

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROGRAF 5 mg/ml konsantre i.v. infüzyon için solüsyon içeren ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Takrolimus 5.00 mg

Yardımcı madde(ler):

Polioksietilen hidrojenize

hint yağı (HCO - 60) 200.00 mg

Dehidrate alkol 638.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

İçeriğinde bulunan yardımcı maddeler ile ilgili ayrıntılı bilgi için *Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri.*

3. FARMASÖTİK FORM

Konsantre i.v. infüzyon için solüsyon içeren ampul
Renksiz berrak solüsyon.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

PROGRAF İnfüzyon Solüsyonu sadece intravenöz infüzyon yoluyla kullanılır.

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

Formülasyondaki veya rejimdeki değişiklikler sadece transplant uzmanının yakın gözetimi altında gerçekleştirilmelidir (*Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 4.8 İstenmeyen etkiler*). Uygulanan takrolimus herhangi bir alternatif formülasyonla değiştirildiğinde, terapötik ilaç gözlemi mutlaka gerçekleştirilmeli ve sistemik takrolimus maruziyetinin sürdürüldüğünden emin olmak amacıyla doz ayarlamaları yapılmalıdır.

Pozoloji:

Aşağıda önerilen başlangıç dozları, kılavuz olarak görülmelidir. PROGRAF dozlaması esasen, her bir hastadaki reddin ve tolerabilitenin kan seviyelerinin izlenmesi yardımıyla

yapılan klinik değerlendirmelerine dayanmalıdır (önerilen hedef tam kan konsantrasyonları için aşığıya bakınız). Eğer reddin klinik işaretleri belirgin ise, immünosüpresif rejimin değiştirilmesi düşünölmelidir.

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

PROGRAF ameliyat sonrası dönemin başında diğer immünosüpresif ajanlarla birlikte düzenli olarak 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 solösyon ancak uygun bir çözöcö ile seyreltikten sonra intravenöz infüzyon olarak uygulanmalıdır.

Bu şekilde oluşturulan infüzyon solösyonun konsantrasyonu 0,004-0,100 mg/ml aralığında olmalıdır. 24 saatlik süre boyunca infüzyonun toplam hacmi 20-500 ml aralığında olmalıdır.

Seyreltilmiş solösyon bolus olarak uygulanmamalıdır(*Bkz. 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler*).

Doz tavsiyeleri - Karaciğer transplantasyonu:

Transplant rejeksiyonunun profilaksisi - erişkinler:

Oral PROGRAF tedavisine, günde iki bölönmüş doz şeklinde (sabah ve akşam) 0,10-0,20 mg/kg dozunda başlanmalıdır. Uygulama, cerrahi müdahale uygulandıktan sonraki yaklaşık 12 saat içerisinde başlamalıdır.

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

Transplant rejeksiyonunun profilaksisi - çocuklar:

0,30 mg/kg/gün'lük oral başlangıç dozu, iki bölönmüş doz şeklinde (sabah ve akşam) alınmalıdır. Eğer hastanın klinik durumu dozun oral yoldan alınmasını engelliyorsa, 0,05 mg/kg/gün'lük başlangıç intravenöz doz 24 saatlik sürekli infüzyon şeklinde uygulanmalıdır.

Erişkinlerde ve çocuklarda transplant sonrası dönemde doz ayarlaması:

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

Rejeksiyon tedavisi – erişkinler ve çocuklar:

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

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

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

Doz tavsiyeleri - Böbrek transplantasyonu:

Transplant rejeksiyonunun profilaksisi - erişkinler:

Oral PROGRAF tedavisine, günde iki bölünmüş doz şeklinde (sabah ve akşam) 0,20-0,30 mg/kg dozunda başlanmalıdır. Uygulama, cerrahi müdahale uygulandıktan sonraki yaklaşık 24 saat içerisinde başlamalıdır. Hastanın klinik durumu nedeniyle doz oral yoldan alınamazsa, 0,05-0,10 mg/kg/gün'lük doz ile, 24 saatlik sürekli infüzyon şeklinde intravenöz tedaviye başlanmalıdır.

Transplant rejeksiyonunun profilaksisi - çocuklar:

0,30 mg/kg/gün'lük oral başlangıç dozu, iki bölünmüş doz şeklinde (sabah ve akşam) alınmalıdır. Eğer hastanın klinik durumu dozun oral yoldan alınmasını engelliyorsa, 0,075-0,100 mg/kg/gün'lük intravenöz başlangıç dozu 24 saatlik sürekli infüzyon şeklinde uygulanmalıdır.

Erişkinlerde ve çocuklarda transplant sonrası dönemde doz ayarlaması:

Genellikle PROGRAF dozları, transplant sonrası dönemde azaltılır. Bazı vakalarda, birlikte uygulanan immünosupresif tedavinin sonlandırılması ve bu nedenle PROGRAF bazlı dual 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. Toksisite belirtileri gözlenirse PROGRAF dozunun düşürülmesi gerekmektedir (Bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler).

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 yol açarak) veya alternatif olarak klinik durumu stabil hastalarda antikor indüksiyonu olmadan kullanılabilir.

Antikor indüksiyonunu takiben, oral PROGRAF tedavisine, günde iki bölünmüş doz şeklinde (sabah ve akşam) 0,075 mg/kg dozunda başlanmalıdır. Uygulamaya, cerrahi müdahale uygulandıktan sonraki beş gün içerisinde veya hastanın klinik durumunun stabilleşmesi ile birlikte mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. Hastanın klinik durumu nedeniyle doz oral yoldan alınamazsa, 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 ayrılmıştır. Bu durumda, günde 2-4 mg'lık takrolimus oral başlangıç dozu, mikofenolat mofetil ve kortikosteroid veya sirolimus ve kortikosteroid ile kombine olarak kullanılmıştır.

Transplant rejeksiyonunun profilaksisi - çocuklar:

PROGRAF, pediatrik kalp transplantasyonunda, antikor indüksiyonu ile birlikte veya antikor indüksiyonu olmadan kullanılmaktadır. Antikor indüksiyonu olmayan hastalarda, eğer PROGRAF tedavisi intravenöz olarak başlatılacaksa önerilen başlangıç dozu, takrolimusun tam kan konsantrasyonlarının 15-25 ng/ml olmasını hedefleyen 24 saatlik sürekli infüzyon şeklinde 0,03-0,05 mg/kg/gün'dür. Hastalar klinik açıdan uygun olur olmaz mümkün olan en kısa sürede oral tedaviye geçmelidir. Oral tedavinin ilk dozu, intravenöz tedavi sonlandırıldıktan sonraki 8-12 saat içerisinde başlayacak şekilde günlük 0,30 mg/kg olmalıdır.

Antikor indüksiyonunu takiben, PROGRAF tedavisi oral olarak başlatılıyorsa, önerilen başlangıç dozu iki bölünmüş doz şeklinde (sabah ve akşam) günde 0,10-0,30 mg/kg'dır.

Erişkinlerde ve çocuklarda transplant sonrası dönemde doz ayarlaması:

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

Rejeksiyon tedavisi – erişkinler ve çocuklar:

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

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

Tedavisi PROGRAF ile değiştirilen pediatrik hastalarda, oral başlangıç dozu iki bölünmüş doz şeklinde (sabah ve akşam) günde 0,20-0,30 mg/kg olarak uygulanmalıdır.

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

Hedef tam kan konsantrasyonu önerileri:

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

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

Transplantasyon sonrası dönemde takrolimusun kan çukur seviyeleri izlenmelidir. Doz oral yoldan alındığında, kan çukur seviyelerinin ölçümü son uygulamadan 12 saat sonra (bir sonraki dozdan hemen önce) gerçekleştirilmelidir. Kan seviyelerinin ölçüm sıklığı, klinik gereksinimlerine göre düzenlenmelidir. PROGRAF düşük klerensli bir tıbbi ürün olduğundan, kan seviyelerindeki değişiklikler belirginleşmeden önce doz rejiminin ayarlanması birkaç gün sürebilir. 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 kan çukur seviyeleri gözlenmelidir (*Bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri*).

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

Önerilen hedef aralığındaki 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. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Hastanın klinik durumu ve siklosporin kan konsantrasyonları dikkate alındıktan sonra PROGRAF tedavisi başlatılmalıdır. Siklosporin kan seviyeleri yüksek olan hastalarda tedavi ertelenmelidir. Pratikte, siklosporin tedavisi sonlandırıldıktan 12-24 saat sonra PROGRAF tedavisi başlatılmaktadır. Siklosporin klerensi etkilenmiş olabileceğinden, siklosporin tedavisi sonlandırıldıktan sonra da siklosporin kan seviyelerinin izlenmesi sürdürülmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

PROGRAF, takrolimusa, diğer makrolid immünosüpresiflere ya da bileşiminde bulunan diğer maddelere, özellikle polioksietilen hidrojene hint yağı veya benzer yapıdaki bileşiklere, aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

PROGRAF tedavisinin başlamasına ve uygulanan immünosüpresif tedavide değişiklik 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.

Organ nakli uygulanmış hastaların tedavisinde uzmanlaşmış ve hastanın sorumluluğunu almış hekimlerin bilgisi olmaksızın tedavinin sonlandırılması veya benzer ilaçlarla tedaviye devam edilmesi veya tedavinin değiştirilmesi ciddi durumlar yaratabilir.

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

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

Takrolimusun klinik etkinliğinde ve kan konsantrasyonlarında azalmaya neden olan etkileşim riskine bağlı olarak, PROGRAF alırken St. John's wort (Hiperikum perforatum) içeren bitkisel preparatlar veya diğer bitkisel preparatların kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

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

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

Kardiyomiyopati olarak bildirilen, ventriküler hipertrofi veya septum hipertrofisi seyrek durumlarda gözlenmiştir. Bu vakaların çoğu reversibl olmakta ve özellikle, takrolimus 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 immünosüpresan alan hastaların, transplantasyon öncesi ve sonrasında (örn: başlangıçta 3 ayda ve sonrasında 9-12 ayda) ekokardiyografi veya EKG gibi prosedürler kullanılarak izlenmesi gerekmektedir. Eğer tedaviye bağlı anormallikler gelişirse, PROGRAF tedavi dozunun azaltılması veya tedavinin diğer immünosüpresif ajana geçilerek değiştirilmesi düşünülmelidir. Takrolimus QT aralığını uzatabilir, fakat bununla birlikte Torsades de Pointes gelişimine neden olduğuna dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Konjenital uzun QT sendromu varlığından şüphe edilen veya teşhis edilen hastalara dikkatli davranılmalıdır.

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

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

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

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

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

PROGRAF infüzyon solüsyonu, sadece intravenöz infüzyon yolu ile kullanılır. Yanlışlıkla arteriyel veya perivazal olarak uygulanırsa, yeniden seyreltilmiş PROGRAF konsantre solüsyonu enjeksiyon bölgesinde iritasyon yapabilir.

PROGRAF 5 mg/ml infüzyon solüsyonu, 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. Anaflaksi riski, PROGRAF'ın yavaş infüzyonu veya infüzyon öncesi antihistaminik kullanımı ile azaltılabilir.

PROGRAF 5 mg/ml infüzyon solüsyonunun etanol içeriği (ml'de 638 mg) hesaba katılarak kullanılmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Metabolik etkileşimler:

Sistemik olarak mevcut takrolimus, karaciğerde CYP3A4 izoenzimi tarafından metabolize edilir. Ayrıca barsak duvarında, CYP3A4 tarafından gerçekleştirilen gastrointestinal metabolizmasına dair kanıtlar da bulunmaktadır. CYP3A4'ü inhibe ettiği veya indüklediği bilinen tıbbi ürünler veya bitkisel ilaçlar, takrolimus'un metabolizmasını etkileyebilir ve dolayısıyla takrolimus kan seviyelerini artırabilir veya azaltabilirler. Bu nedenle, CYP3A metabolizmasını değiştirme potansiyeli bulunan maddeler ile birlikte alındığında takrolimus kan seviyelerinin izlenmesi ve benzer takrolimus maruziyetini sağlamak amacıyla takrolimus dozunun uygun bir şekilde ayarlanması önerilmektedir (Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Metabolizma inhibitörleri:

Klinik açıdan, aşağıdaki maddelerin takrolimus kan seviyelerini artırdığı gösterilmiştir:

Ketokonazol, flukonazol, itraconazol ve vorikonazol, makrolit antibiyotik eritromisin veya HIV proteaz inhibitörleri (örn: ritonavir) gibi antifungal ajanlarla birlikte güçlü etkileşimler gözlenmektedir. Bu maddelerin birlikte kullanımı, takrolimus dozunun hemen hemen tüm hastalarda azaltılmasını gerektirebilmektedir.

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

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

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

Metabolizma indükleyicileri:

Klinik açıdan, aşağıdaki şu maddelerin takrolimus kan seviyelerini azalttığı gösterilmektedir:

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

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

Karbamazepin, metamizol ve izoniazidin takrolimus konsantrasyonlarını azaltma potansiyeli bulunmaktadır.

Takrolimusun 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. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*).

Takrolimusun fenitoinin kan seviyelerini artırdığı gösterilmiştir.

Takrolimus, steroid bazlı kontraseptiflerin klerensini, artmış hormon maruziyetine bağlı olarak azaltabileceğinden, 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 antipirin'in klerensini azaltabildiğini ve yarılanma süresini artırdığını göstermektedir.

Klinik olarak zararlı etkilere neden olan diğer etkileşimler:

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

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

Takrolimus tedavisi hiperkalemi ile ilişkilendirilebileceğinden veya daha önceden var olan hiperkalemiyi şiddetlendirebileceğinden; fazla miktarda potasyum alımından veya potasyum tutucu diüretiklerin (amilorid, triamteren veya spironolakton gibi) kullanımından kaçınılmalıdır.

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

Proteinlere bağlanma:

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

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir.

Gebelik dönemi

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

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

Fare ve tavşanlarda, takrolimus maternal toksisite gözlenen dozlarda embriyofetal toksisiteye sebep olmuştur (Bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). Takrolimus farelerde erkek fertilitasını etkilemiştir (Bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Takrolimus, görsel ve nörolojik bozukluklara neden olabilir. PROGRAF alkol ile birlikte alındığında bu etkiler güçlenebilir.

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 IV kullanım sırasında gözlenen yan etkilerden daha az gibi gözükmemektedir. 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)

Kardiyak hastalıklar

- Yaygın: İskemik koroner arter bozuklukları, taşikardi
Yaygın olmayan: Ventriküler aritmi ve kardiyak arrest, kalp yetmezlikleri, kardiyomiyopatiler, ventriküler hipertrofi, supraventriküler aritmi, palpasyonlar, EKG tetkiklerinde anormallik, kalp hızı ve nabız tetkiklerinde anormallik
Seyrek: Perikardiyal efüzyon
Çok seyrek: Ekokardiyogram anormalliği

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

Sinir sistemi hastalıkları

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

Göz hastalıkları

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

Kulak ve iç kulak hastalıkları

- Yaygın: Tinnitus
Yaygın olmayan: Hipoakuzi
Seyrek: Nörosensoriel sağırlık
Çok seyrek: Duyma bozukluğu

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

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

Gastrointestinal hastalıklar

- Çok yaygın: İshal, bulantı
Yaygın: Gastrointestinal inflamatuvar durumları, gastrointestinal ülserasyon ve perforasyon, gastrointestinal hemoraji, stomatit ve ülserasyon, asit, kusma, gastrointestinal ve abdominal ağrılar, dispeptik semptomlar, konstipasyon,

flatulans, şişkinlik ve distansiyon, seyrek dışkılama, gastrointestinal semptom ve bulgular
Yaygın olmayan: Paralitik ileus, peritonit, akut ve kronik pankreatit, kan amilaz artışı, gastroözofajeal reflü hastalığı, gastrik boşaltım bozukluğu
Seyrek: Subileus, pankreatik psödokist

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

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

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, anoreksi, metabolik asidozlar, hiperlipidemi, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, diğer elektrolit anormallikleri
Yaygın olmayan: Dehidratasyon, hipoproteinemi, hiperfosfatemi, hipoglisemi

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Diğer kuvvetli immünosüpresif 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, immünosüpresanlarla tedavi edilen hastalarda, BK virüsü ile ilişkili nefropati vakaları ve aynı zamanda Jacobs Creutzfeld virüsü ile ilişkili progresif multifokal lökoensefalopati (PML) vakaları bildirilmiştir.

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Yaygın: Primer graft disfonksiyonu

İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanamayan neoplazmalar

İmmünoşupresif tedavi alan hastalarda, gelişen malignite riski artmaktadır. Takrolimus tedavisine bağlı olarak, EBV ile ilişkili lenfoproliferatif bozuklukların da bulunduğu kötü huylu ve iyi huylu neoplazmların ve cilt malignitelerinin gözlemlendiği bildirilmiştir.

Vasküler hastalıklar

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Astenik durumlar, febril bozukluklar, ödem, ağrı ve huzursuzluk, kan alkalik fosfataz artışı, kilo artışı, vücut sıcaklığı algısında bozulma
Yaygın olmayan: Çoklu organ yetmezliği, grip benzeri hastalık, sıcaklık intoleransı, göğüs baskı hissi, gergin hissetme, anormal hissetme, kan laktat dehidrogenaz artışı, kilo azalması
Seyrek: Susuzluk, düşkünlük, göğüs gerginlik, hareketlilikte azalma, ülser
Çok seyrek: Yağ dokusunda artış

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Hepato-bilier hastalıklar

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

Üreme sistemi ve göğüs hastalıkları

Yaygın olmayan: Dismenore ve uterus kanaması

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

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 panzehiri bulunmamaktadır. Doz aşımı olması durumunda, genel destekleyici önlemler ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Kalsinörin inhibitörleri

ATC kodu: L04AD02

Etki mekanizması

Moleköl düzeyde, takrolimusun etkilerinin, bileşimin intraselüler birikiminden sorumlu olan sitosolik proteine (FKBP-12) bağlanması aracılığı ile olduğı düşünölmektedir. Takrolimus-FKBP-12 kompleksinin spesifik ve kompetitif olarak kalsinörine bağlanması ve kalsinörini inhibe etmesi, T-hücre sinyal transdüksiyon yollarında kalsiyuma bağılı inhibisyona neden olur ve bu nedenle lenfokin genlerinin ayrı bir setinin transkripsiyonu engellenir.

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

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İnsanlarda, takrolimusun gastrointestinal yolla emilebileceğı gösterilmiştir. PROGRAF kapsüllerin oral uygulamasını takiben, takrolimusun kandaki doruk plazma konsantrasyonlarına (C_{max}) 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 aralıındadır.

Karaciğer transplant hastalarında günde 0,30 mg/kg oral PROGRAF uygulandıktan sonra, hastaların çoğunda PROGRAF'ın sabit plazma konsantrasyonlarına 3 gün içerisinde ulaşılmıştır.

Sağılıklı gönüllülerde, PROGRAF 0,5 mg, 1 mg ve 5 mg kapsüllerin eşdeğer dozlarda kullanıldığında biyoeşdeğer olduğı gösterilmiştir.

Takrolimus emiliminin hızı ve derecesi, açken en fazladır. Yiyecek varlığı, takrolimus emiliminin hem hızını hem de derecesini azaltır, bu etkinin en fazla çok yağlı yemek sonrası olduğı belirtilmektedir. Yüksek karbonhidratlı yemeğın etkisinin ise az olduğı 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_{max} 'ta (% 50) azalma ve T_{max} 'ta (% 173) artma belirgindir.

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

Safra akımı PROGRAF'ın emilimini etkilemez.

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

Dağılım ve eliminasyon:

İnsanlarda, intravenöz infüzyondan sonra takrolimus dağılımı bifazik olarak tanımlanabilmektedir.

Sistemik dolaşımda takrolimusun eritrositlere güçlü olarak bağlanması, tam kan konsantrasyonu/plazma konsantrasyonu dağılım oranının yaklaşık 20:1 olması ile sonuçlanır. Plazmada takrolimus, plazma proteinlerine, özellikle serum albumin ve alfa-1-asit glikoproteine, yüksek oranda (>% 98.8) bağlanır

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

Takrolimus düşük klerensli bir maddedir. Sağlıklı gönüllülerde, tam kan konsantrasyonlarından hesaplanan ortalama toplam vücut klerensi saatte 2.25 L olarak bulunmuştur. Erişkin karaciğer transplantasyonlu hastalarda toplam vücut klerensi saatte 4.1 L, erişkin böbrek transplantasyonlu hastalarda saatte 6.7 L ve erişkin kalp transplantasyonlu hastalarda saatte 3.9 L olarak gözlenmiştir. Pediyatrik karaciğer transplant alıcılarında, toplam vücut klerensi erişkin karaciğer transplant hastalarının yaklaşık 2 katıdır. Transplantasyon sonrasında gözlenen yüksek klerens oranlarından, takrolimusun serbest kısmının artışıyla sonuçlanan düşük hematokrit veya protein düzeyleri veya kortikosteroidlerin indüklediği artan metabolizma gibi faktörlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Takrolimusun yarılanma süresi uzun ve değişkendir. Sağlıklı gönüllülerde tam kandaki ortalama yarılanma süresi yaklaşık 43 saattir. Böbrek transplantasyonlu erişkin hastalardaki ortalama 15.6 saate kıyasla, karaciğer transplantasyonlu erişkin hastalarda 11.7, karaciğer transplantasyonlu pediyatrik hastalarda 12.4 saattir. Artan klerens oranları, transplant alıcılarında gözlenen daha kısa yarı ömüre neden olmaktadır.

Biyotransformasyon:

Takrolimus, temel olarak sitokrom P450 (CYP3A4) tarafından, geniş ölçüde karaciğerde metabolize edilir. Takrolimus barsak duvarında da oldukça metabolize olur. Tanımlanan birkaç metabolit bulunmaktadır. Bu metabolitlerden sadece bir tanesinin takrolimusunkine benzer bir immünosüpresif aktivitesinin olduğu *in vitro* olarak gösterilmiştir. Diğer metabolitlerin zayıf veya hiç immünosüpresif aktivitesi bulunmamaktadır. Sistemik dolaşımda, inaktif metabolitlerden sadece bir tanesi düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Bu nedenle, metabolitler takrolimusun farmakolojik aktivitesine neden olmamaktadır.

Atılım:

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 atılmıştır, bu da takrolimusun eliminasyon öncesinde neredeyse tamamen metabolize olduğuna işaret etmektedir. Safra başlıca eliminasyon yoludur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

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

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik karaciğer transplant alıcılarında toplam vücut klerensi yetişkin karaciğer transplant alıcılarına göre yaklaşık iki kat daha fazladır. Transplantasyon sonrasında gözlenen yüksek klerens oranlarının, takrolimusun bağlanmamış kısmının artışıyla sonuçlanan düşük hematokrit veya protein düzeyi faktörleri veya kortikosteroidlerin takrolimus metabolizmasını artırması gibi etkenlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (*Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli*).

Geriatrik popülasyon:

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

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 becerisi ve büyüme gözlenmiştir.

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

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 solüsyonu hazırlanırken ve uygulanırken kullanılan tüpler, şırıngalar ve diğer malzeler PVC içermemelidir.

Takrolimus, alkali ortamda kimyasal olarak stabil değildir. PROGRAF infüzyon solüsyonunun, 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 septik 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'nin 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 konsantre solüsyon 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 konsantre infüzyon solüsyonu seyreltilmeden uygulanmamalıdır.

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

Bu şekilde oluşturulan solüsyonun konsantrasyonu 0,004-0,1 mg/ml aralığında olmalıdır. 24 saatte uygulanacak infüzyonun toplam hacmi 20-500 ml aralığında olmalıdır.

Solüsyon bolus olarak uygulanmamalıdır.

Açık ampuldeki kullanılmamış çözelti veya kullanılmamış solüsyon kontaminasyonunu engellemek için hemen imha edilmelidir.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI

04.07.2008 - 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

-