

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ENVARUSUS 1 mg Uzun Salımlı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Takrolimus (monohidrat olarak) 1 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat 41.7 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzun salımlı tablet.

Bir tarafında "1" diğer tarafında ise "TCS" ibareli, beyaz ila hafif grimsi beyaz arası kaplanmamış oval tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

Diğer immünoşüpresif ilaçlarla yapılan tedavilere dirençli erişkin hastalarda organ reddinin tedavisinde kullanılır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

ENVARUSUS, günde bir kez alınan takrolimus oral formülasyonudur. ENVARUSUS tedavisinin, yeterli niteliklere ve donanımına sahip personel tarafından dikkatli bir izleme ile gerçekleştirilmesi gerekir. Bu tıbbi ürün, yalnızca immünoşüpresif tedavi ve transplant hastalarının yönetimi konusunda deneyimli hekimler tarafından reçete edilmeli ve immünoşüpresif tedavideki değişiklikler yalnızca bu hekimler tarafından başlatılmalıdır.

Kazara, kasıtsız veya gözetimsiz bir biçimde hızlı veya uzun salımlı takrolimus formülasyonlarına geçiş güvenli değildir. Bu, takrolimusa sistemik maruziyetteki klinik olarak anlamlı farklılıklar nedeniyle graft rejeksiyonuna veya aşırı veya düşük immünoşüpresyon dahil olmak üzere yan etki sıklıklarında artışa yol açabilir. Hastalar günlük dozlamaya rejimine karşılık gelen tek bir takrolimus formülasyonu ile tedaviye devam ettirilmelidir.

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

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

Pozoloji

Aşağıda önerilen başlangıç dozları yalnızca kılavuz olarak tasarlanmıştır. ENVARSUS ilk post-operatif dönemin başlangıcında rutin olarak diğer immünosüpresif ajanlarla birlikte uygulanır. Doz, seçilen immünosüpresif rejimine bağlı olarak değişebilir.

ENVARSUS dozları primer olarak, her bir hastadaki reddin ve tolere edilebilirliğin, kan seviyelerinin izlenmesi yardımıyla yapılan klinik değerlendirmelerine dayanmalıdır (bkz. aşağıdaki "Terapötik ilaç izlemesi"). Rejeksiyonun klinik belirtileri belirginse, immünosüpresif rejimin değiştirilmesi düşünülmelidir.

Takrolimus düşük klerense sahip bir madde olduğu için, ENVARSUS doz rejiminde yapılan ayarlamalardan sonra kararlı hale ulaşılması birkaç gün alabilir.

Doz Önerileri

Böbrek transplantı rejeksiyonunun profilaksisi

ENVARSUS tedavisine sabahları günde bir kez uygulanan 0.17 mg/kg/gün dozunda başlanmalıdır. Uygulama cerrahi işlem tamamlandıktan sonra 24 saat içinde başlatılmalıdır.

Karaciğer transplantı rejeksiyonunun profilaksisi

ENVARSUS tedavisine sabahları günde bir kez uygulanan 0.11 – 0.13 mg/kg/gün dozunda başlanmalıdır. Uygulama cerrahi işlem tamamlandıktan sonra 24 saat içinde başlatılmalıdır. ENVARSUS dozları, transplantasyon sonrası dönemde genellikle azaltılır. Bazı vakalarda, birlikte uygulanan immünosüpresif tedavinin sonlandırılması ile ENVARSUS monoterapisine geçilebilir. Hastanın durumunda transplantasyon sonrasında meydana gelen değişiklikler takrolimusun farmakokinetik özelliklerini değiştirebilir ve takrolimus dozunun ayarlanmasını gerektirebilir.

Allograft transplantlı hastaların Prograf veya Advagraf tedavisinden ENVARSUS tedavisine geçişleri

Günde iki kez Prograf (hızlı salımlı) veya günde bir kez Advagraf dozları alan ve günde bir kez ENVARSUS'a geçecek olan allograft transplantı hastalarında doz oranlaması; 1: 0.7 (mg:mg) toplam günlük doz esaslı baz alınarak yapılmalıdır. Dolayısıyla ENVARSUS idame dozu Prograf veya Advagraf dozundan %30 az olmalıdır. ENVARSUS sabahları uygulanmalıdır.

Günde iki kez kullanılan hızlı salımlı Takrolimus preparatlarından, günde bir kez kullanılan uzatılmış salımlı ENVARSUS'a geçişi yapılan stabil hastalarda, takrolimusa ortalama sistemik maruziyet (EAA₀₋₂₄) hızlı salımlı takrolimus ile benzer olmuştur. Takrolimus çukur seviyeleri (C₂₄) ve ENVARSUS için sistemik maruziyet (EAA₀₋₂₄) arasındaki ilişki hızlı salımlı takrolimusa benzerdir. Hastaların Advagraftan ENVARSUS'a dönüştürülmesi ile ilgili herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir; ancak sağlıklı gönüllülerden alınan veriler Prograf'tan ENVARSUS'a geçiş ile aynı dönüştürme oranının uygulanabileceğini önermektedir.

Takrolimus hızlı salımlı ürünlerden (örn. Prograf kapsüller) veya Advagraf uzatılmış salımlı kapsüllerden ENVARSUS'a geçiş esnasında dönüştürme öncesinde ve sonrasında iki hafta içerisinde çukur konsantrasyonları ölçülmelidir. Doz ayarlamaları dönüştürme sonrasında benzer sistemik maruziyet korunacak şekilde yapılmalıdır. Siyah ırktan hastaların hedeflenen dip seviyelere ulaşmak için daha yüksek bir doza ihtiyaç duyabileceğine dikkat edilmelidir.

Siklosporin'den takrolimusa geçiş

Hastalar siklosporin bazlı tedaviden takrolimus bazlı tedaviye geçirilirken azami dikkat gösterilmelidir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.5). Siklosporin ve takrolimusun birlikte uygulanması tavsiye edilmez. ENVARSUS tedavisi siklosporin kan konsantrasyonları ve hastanın klinik durumu dikkate alınarak başlatılmalıdır. Yüksek siklosporin kan düzeyleri varlığında dozlama geciktirilmelidir. Uygulamada, takrolimus bazlı tedavi siklosporin sonlandırıldıktan sonra 12 ila 24 saat içinde başlatılmalıdır. Siklosporin kan düzeylerinin izlenmesine siklosporin klerensi etkilenebileceği için dönüştürme sonrasında devam edilmelidir.

Allograft rejeksiyonunun tedavisi

Rejeksiyon epizotlarını yönetmek için artırılmış takrolimus dozları, ek kortikosteroid tedavisi ve kısa mono-/poliklonal antikör seyirlerinin uygulanması birlikte kullanılmıştır. Ciddi advers reaksiyonlar gibi toksisite belirtilerinin görülmesi halinde (bkz. bölüm 4.8), ENVARSUS dozunun azaltılması gerekebilir.

Böbrek veya karaciğer transplantasyonundan sonra allograft rejeksiyonunun tedavisi

Diğer immünoşüpresanlardan günde bir kez ENVARSUS'a geçişte transplant rejeksiyonunun profilaksisi için tedavi, sırasıyla böbrek ve karaciğer transplantasyonunda önerilen başlangıç oral dozları ile başlatılmalıdır.

Terapötik ilaç takibi

Dozlama temel olarak her hastada tam kan takrolimus çukur konsantrasyonları izlemesi ile desteklenen rejeksiyon ve tolere edilebilirliğin klinik değerlendirmelerine dayandırılmalıdır.

Dozlamayı optimize etmeye yardımcı olmak üzere, tam kanda takrolimus konsantrasyonlarını ölçmek için çeşitli immünoassay tetkikler mevcuttur. Yayınlanan literatürden alınan konsantrasyon değerleri ile klinik pratikteki bireysel değerler dikkatle karşılaştırılmalı ve uygulanan tetkik yöntemine ilişkin bilgiler dikkate alınmalıdır. Mevcut klinik uygulamada tam kan düzeyleri immünotetik yöntemleri kullanılarak izlenmektedir. Takrolimus dip seviyeleri ve sistemik maruziyet (EAA₀₋₂₄) arasındaki ilişki iyi bir korelasyona sahiptir ve hızlı salımlı formülasyon ve ENVARSUS arasında benzerdir.

Takrolimusun kandaki çukur seviyeleri post-transplantasyon dönemde izlenmelidir. Takrolimusun kandaki çukur seviyeleri ENVARSUS dozlandıktan yaklaşık 24 saat sonra bir sonraki dozdan hemen önce belirlenmelidir. Takrolimusun kandaki çukur seviyeleri takrolimus ürünlerinden dönüştürmeyi, doz ayarlamalarını, immünoşüpresif rejimdeki değişiklikleri veya - takrolimusun tam kan konsantrasyonlarını değiştirebilecek maddelerin uygulanmasını takiben yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.5). Kan düzeyi izlenmesinin sıklığı

klirik ihtiyaçlara dayalı olarak belirlenmelidir. Takrolimus düşük klerense sahip bir madde olduğu için, ENVARSUS doz rejiminde yapılan ayarlamalardan sonra hedeflenen kararlı duruma ulaşılması birkaç gün alabilir.

Klinik çalışmalardan elde edilen veriler, takrolimusun kandaki çukur seviyelerinin 20 ng/ml altında tutulması halinde hastaların büyük kısmının başarılı bir biçimde tedavi edilebileceğini ortaya koymaktadır. Tam kan düzeyleri yorumlanırken hastanın klinik durumunun dikkate alınması gerekir. Klinik uygulamada, tam kan çukur seviyeleri genellikle böbrek transplant hastalarında erken post-transplant dönemde 5-20 ng/ml ve takip eden idame tedavisi esnasında 5-15 ng/ml aralığında olmuştur.

Uygulama sıklığı ve süresi

Graft reddini baskılamak amacıyla, immünosüpresyon idame edilmelidir buna bağılı olarak oral tedavinin süresi için herhangi bir sınırlama bulunmamaktadır.

ENVARSUS dozları genellikle post-transplant döneminde azaltılır. Hastanın durumunda transplantasyon sonrası değişiklikler, takrolimusun farmakokinetik özelliklerini değiştirebilir ve daha fazla doz ayarlaması gerektirebilir.

Unutulan bir doz aynı günde mümkün olan en kısa süre içinde alınmalıdır. Sonraki gün çift doz alınmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği

Takrolimusun kandaki çukur seviyelerini önerilen hedef aralıkta tutmak için ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun azaltılması gerekebilir.

Böbrek yetmezliği

Takrolimusun farmakokinetik özellikleri renal fonksiyondan etkilenmediği için (bkz. bölüm 5.2), doz ayarlaması gerekmez. Ancak, takrolimusun nefrotoksik potansiyeli nedeniyle renal fonksiyonun dikkatli bir şekilde izlenmesi tavsiye edilir (seri serum kreatinin ölçümü, kreatinin klerensinin hesaplanması ve idrar atılımının izlenmesi dahil).

İrk

Beyaz ırk ile karşılaştırıldığında siyah ırdan benzer çukur seviyelerine ulaşmak için daha yüksek takrolimus dozlarına ihtiyaç duyabilir. Klinik çalışmalarda günde iki kez Prograftan geçiş yapan hastalar ENVARSUS tedavisine 1:0.85 mg oranı ile dönüştürülmüştür.

Cinsiyet

Erkek ve kadın hastaların benzer çukur düzeylere ulaşmak için farklı dozlara ihtiyaç duyduğu ile ilgili bir kanıt bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon (65 yaş üzeri)

Dozun, yaşlı hastalarda ayarlanması gerektiğini gösteren bir kanıt bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda ve 18 yaşın altı hastalarda ENVARSUS'un güvenliliği ve etkililiği tanımlanmamıştır.

Veri bulunmamaktadır.

Uygulama şekli

ENVARUSUS, günde bir kez alınan takrolimus oral formülasyonudur. ENVARUSUS'un oral günlük dozunun günde bir kez uygulanması tavsiye edilir.

Hastalara desikanti (nem çekici) yutmamaları söylenmelidir. Tabletler blisterden çıkarıldıktan hemen sonra sıvıyla (tercihen suyla) birlikte bütün olarak yutulmalıdır. Maksimum absorpsiyon elde etmek için ENVARUSUS genel olarak aç karnına alınmalıdır (bkz. bölüm 5.2).

ENVARUSUS diğer takrolimus içeren ilaçlarla (hızlı salım veya uzatılmış salımlı) eşit doz temelinde değiştirilemez.

Transplantasyon sonrası erken dönemde oral ilaçları kullanamayan hastalarda, takrolimus tedavisi, uygun olan endikasyon için intravenöz olarak başlatılabilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Takrolimus veya ENVARUSUS bileşiminde bulunan yardımcı maddelerden herhangi birine ve diğer makrolidlere karşı aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Takrolimus ile hızlı veya uzun salımlı takrolimus formülasyonlarının kazara, kasıtsız veya gözetimsiz süstitüsyon dahil olmak üzere ilaç tedavisi hataları gözlemlenmiştir. Bu, graft rejeksiyonu dahil olmak üzere ciddi advers reaksiyonlara veya düşük veya aşırı takrolimus maruziyetinin sonucu olabilecek diğer advers reaksiyonlara yol açmıştır.

Takrolimus hızlı veya uzatılmış salımlı formülasyonlarının dikkatsiz, kasıtlı olmadan veya denetimsiz olarak birbiriyle değiştirilmesi emniyetli değildir. Bu durum, organ reddine yol açabilir veya takrolimusa sistemik maruziyette klinik farklılıklara bağlı olarak, bağışıklık sisteminin aşırı baskılanmasını da kapsayan yan etki sıklığını artırabilir. Hastalar, günlük doza karşılık gelen tek bir takrolimus formülasyonu ile tedavilerine devam etmelidirler; formülasyondaki veya uygulanan dozdaki değişiklikler yalnızca organ nakli uzmanının yakın denetimi altında gerçekleştirilmelidir (Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.8 İstenmeyen etkiler).

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

18 yaş altı çocuklarda ENVARUSUS kullanımı tavsiye edilmemektedir, güvenliliği ve etkililiği konusunda yeterli bilgi yoktur.

Hastalar günlük dozlama rejimine karşılık gelen tek bir takrolimus formülasyonunda tutulmalıdır.

Yetişkin hastalarda diğer immünosüpresif tıbbi ürünlerle tedaviye dirençli allograft rejeksiyonunun tedavisi için uzatılmış salımlı formülasyona sahip ENVARUSUS için henüz herhangi bir klinik çalışma bulunmamaktadır.

Yetişkin kalp, akciğer, pankreas veya bağırsak allograft alıcılarında transplant rejeksiyonunun profilaksisi için ENVARUSUS hakkında henüz herhangi bir klinik veri bulunmamaktadır.

Transplantasyon sonrasındaki erken dönemde şu parametrelerin düzenli takibi gerekmektedir: kan basıncı, EKG, nörolojik ve görsel durum, açlık kan glukoz düzeyleri, elektrolitler

(özellikle potasyum), karaciğer ve böbrek fonksiyonu testleri, hematolojik parametreler, koagülasyon değerleri ve plazma protein tayinleri. Klinik olarak anlamlı değişiklikler görülürse, immünoşüpresif rejimde ayarlamalar düşünülmelidir.

Etkileşim potansiyeline sahip maddeler (bkz. bölüm 4.5 *Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri*), özellikle de güçlü CYP3A4 inhibitörleri (telaprevir, boseprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromisin veya klaritromisin gibi) veya CYP3A4 indükleyicileri (rifampisin veya rifabutin gibi) takrolimus ile beraber kullanıldığında; benzer takrolimus maruziyeti sağlamak için uygun takrolimus dozunu ayarlamak üzere, takrolimusun kandaki düzeylerinin izlenmesi gereklidir.

ENVARUSUS alınırken hem kandaki konsantrasyonlarda, hem de takrolimusun terapötik etkisinde azalmaya yol açabilecek etkileşim riski nedeniyle St.John's Wort-Sarı Kantaron (*Hypericum perforatum*) içeren bitkisel preparatların kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. bölüm 4.5 *Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri*).

Siklosporin ve takrolimusun birlikte kullanımından kaçınılmalıdır ve daha önce siklosporin almış hastalara takrolimus uygulanırken dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.2 *Pozoloji ve uygulama şekli* ve bölüm 4.5 *Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri*).

Yüksek potasyum alımından veya potasyum tutucu diüretiklerin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.5 *Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri*).

Takrolimusun nefrotoksik veya nörotoksik etkilere sahip olduğu bilinen bazı maddelerle kombinasyonları bu etkilerin oluşma riskini artırabilir (bkz. bölüm 4.5 *Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri*).

İmmünoşüpresanlar, aşılama verilecek yanıtı etkileyebilir ve takrolimus tedavisi esnasında aşılama daha az etkili olabilir. Canlı aşıların kullanımından kaçınılmalıdır.

Gastrointestinal hastalıklar

Takrolimus ile tedavi edilen hastalarda gastrointestinal perforasyon bildirilmiştir. Gastrointestinal perforasyon yaşamı tehdit eden veya ciddi bir duruma yol açabilecek tıbbi açıdan önemli bir olay olduğu için şüphelenilen semptomların veya belirtilerin ortaya çıkması halinde derhal uygun tedaviye başlanmalıdır.

Takrolimusun kandaki düzeyleri diyare epizotları esnasında anlamlı şekilde değişebileceği için diyare epizotları esnasında takrolimus konsantrasyonunun ayrıca izlenmesi tavsiye edilir.

Kalp hastalıkları

Takrolimus ile tedavi edilen hastalarda nadir durumlarda kardiyomiyopati olarak bildirilen ventriküler hipertrofi veya septum hipertrofisi gözlemlenmiştir. Takrolimusun kandaki çukur konsantrasyonlarının önerilen maksimum düzeylerden çok daha yüksek olduğu çoğu vaka reversibl olmuştur. Bu klinik durumların oluşma riskini artırdığı gözlemlenen diğer faktörler arasında; önceden var olan kalp hastalığı, kortikosteroid kullanımı, hipertansiyon, renal veya hepatik disfonksiyon, enfeksiyonlar, aşırı sıvı yüklenmesi ve ödem yer almıştır. Buna bağlı olarak, önemli derecede immünoşüpresif tedavi alan yüksek riskli hastalar, transplattan önce ve sonra ekokardiyografi veya EKG gibi prosedürler kullanılarak izlenmelidirler (örn. başlangıçta 3 ayda ve ardından 9-12 ayda). Anormalliklerin gelişmesi halinde, ENVARUSUS dozunun azaltılması veya tedavinin başka bir immünoşüpresif ajanla değiştirilmesi düşünülmelidir.

Takrolimus uzun QT sendromu / Torsades de Pointes'e neden olabilir. Bu nedenle tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanılmamalıdır.

QT uzaması için diğer risk faktörlerini taşıyan QT uzaması kişisel veya aile öyküsü olan hastalarda dahil olmak üzere, konjestif kalp yetmezliği, bradikardi ve elektrolit anormallikleri olan hastalarda, aşağıdaki durumlar dahilinde ancak bunlarla sınırlı olmaksızın dikkatli olunmalıdır:

- Kazanılmış QT uzaması,
- QT aralığını uzattığı bilinen ya da takrolimus maruziyetini artıran ilaçlar kullanılması. (Bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

Özellikle, takrolimusu, QT aralığını uzatma potansiyeli olan diğer ilaçlarla birlikte uygularken, QT uzamasının izlenmesi tavsiye edilmektedir.

Lenfoproliferatif hastalıklar ve maligniteler

Takrolimus ile tedavi edilen hastalarda Epstein-Barr Virüsü (EBV) ile ilişkili lenfoproliferatif hastalıkların geliştiği bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8 *İstenmeyen etkiler*). Eşzamanlı olarak verilen antilenfositik antikolarlar (örn. basiliksimab, daklizumab) gibi immünoşüpresiflerin kombinasyonu, EBV ile ilişkili lenfoproliferatif hastalıkların riskini artırır. Epstein-Barr Virüsü (EBV)-Viral Kapsid Antijenin (VCA) negatif olduğu hastalarda lenfoproliferatif hastalıkların gelişme riskinin daha fazla olduğu bildirilmiştir. Dolayısıyla Epstein-Barr Virüsü (EBV)-Viral Kapsid Antijenin (VCA) negatif olduğu bu hasta grubunda EBV-VCA serolojisi, ENVARSUS tedavisi başlatılmadan önce belirlenmelidir. Tedavi esnasında, EBV-PCR ölçümü ile dikkatli bir izlem gerçekleştirilmesi tavsiye edilir. Kanda pozitif EBV-PCR varlığı aylarca sürebilir ve *kendi başına* lenfoproliferatif hastalık veya lenfoma göstergesi değildir.

Diğer potent immünoşüpresif bileşiklerle olduğu gibi sekonder kanser riski bilinmemektedir (bkz. bölüm 4.8 *İstenmeyen etkiler*).

Diğer immünoşüpresif ajanlarla olduğu gibi potansiyel malign deri değişiklikleri riski nedeniyle güneş ışığına ve UV ışınlarına maruziyet hali, koruyucu giysi giyilerek ve yüksek koruma faktörlü bir güneş kremi kullanılarak sınırlandırılmalıdır.

ENVARSUS dahil immünoşüpresanlarla tedavi edilen hastalar artan fırsatçı enfeksiyon riski altındadır (bakteriyel, fungal, viral ve protozoal). Bu enfeksiyonlar arasında BK virüsü ile ilişkili nefropati ve John Cunningham (JC) virüsü ile ilişkili çok odaklı lökoensefalopati (PML) yer alır. Bu enfeksiyonlar sıklıkla yüksek bir immünoşüpresif yük ile ilişkilidir ve kötüleşen renal fonksiyonları veya nörolojik semptomları olan immün sistemi baskılanmış hastalarda hekimlerin ayırt edici tanılarda göz önünde bulundurması gereken durumlardır.

Takrolimus ile tedavi edilen hastalarda posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES) geliştiği bildirilmiştir. Takrolimus alan hastalarda baş ağrısı, değişen mental durum, inme ve görme bozuklukları gibi PRES'i işaret eden semptomların bulunması halinde radyolojik görüntüleme (örn. Manyetik Rezonans-MR) gerçekleştirilmelidir. PRES tanısı konulursa, uygun kan basıncı ve seizure (tutarık) kontrolü ve sistemik takrolimusun anında bırakılması tavsiye edilir. Hastaların çoğu uygun tedbirler alındıktan sonra tamamen iyileşir.

Saf Kırmızı Hücre Aplazisi

Takrolimus ile tedavi edilen hastalarda saf kırmızı hücre aplazisi (Pure Red Cell Aplasia-PRCA) vakaları bildirilmiştir. Tüm hastalarda parvovirüs B19 enfeksiyonu, altta yatan hastalık veya PRCA ile ilişkili eşzamanlı beşeri ürün kullanımı gibi PRCA'ya özgü risk faktörleri bildirilmiştir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Takrolimus alan hastalarda alerjik ve anafilaktoid reaksiyonlar gözlemlenmiştir

Özel popülasyonlar

Beyaz ırk dışındaki hastalarda ve artan immünolojik risk altındaki hastalarda (örn. yeniden transplantasyon, panel reaktif antikorların kanıtı, (PRA) varlığı) sınırlı deneyim bulunmaktadır.

Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun azaltılması gerekebilir (bkz. bölüm 4.2 *Pozoloji ve uygulama şekli*).

ENVARSUS her tabletinde, 41.7 mg laktöz monohidrat içermektedir: nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da galaktoz-laktöz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Metabolik etkileşimler

Sistemik olarak kullanılan takrolimus, hepatic CYP3A4 tarafından metabolize edilir. Ayrıca bağırsak duvarında bulunan CYP3A4 tarafından gastrointestinal olarak metabolize edildiğine dair kanıt bulunmaktadır. CYP3A4'ü inhibe ettiği veya indüklediği bilinen maddelerin eşzamanlı olarak kullanılması takrolimus metabolizmasını etkileyebilir veya bu durumda takrolimusun kandaki düzeylerini artırabilir veya azaltabilir.

ENVARSUS, CYP3A4 metabolizmasını değiştiren maddeler ya da takrolimus kan seviyelerini etkileme potansiyeli bulunan maddeler ile birlikte alındığında; etkin madde takrolimusun kan düzeylerinin, renal fonksiyonların ve diğer yan etkilerin yakından izlenmesi ve benzer takrolimus düzeylerini korumak için tedavi dozunun uygun şekilde ayarlanması veya tedavinin kesilmesi önemle tavsiye edilmektedir (bkz. bölüm 4.2 ve bölüm 4.4).

Metabolizma İnhibitörleri

Takrolimusun kan düzeylerini artırma potansiyeline sahip CYP3A4 inhibitörleri

Klinik olarak; ketakonazol, flukonazol, itrakonazol ve vorikonazol gibi antifungal ajanlar; makrolid antibiyotiği eritromisin; HIV proteaz inhibitörleri (örn. ritonavir, nelfinavir, sakuinavir) veya Hepatit C Virüsü (HCV) proteaz inhibitörleri (örn. telaprevir, boseprevir) ile güçlü etkileşimler gözlemlenmiştir. Bu maddelerin eşzamanlı kullanımı, neredeyse tüm hastalarda takrolimus dozlarının azaltılmasını gerektirebilir.

Farmakokinetik çalışmalar, kan düzeylerindeki artışın gastrointestinal metabolizmanın inhibisyonu nedeniyle, takrolimusun oral biyoyararlanımında meydana gelen artıştan kaynaklandığını göstermiştir. Hepatik klerens üzerindeki etki daha az belirgindir.

Klotrimazol, klaritromisin, josamisin, nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil, amiodaron, danazol, etinilestradiol, omeprazol ve nefazodon ile daha zayıf etkileşimler gözlemlenmiştir.

In vitro olarak aşağıdaki maddelerin takrolimus metabolizmasının potansiyel inhibitörleri olduğu gösterilmiştir: bromokriptin, kortizon, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenitoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretindron, kinidin, tamoksifen ve (triasetil) olenandomisin.

Greyfurt suyunun takrolimusun kandaki düzeyini artırdığı ve dolayısıyla kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir.

Lansoprazol ve siklosporin, takrolimusun CYP3A4 aracılı metabolizmasını potansiyel olarak inhibe edebilir ve böylece takrolimus tam kan konsantrasyonlarını artırabilir.

Yükselmiş takrolimus kan seviyelerine yol açma potansiyeli olan diğer etkileşimler

Takrolimus yaygın olarak plazma proteinlerine bağlanır. Bu nedenle plazma proteinlerine yüksek afinitesi olan diğer aktif maddelerle olası etkileşimler göz önünde bulundurulmalıdır (örneğin non-steroid antiinflamatuar ilaçlar, oral antikoagülanlar veya oral antidiyabetikler).

Takrolimusun sistemik maruziyetini artırabilecek diğer potansiyel etkileşimler arasında prokinetik ajanlar (metoklopramid ve sisaprid), simetidin ve magnezyum-aluminyum-hidroksit yer alır.

Metabolizma İndükleyicileri

Takrolimusun kan düzeylerini düşürme potansiyeline sahip CYP3A4 indükleyiciler

Klinik olarak aşağıdaki maddelerin takrolimusun kan düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir:

Hemen tüm hastalarda takrolimus dozlarının artırılmasını gerektiren rifampisin, fenitoin ve St. John's Wort/Sarı Kantaron (*Hypericum perforatum*) ile etkileşimler gözlemlenmiştir. Ayrıca fenobarbital ile klinik olarak anlamlı etkileşimler gözlemlenmiştir. Kortikosteroidlerin idame dozlarının takrolimusun kandaki düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir.

Akut rejeksiyon tedavisi için uygulanan yüksek dozda prednizolon veya metilprednizolon takrolimusun kandaki düzeylerini artırma veya düşürme potansiyeline sahiptir.

Karbamazepin, metamizol ve izoniazid takrolimus konsantrasyonlarını düşürme potansiyeline sahiptir.

Takrolimus'un diğer tıbbi ürünlerin metabolizması üzerindeki etkisi

Takrolimus bilinen bir CYP3A4 inhibitörüdür; dolayısıyla takrolimusun CYP3A4 ile metabolize olduğu bilinen tıbbi ürünlerle eşzamanlı kullanım bu tıbbi ürünlerin metabolizmasını etkileyebilir.

Siklosporin'in yarılanma ömrü eşzamanlı olarak takrolimus verildiğinde uzar. Ayrıca, sinerjistik/aditif nefrotoksik etkiler meydana gelebilir. Bu nedenlerle, siklosporin ve takrolimusun birlikte uygulanması tavsiye edilmez ve daha önce siklosporin almış hastalara takrolimus uygulanırken dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve bölüm 4.4).

Takrolimus'un fenitoinin kandaki düzeyini artırdığı gösterilmiştir.

Takrolimus artmış hormon maruziyetine yol açabileceğinden, steroid-bazlı kontraseptiflerin klerensini azaltabilir. Bu nedenle kontraseptif yöntemlere karar verilirken dikkatli olunmalıdır.

Takrolimus ve statinler arasındaki etkileşimler hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır. Klinik veriler, statinlerin farmakokinetik özelliklerinin takrolimusun eş zamanlı olarak uygulanması halinde büyük ölçüde değişmeden kaldığını göstermektedir.

Hayvan çalışmalarından elde edilen veriler takrolimusun, pentobarbital ve antipirinin klerensini potansiyel olarak düşürebileceğini ve yarılanma ömrünü artırabileceğini göstermiştir.

Klinik olarak zararlı etkilere yol açan diğer etkileşimler

Takrolimus'un nefrotoksik veya nörotoksik etkilere sahip olduğu bilinen tıbbi ürünlerle eşzamanlı kullanımı bu etkileri artırabilir (örn. aminoglikozitler, giraz inhibitörleri, vankomisin, kortrimoksazol, NSAİİ'ler, gansiklovir veya asiklovir).

Amfoterisin B ve ibuprofenin takrolimus ile birlikte uygulanmasını takiben nefrotoksisitede artış gözlemlenmiştir.

Takrolimus tedavisi hiperkalemiye neden olabileceğinden veya önceden var olan hiperkalemiyi artırabileceği için, yüksek potasyum alımından veya potasyum tutucu diüretik kullanımından (örn. amilorid, triamteren veya spironolakton) kaçınılmalıdır.

İmmünoşüpresanlar aşılama verileri etkileyebilir ve takrolimus tedavisi esnasında aşılama daha az etkili olabilir. Canlı aşılardan kaçınılmalıdır.

Proteine bağlanma

Takrolimus, plazma proteinlerine geniş ölçüde bağlanmaktadır. Plazma proteinleri için yüksek afiniteye sahip olduğu bilinen diğer etkin maddelerle olası etkileşimler dikkate alınmalıdır (örn. NSAİİ'ler, oral antikoagülanlar veya oral antidiyabetikler).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Takrolimus steroid yapıdaki kontraseptiflerin klerensini artan hormon maruziyetine bağlı olarak azaltabileceğinden, kontraseptif önlemlere karar verilirken özel dikkat gösterilmelidir. Etkili ve hormon kaynaklı olmayan doğum kontrol yöntemleri tercih edilmelidir.

Gebelik dönemi

İnsan verileri takrolimusun plasentadan geçtiğini göstermektedir. Organ transplantı alıcılarından elde edilen sınırlı veriler diğer immünoşüpresif ilaçlarla karşılaştırıldığında takrolimus tedavisi altında gebeliğin seyri ve sonrasında advers olay riskinin arttığına dair herhangi bir kanıtın olmadığını göstermektedir. Ancak, spontan düşük vakaları bildirilmiştir. Bugüne kadar bunun dışında ilgili hiçbir epidemiyolojik veri elde edilememiştir. Takrolimus tedavisi, gebe kadınlarda daha güvenli bir alternatif olmadığında ve sağlanacak faydanın fetüs üzerindeki potansiyel riski haklı çıkardığı durumlarda düşünülebilir. *In utero* maruziyet durumunda yenidoğanın, takrolimusun yol açacağı potansiyel advers olayları açısından izlenmesi tavsiye edilir (özellikle böbrekler üzerindeki etkiler). Prematüre doğum (<37 hafta) riski bulunmaktadır (66 / 123 doğum insidansı, yani %53,7; ancak veriler yenidoğanların büyük kısmının gebelik yaşı için normal doğum ağırlığına sahip olduğunu göstermiştir). Yenidoğanda hiperkalemiye neden olabilir (8 / 111 yenidoğan insidansı, yani %7.2) ancak bu durum kendiliğinden normale döner. Sıçanlarda ve tavşanlarda takrolimus, maternal toksisite sergileyen dozlarda, embriyofetal toksisiteye neden olmuştur (bkz. bölüm 5.3 *Klinik öncesi güvenilirlik verileri*).

ENVARUSUS gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

İnsan verileri takrolimusun anne sütüne geçtiğini göstermektedir. Yenidoğan üzerindeki zararlı etkiler dışlanamayacağı için ENVARUSUS ile tedavi sırasında emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlarda takrolimusun erkek fertilitesi üzerinde azalan sperm sayısı ve azalan motilite şeklinde negatif etkiye sahip olduğu gözlemlenmiştir (bkz. bölüm 5.3)

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ENVARUSUS'un araç ve makine kullanma becerisi üzerinde az da olsa bir etkisi olabilir. Takrolimus görme ve nörolojik bozukluklara yol açabilir. Bu etki ENVARUSUS'un alkolle birlikte alınması halinde artabilir.

Takrolimusun (ENVARUSUS) araç veya makine kullanma üzerindeki etkileri hakkında hiçbir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

4.8 İstenmeyen etkiler

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

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

ENVARUSUS ile gözlemlenen advers reaksiyonlar aşağıda MedDRA sistemine göre sınıflandırılmıştır. Advers ilaç reaksiyon sıklık derecelerine göre listelenmektedir: 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 potent immünoşüpresif ajanlar için de iyi bilindiği gibi takrolimus kullanan hastalar sık sık artan enfeksiyon riski (viral, bakteriyel, fungal, protozoal) altındadır. Önceden var olan enfeksiyonların seyri şiddetlenebilir. Hem yaygın hem de lokalize enfeksiyonlar meydana gelebilir.

Takrolimus dahil immünoşüpresanlarla tedavi edilen hastalarda BK virüsü ile ilişkili nefropati ve Jacobs Creutzfeld virüsü ile ilişkili progresif çok odaklı lökoensefalopati (PML) vakaları bildirilmiştir.

İyi huylu , kötü huylu ve tanımlanamayan neoplazmalar (Kist ve polipler de dahil olmak üzere)

İmmünoşüpresif tedavi alan hastalarda malignite geliştirme riski yüksektir. Takrolimus tedavisi ile ilişkili olarak EBV ile ilişkili lenfoproliferatif hastalıklar ve deri maligniteleri dahil olmak üzere benign ve malign neoplazmlar bildirilmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

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

Seyrek: Trombotik trombositopenik purpura, hipoprotrombinemi

Bilinmiyor: Saf kırmızı hücre aplazisi, agranulositoz, hemolitik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Takrolimus alan hastalarda alerjik ve anafilaktoid reaksiyonlar gözlemlenmiştir (bkz. bölüm 4.4 *Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*).

Endokrin hastalıklar

Seyrek: Hirsutizm

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Diabetes mellitus, hiperglisemik durumlar, hiperkalemi

Yaygın: Anoreksi, metabolik asidozlar, diğer elektrolit anormallikleri, hiponatremi, aşırı sıvı yüklenmesi, hiperürisemi, hipomagnezemi, hipokalemi, hipokalsemi, iştah kaybı, hiperkolesterolemi, hiperlipidemi, hipertrigliseridemi, hipofosfatemi

Yaygın olmayan: Dehidrasyon, hipoglisemi, hipoproteinemi, hiperfosfatemi

Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın: Uykusuzluk

Yaygın: Konfüzyon ve dezoryantasyon, depresyon, anksiyete semptomları, halüsinasyon, mental bozukluklar, depresif duygudurum, duygudurum bozuklukları, kabus

Yaygın olmayan: Psikotik bozukluk

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Bağ ağrısı, titreme

Yaygın: Sinir sistemi hastalıkları nöbetleri, bilinç bozuklukları, periferik nöropati, sersemlik, parestezi ve disestezi, yazı yazma bozukluğu

Yaygın olmayan: Ensefalopati, santral sinir sistemi kanamaları ve serebrovasküler olaylar, koma, konuşma ve dil ifade anormallikleri, paralizisi ve parezi, amnezi

Seyrek: Hipertoni

Çok seyrek: Miyasteni

Göz hastalıkları

Yaygın: Göz bozuklukları, bulanık görme, fotofobi

Yaygın olmayan: Katarakt

Seyrek: Körlük

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Kulak çınlaması

Yaygın olmayan: Hipoakuzi

Seyrek: Nörosensoryel sağırılık

Çok seyrek: İşitme bozukluğu

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: İskemik koroner arter hastalıkları, taşikardi

Yaygın olmayan: Kalp yetmezliği, ventriküler aritmi ve kalp krizi, supraventriküler aritmiler, kardiomyopatiler, anormal EKG bulguları, ventriküler hipertrofi, palpasyonlar, kalp hızı ve nabız bulgularında anormallik

Seyrek: Perikardiyal efüzyon

Çok seyrek: Anormal ekokardiyografi (EKG)

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hipertansiyon

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

Yaygın olmayan: Derin ven trombozu, şok, enfarktüs

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Parankimal akciğer bozuklukları, dispne, plevral efüzyon, öksürük, farenjit, burun tıkanıklığı ve enflamasyonlar

Yaygın olmayan: Solunum yetmezliği, solunum yolu bozuklukları, astım

Seyrek: Akut solunum yetmezliği sendromu

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: İshal, mide bulantısı

Yaygın: Gastrointestinal belirtiler ve semptomlar, kusma, gastrointestinal ve abdominal ağrılar, gastrointestinal enflamatuvar durumlar, gastrointestinal kanamalar, gastrointestinal ülserasyon ve perforasyon, assit, stomatit ve ülserasyon, konstipasyon, dispeptik belirtiler ve semptomlar, gaz, şişlik ve gerginlik, yumuşak dışkılama

Yaygın olmayan: Akut ve kronik pankreatit, peritonit, kan amilaz değerinde artış, paralitik ileus, gastroözofageal reflü hastalığı, gastrik boşalmada bozukluk

Seyrek: Pankreatik psödokist , subileus

Hepato-bilier hastalıklar

Çok yaygın: Karaciğer fonksiyon testi anormallığı

Yaygın: Safra kanalı bozuklukları, hepatoselüler hasar ve hepatit, kolestaz ve sarılık

Seyrek: Ven-oklüzif karaciğer hastalığı, hepatik arter trombozu

Çok seyrek: Karaciğer yetmezliği

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, kaşıntı, alopesi, akne, terlemede artış

Yaygın olmayan: Dermatit, foto-sensitivite

Seyrek: Toksik epidermal nekroliz (Lyell's sendromu)

Çok seyrek: Stevens Johnson sendromu

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji, sırt ağrısı, kas krampları, eklem uzuvlarında ağrı

Yaygın olmayan: Eklem bozuklukları

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok yaygın: Renal bozukluk

Yaygın: Renal yetmezlik, akut renal yetmezlik, toksik nefropati, renal tübüler nekroz, üriner anormallikler, oligüri, mesane ve üretrada semptomlar

Yaygın olmayan: Hemolitik üremik sendrom, anüri

Çok seyrek: Nefropati, hemorajik sistit

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Dismenore ve endometrial ya da uterin kanama

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Febril bozukluklar, ağrı ve rahatsızlık, astenik durumlar, ödem, vücut sıcaklığı algısında bozulma, kanda alkalik fosfataz artışı, kilo artışı

Yaygın olmayan: Kilo kaybı, grip benzeri hastalık, kanda laktat dehidrojenaz artışı, gerginlik hissi, anormallik hissi, çoklu organ yetmezliği, göğüste baskı hissi, sıcaklık intoleransı

Seyrek: Düşme, ülser, göğüs sıkışması, hareketlilikte azalma, susuzluk

Çok seyrek: Yağ dokusunda artış

Cerrahi ve tıbbi prosedürler:

Yaygın: Primer graft disfonksiyonu

Hızlı veya uzun salımlı takrolimus formülasyonlarının kazara, kasıtsız veya gözetimsiz kullanımı dahil olmak üzere ilaç tedavisi uygulamasında hatalar gözlemlenmiştir.

ENVARUSUS alan böbrek transplantı hastalarında gerçekleştirilen klinik çalışmalarda, en sık advers reaksiyonlar (en az hastaların %2'si) arasında tremor, diabetes mellitus, kan kreatininde artış, idrar yollarında enfeksiyon, hipertansiyon, BK virüsü enfeksiyonu, böbrek yetmezliği, diyare, çeşitli ajanlara karşı toksisite ve toksik nefropati görülmüş olup, bunların tümünün immünoşüpresif tedavi altındaki hasta popülasyonlarında meydana geldiği bilinmektedir. Genel anlamda; çalışma ilaçları olan günde bir kez ENVARUSUS ve takrolimus hızlı salımlı kapsül (Prograf) tedavileri arasında, advers olaylar açısından nedensel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

ENVARSUS tedavisi altındaki karaciğer transplantı hastalarında gerçekleştirilen klinik çalışmalarda en sık karşılaşılan advers olaylar (en az hastaların %2'si) arasında tremor, baş ağrısı, yorgunluk, hiperkalemi, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, kan kreatininde artış, sersemlik, hepatit C, kas spazmları, tinea enfeksiyonu, lökopeni, sinüzit ve ÜSYE olup, tamamının, immünoşüpresif tedavi altındaki ilgili hasta popülasyonlarında görülebilen advers olaylar olduğu bilinmektedir. Böbrek transplantı hastalarında da olduğu üzere günde bir kez ENVARSUS ve takrolimus hızlı salımlı kapsül (Prograf) tedavileri arasında advers olaylar açısından nedensel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

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

Aşırı doz ile ilgili deneyim sınırlıdır. Takrolimus ile bazı doz aşımı vakaları bildirilmiştir. Semptomlar arasında tremor, baş ağrısı, mide bulantısı ve kusma, enfeksiyonlar, ürtiker, letarji ve kan üre nitrojeni, serum kreatinin ve alanin aminotransferaz düzeylerinde artış yer almıştır.

Takrolimus tedavisinin spesifik bir antidotu yoktur. Doz aşımı meydana geldiğinde, genel destekleyici tedbirler ve semptomatik tedavi gerçekleştirilmelidir.

Yüksek molekül ağırlığına, suda zayıf çözünürlüğüne ve yaygın eritrosit ve plazma proteini bağlanmasına dayalı olarak takrolimusun diyalize edilemeyeceği öngörülmektedir. Çok yüksek plazma düzeylerine sahip izole hastalarda, hemofiltrasyon veya diafiltrasyon toksik konsantrasyonların azaltılmasında etkili olmuştur. Oral intoksikasyon vakalarında, gastrik lavaj ve/veya emicilerin (aktif kömür gibi) kullanımı ağızdan alımdan hemen sonra kullanılması halinde faydalı olabilir.

Bununla birlikte, ENVARSUS'un doz aşımı ile ilgili doğrudan bir deneyim bulunmamaktadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmünoşüpresanlar, kalsinörin inhibitörleri,

ATC kodu: L04AD02

Etki mekanizması

Moleküler düzeyde, takrolimusun etkilerine bileşiğin intraselüler akümülyasyonundan sorumlu bir sitozolik proteine (FKBP-12) bağlanmanın aracılık ettiği görülmektedir. FKBP12-takrolimus kompleksi spesifik ve rekabetçi bir biçimde kalsinörine bağlanarak ve inhibe ederek T-hücresi sinyal transdüksiyon yollarının kalsiyuma bağımlı inhibisyonuna yol açabilir ve böylece ayrı sitokin genleri kümesinin transkripsiyonunu önleyebilir.

Takrolimus yüksek derecede potent bir immünoşüpresif ajandır ve hem *in vitro* hem de *in vivo* deneylerde kanıtlanmış aktiviteye sahiptir.

Özellikle, takrolimus graft rejeksiyonundan sorumlu olan sitotoksik lenfositlerin oluşumunu inhibe eder. Takrolimus T-hücresi aktivasyonunu ve T-helper-hücre bağımlı B-hücresi proliferasyonunu ve aynı zamanda lenfokinlerin (interlökin-2, -3 ve γ -interferon) ve interlökin-2 reseptörü oluşumunu baskılar.

Günde bir kez takrolimus ENVARSUS ile gerçekleştirilen klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar:

Böbrek transplantasyonu

Mikofenolat Mofetil (MMF) kortikosteroidleri ve IL-2 reseptör antagonistinin tedavi standardı olarak ENVARSUS ve Prograf ile ayrı ayrı kombine edildiği randomize, çift kör, çift plasebo bir çalışmada bu kombinasyonların etkililiği ve güvenliliği 543 de novo böbrek transplantı almış hastada karşılaştırılmıştır.

360 günlük çalışma boyunca klinik olarak şüphelenilen ve tedavi edilen rejeksiyonların bir veya birden fazla epizotuna sahip hastaların yüzdesi ENVARSUS grubu (N=268) için %13.8 ve takrolimus hızlı salımlı kapsüller grubu (N=275) için %15.6 olmuştur. 360 günlük çalışma boyunca merkezi olarak okunan, biyopsi ile doğrulanan akut rejeksiyon (BPAR) olay oranı ENVARSUS grubunda (N=268) %13.1 ve takrolimus hızlı salımlı kapsüller grubunda (N=275) %13.5 olmuştur. Ölüm, graft kaybı, merkezi olarak okunan BPAR ve takibe kadar kaybı içeren birleşik sonlanım noktası ile ölçülen etkililik başarısızlık oranı ENVARSUS grubunda %18.3 ve takrolimus hızlı salımlı kapsüller grubunda %19.6 olmuştur. Tedavi farkı (ENVARSUS- takrolimus hızlı salımlı kapsüller) -%1.35 olmuştur (%95 güven aralığı [-%7.94,%5.27]). Tedavide ortaya çıkan fatal advers olaylar ENVARSUS hastalarının %1.8'inde ve takrolimus hızlı salımlı kapsül hastalarının %2.5'inde meydana gelmiştir.

Her ikisi de mikofenolat mofetil (MMF) veya mikofenolat sodyum (MPS) ve kortikosteroidler ile kombinasyon halinde ENVARSUS ve takrolimus hızlı salımlı kapsüllerin etkililiği ve güvenliliği 324 stabil böbrek transplantı almış hastada karşılaştırılmıştır. 360 günlük çalışma boyunca lokal olarak okunan, biyopsi ile doğrulanan akut rejeksiyon (BPAR) olay oranı takrolimus hızlı salımlı kapsüller 1:0.7 mg doz oranında dönüştürme sonrasında ENVARSUS grubunda (N=162) %1.2 ve takrolimus hızlı salımlı kapsüllerde tutulan grupta (N=162) %1.2 olmuştur. Ölüm, graft kaybı, lokal olarak okunan BPAR ve takibe kadar kaybı içeren birleşik sonlanım noktası ile ölçülen etkililik başarısızlık oranı hem ENVARSUS grubunda hem de takrolimus hızlı salımlı kapsüller grubunda %2.5 olmuştur. Tedavi farkı (ENVARSUS - takrolimus hızlı salımlı kapsüller) %0 olmuştur (%95 güven aralığı [-%4.21,%4.21]). Merkezi olarak okunan BPAR ile aynı birleşik son noktanın kullanıldığı tedavi başarısızlık oranı ENVARSUS grubunda %1.9 ve takrolimus hızlı salımlı kapsüller grubunda %3.7 olmuştur (%95 güven aralığı [-%6.51, %2.31]). Tedavide ortaya çıkan fatal advers olaylar ENVARSUS hastalarının %1.2'sinde ve takrolimus hızlı salımlı kapsüller hastalarının %0.6'sında meydana gelmiştir.

Karaciğer transplantasyonu

Her ikisi de kortikosteroidler ile kombinasyon halinde ENVARSUS ve takrolimus hızlı salımlı kapsüllerinin farmakokinetik özellikleri, etkililiği ve güvenliliği 88'i ENVARSUS tedavisi almış 117 karaciğer transplantı alan hastada karşılaştırılmıştır. *De novo* karaciğer transplantı çalışmasında, 29 gönüllü ENVARSUS ile tedavi edilmiştir. 360 günlük çalışma döneminde biyopsi ile doğrulanan akut rejeksiyon olay oranı ENVARSUS grubu ve takrolimus hızlı salımlı grubu arasında anlamlı bir farklı olmamıştır. Birleşik de novo ve kararlı karaciğer transplant popülasyonu için fatal tedavide ortaya çıkan advers olayların genel insidansı ENVARSUS grubu ve takrolimus hızlı salımlı grubu arasında anlamlı bir farklı olmamıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim

ENVARUSUS'un oral biyoyararlanımı, ürün yemekten sonra uygulandığında azalmıştır; doğrudan yüksek yağlı bir yemekten sonra alındığında absorpsiyon derecesi %55 azalmış ve maksimum plazma konsantrasyonu %22 azalmıştır. Dolayısıyla, maksimum absorpsiyon elde etmek için ENVARUSUS genel olarak aç karnına alınmalıdır.

İnsanlarda takrolimusun gastrointestinal kanal boyunca absorbe edilebildiği gösterilmiştir. Hızlı salımlı takrolimuslar genellikle hızlı bir şekilde absorbe edilirler. ENVARUSUS kararlı halde yaklaşık 6 saatlik (t_{max}) bir sürede maksimum kan konsantrasyonuna (C_{max}) çıkma ortalama süresine sahip uzamış bir oral emilim profili sergileyen uzun salımlı bir takrolimus formülasyonu özelliğindedir.

Takrolimusun emilimi değişkenlik gösterir ve takrolimusun ortalama oral biyoyararlanımı %20-%25 aralığındadır (yetişkinlerde bireysel aralık %6-%43). Oral biyoyararlanım, böbrek transplantı hastalarında takrolimus hızlı salımlı formülasyonun (Prograf) aynı dozu ile karşılaştırıldığında ENVARUSUS için yaklaşık %40 daha yüksektir.

Hem takrolimus hızlı salımlı formülasyon (Prograf) hem de takrolimus günde bir kez formülasyon (Advagraf) ile karşılaştırıldığında ENVARUSUS için, daha yüksek C_{avg} (~50%), azaltılmış tepe çukur dalgalanması (C_{max}/C_{min}) ve daha uzun T_{max} görülmüştür. C_{max} için ortalama değerler, dalgalanma derecesi yüzdesi ve salınım derecesi yüzdesi ENVARUSUS tabletlerin uygulanmasında anlamlı şekilde daha düşük olmuştur.

Kararlı durumda eğri altında kalan alan (EAA) ve tam kan çukur seviyeleri arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Tam kan çukur seviyelerinin izlenmesi bu nedenle sistemik maruziyet konusunda iyi bir gösterge olabilir.

In vitro test sonuçları alkol alımı ile ilgili herhangi bir *in vivo* doz indirimi riski olmadığını göstermektedir.

Dağılım

İnsanlarda, intravenöz infüzyondan sonra takrolimusun dispozisyonu bifazik olarak tanımlanabilir.

Sistemik dolaşımda takrolimus eritrositlere güçlü bir biçimde bağlanarak tam kan/plazma konsantrasyonları için yaklaşık 20:1 dağılım oranı ile sonuçlanır. Plazmada, takrolimus plazma proteinlerine, temel olarak serum albüminine ve α -1-asit glikoproteinine yüksek bir oranda bağlanır (>%98.8).

Takrolimus vücutta yaygın olarak dağılır. Plazma konsantrasyonlarına dayalı olarak kararlı halde dağılım hacmi yaklaşık 1.300 L'dir (sağlıklı gönüllüler). Tam kana dayalı karşılık gelen verilerin ortalaması 47.6 L'dir.

Biyotransformasyon

Takrolimus öncelikli olarak sitokrom P450-3A4 tarafından karaciğerde yaygın olarak metabolize edilir. Takrolimus büyük oranda bağırsak duvarında metabolize olur. Tanımlanmış çeşitli metabolitleri vardır. Bunlardan yalnızca birinin *in vitro* olarak takrolimus ile benzer immünoşüpresif aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Diğer metabolitler yalnızca zayıf immünoşüpresif aktiviteye sahiptir veya hiçbir immünoşüpresif aktiviteleri bulunmamaktadır. Sistemik dolaşımda düşük konsantrasyonlarda inaktif metabolitlerin yalnızca biri mevcuttur. Dolayısıyla, metabolitler takrolimusun farmakolojik aktivitesine katkıda bulunmaz.

Eliminasyon

Takrolimus düşük klerensli bir maddedir. Sağlıklı gönüllülerde, tam kan konsantrasyonlarından tahmin edilen ortalama toplam vücut klerensi 2.25 L/saat olmuştur. Yetişkin karaciğerinde ve kalp transplantı hastalarında sırasıyla 4.1 L/sa, 6.7 L/sa ve 3.9 L/sa değerleri gözlemlenmiştir. Takrolimusun bağlanmamış fraksiyonunda bir artışla sonuçlanan düşük hematokrit ve protein düzeyleri gibi faktörlerin veya kortikosteroid ile indüklenmiş artan metabolizmanın, transplantasyonu takiben daha yüksek klerens oranlarından sorumlu olduğu kabul edilmektedir.

Takrolimusun yarı ömrü uzun ve değişkendir. Sağlıklı gönüllülerde, tam kandaki ortalama yarı ömür yaklaşık 30 saattir.

¹⁴C- işaretli takrolimusun intravenöz ve oral uygulanmasını takiben, radyoaktivitenin büyük kısmı feçeste elimine edilmiştir. Radyoaktivitenin yaklaşık %2'si idrarda elimine edilmiştir. Değişmemiş takrolimusun %1'inden azı idrarda ve feçeste saptanmış olup, takrolimusun eliminasyondan önce neredeyse tamamen metabolize olduğunu göstermektedir: başlıca eliminasyon yolu safradır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlarda ve babunlarda gerçekleştirilen toksisite çalışmalarında böbrekler ve pankreas etkilenen birincil organlar olmuştur. Takrolimus sıçanlarda, sinir sisteminde ve gözlerde toksik etkiler göstermiştir. Takrolimusun intravenöz uygulanmasını takiben tavşanlarda reversibl kardiyotoksik etkiler gözlemlenmiştir.

Sıçanlarda ve tavşanlarda embriyofetal toksisite gözlemlenmiş olup, maternal hayvanlarda anlamlı toksisiteye neden olan dozlarla sınırlı kalmıştır. Sıçanlarda, doğum dahil olmak üzere dişi üreme fonksiyonu toksik dozlarda bozulmuş ve yavru doğum ağırlığında, viyabilite ve büyümede azalma gözlemlenmiştir.

Sıçanlarda takrolimusun erkek fertilitesi üzerinde azalan sperm sayısı ve motilite şeklinde bir negatif etkisi gözlemlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Hipromelloz
Laktoz monohidrat
Makrogol 6000
Poloksamer 188
Magnezyum stearat
Tartarik asit (E334)
Bütile hidroksitoluen (E321)
Dimetikon 350

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

30 ay.

Alüminyum folyo sargıyı açtıktan sonra: 45 gün.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız..

Işıktan korumak için orijinal alüminyum folyo sargısında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

10 uzun salımlı tablet içeren PVC blister. 10'ar uzun salımlı tablet içeren 3 blister, desikant içeren bir alüminyum folyo sargı içerisinde birlikte ambalajlanmıştır.

Ambalaj boyutları: 30 uzun salımlı tablet.

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

Özel bir önlem yoktur.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Chiesi İlaç Ticaret A.Ş

Büyükdere cad. No:122 Özsezen İş Merkezi C Blok Kat:3 Esentepe-Şişli İstanbul

Tel: 0212 370 91 00

Faks: 0212 370 91 27

8. RUHSAT NUMARASI

2017/121

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.03.2017

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ