal hastalıklar

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

Hepato-bilier hastalıklar

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji, kas krampları, ekstremitelerde ağrı, sırt ağrısı
Yaygın olmayan: Eklem bozuklukları
Seyrek: Hareket azalması

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

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

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

- Yaygın olmayan: Dismenore ve uterus kanaması

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

- Yaygın: Astenik durumlar, febril bozukluklar, ödem, ağrı ve huzursuzluk, vücut sıcaklığı algısında bozulma
Yaygın olmayan: Çoklu organ yetmezliği, grip benzeri hastalık, sıcaklık intoleransı, göğüste baskı hissi, gergin hissetme, anormal hissetme
Seyrek: Susuzluk, düşkünlük, göğüste gerginlik, ülser
Çok seyrek: Yağ dokusunda artış

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

- Yaygın: Primer greft disfonksiyonu

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

Araştırmalar

- Yaygın: Hepatik enzim ve fonksiyonunda anormallik, kan alkalın fosfataz artışı, vücut ağırlığı artışı
Yaygın olmayan: Amilaz artışı, EKG anormalliği, kalp atımı ve nabızda anormallik, vücut ağırlığında azalma, kanda laktat dehidrogenaz artışı
Çok seyrek: Ekokardiyogram anormalliği, elektrokardiyogramda QT uzaması

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Uzuvlarda ağrı, Kalsinörin İnhibitörü İle İndüklenen Ağrı Sendromu'nun (CIPS) bir parçası olarak, yayımlanmış 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 (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: İmmünesüpresanlar, Kalsinörin inhibitörleri
ATC kodu: L04AD02

Etki mekanizması

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

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

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

Diğer primer organ transplantasyonunda yayınlanmış veri sonuçları

PROGRAF, pankreas, akciğer ve intestinal transplantasyon ardından primer immünesüpresif tıbbi ürün olarak kabul edilmiş bir tedavi haline gelmiştir. Yayınlanmış prospektif çalışmalarda takrolimus, yaklaşık 175 hastada akciğer, 475 hastada pankreas ve 630 hastada intestinal transplantasyon sonrası primer immünesüpresan olarak araştırılmıştır. Yayınlanmış bu çalışmalarda, takrolimusun toplam güvenilirlik profili, takrolimusun karaciğer, böbrek ve kalp transplantasyonu ardından primer tedavi olarak kullanıldığı büyük çaplı çalışmalarda bildirilen güvenilirlik profile ile benzer bulunmuştur. Her bir endikasyondaki en geniş çalışmanın etkililik sonuçları aşağıda özetlenmiştir.

Akciğer transplantasyonu

Yakında yayınlanmış çok merkezli bir çalışmanın ara analizi takrolimus ya da siklosporin tedavisine 1:1 oranında randomize edilen 110 hastanın sonuçlarını tartışmıştır. Takrolimus 0,01-0,03 mg/kg/gün dozda sürekli infüzyon şeklinde başlanmış ve oral takrolimus 0,05-0,3 mg/kg/gün dozda uygulanmıştır. Takrolimus ile siklosporine göre transplantasyonun ilk yılında akut ret atağı insidansı (%11,5'e karşılık %22,6), kronik rejeksiyon insidansı ve bronşiolitis obliterans sendromu insidansı (%2,86'ya karşılık %8,57) daha düşük bulunmuştur. Bir yıllık sağkalım oranı takrolimus ile %80,8 ve siklosporin ile % 83 bulunmuştur (Treede ve ark. 3. ICI San Diego, ABD, 2004; Özet 22).

Diğer bir randomize çalışmada 66 takrolimus ve 67 siklosporin hastası dahil edilmiştir. Takrolimus 0,025 mg/kg/gün dozda sürekli intravenöz infüzyon olarak başlanmış ve daha sonra hedef kan vadi düzeyi 10-20 ng/ml olacak şekilde 0,15 mg/kg/gün oral dozda uygulanmıştır. Bir yıllık hasta sağkalımı takrolimus ile % 83 ve siklosporin ile % 71 olmuştur; 2 yıllık sağkalım oranları sırasıyla % 76 ve % 66 olmuştur. 100 hasta gününe göre akut ret atağı takrolimus grubunda (0,85 atak) siklosporin grubunda göre (1,09 atak) sayısal olarak daha düşük bulunmuştur. Takrolimus grubundaki hastaların %21,7'sinde ve siklosporin grubundaki hastaların %38'inde obliteratif bronşiolitis ortaya çıkmıştır (p=0,025). Tedavisi siklosporinden takrolimusa çevrilen hasta sayısı (n=13) takrolimustan siklosporine çevrilen hasta sayısından (n=2) anlamlı derecede fazla olmuştur (p=0,02) (Keenan ve ark. Ann Thoracic Surg 1995;60:580).

Ek olarak, iki merkezli çalışmada 26 hasta takrolimus ve 24 hasta siklosporin tedavisine randomize edilmiştir. Takrolimus 0,05 mg/kg/gün dozda sürekli intravenöz infüzyon olarak başlanmış ve daha sonra hedef kan vadi düzeyi 12-15 ng/ml olacak şekilde 0,1-0,3 mg/kg/gün oral dozda uygulanmıştır. Bir yıllık sağkalım oranları takrolimus ile %73,1 ve siklosporin ile %79,2 olmuştur. Akciğer transplantasyonu sonrası akut ret görülme oranı 6 ayda (%57,7'ye karşılık % 45,8) ve 1 yılda (% 50'ye karşılık % 33,3) takrolimus grubunda daha yüksek olmuştur (Treede ve ark. J Heart Lung Transplant 2001; 20:511).

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

Pankreas transplantasyonu

Çok merkezli bir çalışmada, takrolimus (n=103) ya da siklosporin (n=102) tedavisine randomize edilmiş, eşzamanlı olarak pankreas ve böbrek transplantasyonu yapılan 205 hasta dahil edilmiştir. Protokole göre başlangıç oral takrolimus dozu 0,2 mg/kg/gün olup doz hedef vadi düzeyi 8-15 ng/ml ve 6 ay sonra 5-10 ng/ml olacak şekilde 5. günden itibaren ayarlanmıştır. Pankreas sağkalımı 1 yılda takrolimus ile anlamlı derecede yüksek olmuştur: %91,3 ve siklosporin % 74,5 (p < 0,0005), renal graft sağkalımı iki grupta da benzerdir. Toplam 34 hastada tedavi siklosporinden takrolimusa değiştirilmiştir, yalnızca 6 takrolimus hastasında alternatif tedavi gerekli olmuştur (Bechstein ve ark. Transplantation 2004;77:1221).

İntestinal transplantasyon

İntestinal transplantasyon sonrası primer tedavi olarak takrolimusun kullanıldığı tek merkezli klinik deneyimi içeren yayında takrolimus ve prednizon kullanan 155 hastanın (65 sadece intestinal, 75 karaciğer ve intestinal, 25 multivisseral) toplam sağkalımı 1 yılda %75, 5 yılda % 54 ve 10 yılda % 42 olmuştur. İlk yıllarda başlangıç oral takrolimus dozu 0,3 mg/kg/gündür.

Sonuçlar 11 yılda artan deneyim ile sürekli olarak düzelmiştir. Epstein-Barr (EBV) ve CMV enfeksiyonlarının erken saptanması, kemik iliği desteği, interlökin-2 antagonisti daklizumab kullanımı, takrolimusun hedef vadi düzeyi 10-15 ng/ml olacak şekilde daha düşük başlangıç dozu ile kullanımı ve en son allografta radyasyon uygulanması gibi yeniliklerin bu endikasyondaki sonuçlarda zaman içindeki kaydedilen düzelmeye katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Abu-Elmagd ve ark. Ann Surg 2001;234:404).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İnsanlarda, oral verilen takrolimusun gastrointestinal yoldan emilebileceği gösterilmiştir. PROGRAF kapsüllerin oral uygulamasını takiben, takrolimusun kandaki doruk plazma

konsantrasyonlarına (C_{maks}) yaklaşık 1-3 saatte ulaşılır. Bazı hastalarda, takrolimus daha uzun sürede ve sürekli olarak emilerek daha düz bir emilim profili ortaya çıkabilmektedir. Takrolimusun ortalama oral biyoyararlanımı %20-25 aralığındadır.

Karaciğer transplant hastalarında günde 0,3 mg/kg oral PROGRAF uygulandıktan sonra, hastaların çoğunda PROGRAF'ın sabit plazma konsantrasyonlarına 3 gün içerisinde ulaşılmıştır.

Sağlıklı gönüllülerde, PROGRAF 0,5 mg, PROGRAF 1 mg ve PROGRAF 5 mg kapsüllerin eşdeğer dozlarda kullanıldığında biyoeşdeğer olduğu gösterilmiştir.

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

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

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

Safra akımı PROGRAF'ın emilimini etkilemez.

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

Dağılım:

İnsanlarda, intravenöz infüzyondan sonra takrolimus dağılımı bifazik olarak tanımlanabilmektedir.

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

Takrolimus, vücuda yaygın olarak dağılır. Plazma konsantrasyonlarına bağlı kararlı durum dağılım hacmi sağlıklı gönüllülerde yaklaşık 1300 litredir. Buna karşılık gelen tam kan değeri ise ortalama 47,6 litredir.

Takrolimus düşük klirensli bir maddedir. Sağlıklı gönüllülerde, tam kan konsantrasyonlarından hesaplanan ortalama toplam vücut klirensi 2,25 L/saat olarak bulunmuştur. Erişkin karaciğer transplantasyonlu hastalarda toplam vücut klirensi 4,1 L/saat, erişkin böbrek transplantasyonlu hastalarda 6,7 L/saat ve erişkin kalp transplantasyonlu hastalarda 3,9 L/saat olarak gözlenmiştir. Pediyatrik karaciğer transplant alıcılarında, toplam vücut klirensi erişkin karaciğer transplant hastalarının yaklaşık 2 katıdır. Transplantasyon sonrasında gözlenen yüksek klirens oranlarından, takrolimusun serbest kısmının artışıyla sonuçlanan düşük hematokrit veya protein düzeyleri veya kortikosteroidlerin indüklediği artan metabolizma gibi faktörlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Takrolimusun yarılanma süresi uzun ve değişkendir. Sağlıklı gönüllülerde tam kandaki ortalama yarılanma süresi yaklaşık 43 saattir. Böbrek transplantasyonlu erişkin hastalardaki ortalama 15,6

saate kıyasla, karaciğer transplantasyonlu erişkin hastalarda 11,7, karaciğer transplantasyonlu pediatrik hastalarda 12,4 saattir. Transplant alıcılarında artan klirens oranları, daha kısa yarı ömre sebep olmaktadır.

Biyotransformasyon:

Takrolimus, temel olarak sitokrom P450 (CYP3A4) tarafından, büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilir. Takrolimus bağırsak duvarında da büyük ölçüde metabolize olur. 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 dolaşımında, inaktif metabolitlerden sadece bir tanesi düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Bu nedenle, metabolitleri takrolimusun farmakolojik aktivitesine katkı sağlamamaktadır.

Eliminasyon:

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Takrolimus 0,1–1 mg/kg dozda hızlı infüzyon/bolus enjeksiyonu olarak intravenöz uygulandığında bazı hayvan türlerinde QTc uzaması gözlenmiştir. Bu dozlarda sağlanan doruk kan konsantrasyonları 150 ng/ml üzerinde olup klinik transplantasyonlarda PROGRAF ile gözlenen ortalama doruk konsantrasyonunun 6 katından fazladır.

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Polioksietilen hidrojenize hint yağı (HCO - 60)

Dehidrate alkol

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün seyreltirken, bölüm 6.6'da bahsedilenler dışındaki diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

Takrolimus PVC plastikler tarafından emilir. PROGRAF infüzyon çözeltisi hazırlanırken ve uygulanırken kullanılan tüpler, şırıngalar ve diğer malzemeler PVC içermemelidir.

Takrolimus, alkali ortamda kimyasal olarak stabil değildir. PROGRAF infüzyon çözeltisinin, belirli alkali çözeltisi üreten diğer farmasötik ürünler (gansiklovir ya da asiklovir gibi) ile kombinasyonu önlenmelidir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

24 saat süresince 25°C’de kimyasal ve fiziksel olarak stabil olduğu kanıtlanmıştır.

Mikrobiyolojik açıdan, ürün hemen kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmazsa, ürünün uygun saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve seyreltme kontrollü ve onaylanmış aseptik koşullarda yapılmadığı sürece bu süre 2°-8°C’de 24 saati geçmemelidir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Işıktan korumak amacıyla ampuller orijinal ambalajında saklanmalıdır.

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Seyreltilmiş tıbbi ürünün saklama koşulları için bölüm 6.3’e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

2 ml’lik Tip I Avr. Farm. şeffaf renksiz cam ampul içerisinde 1 ml konsantré çözelti içeren, 10 ampul’lük ambalajlarda piyasaya sunulmaktadır.

Tüm ambalaj boyutları pazarlanmayabilir.

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

PROGRAF konsantré infüzyon çözeltisi seyreltilmeden uygulanmamalıdır.

PROGRAF konsantré infüzyon çözeltisi % 5 a/h glukoz çözeltisi veya fizyolojik tuz çözeltisi ile polietilen, polipropilen ya da cam şişelerde seyreltilmelidir, PVC kaplarda seyreltilmemelidir (Bkz. Bölüm 6.2). Sadece şeffaf ve renksiz çözeltiler kullanılmalıdır.

Bu şekilde oluşturulan çözeltinin konsantrasyonu 0,004-0,100 mg/ml aralığında olmalıdır. 24 saatte uygulanacak infüzyonun toplam hacmi 20-500 ml aralığında olmalıdır. Çözelti bolus olarak uygulanmamalıdır.

Açık ampuldeki kullanılmamış çözelti veya kullanılmamış çözelti kontaminasyonu engellemek için hemen imha edilmelidir.

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 Yönetmeliği”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
125/8

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 04.07.2008
Ruhsat yenileme tarihi: 14.11.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ