KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEMUS 5 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her kapsül 5 mg takrolimus'a eşdeğer 5.110 mg takrolimus monohidrat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat	236.890 mg
Kroskarmelloz sodyum	3.000 mg
Sodyum lauril sülfat	0.035 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.
İçeriğinde bulunan yardımcı maddeler ile ilgili ayrıntılı bilgi için bölüm 4.4 özel kullanım uyarıları ve önlemleri'ne bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert jelatin kapsül
Gövdesi siyah "645" baskılı, beyaz renkli, opak, kapağı siyah " ⚠ "baskılı portakal renkli kapsüllerde; beyaz- kirli beyaz tozdur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

LEMUS, 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

LEMUS tedavisi, yeterli nitelikte 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.

Hızlı veya uzatılmış salımlı takrolimus formülasyonlarının dikkatsiz, kasıtsız veya kontrol edilmeden değiştirilmesi güvenli değildir. Bu durum sistemik takrolimus maruziyetindeki klinik farklılıklara bağlı olarak, eksik veya aşırı immünosüpresyon dahil olmak üzere yan etki sıklıklarında artışa veya graft reddine neden olabilir. Hastalar, formülasyona karşılık önerilen günlük doz miktarı ile birlikte, aynı takrolimus formülasyonu ile tedaviye devam etmelidir.

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. LEMUS dozlaması esasen, her bir hastadaki reddin ve tolerabilitenin kan seviyelerinin izlenmesi yardımıyla yapılan klinik değerlendirmelerine dayanmalıdır (önerilen hedef tam kan konsantrasyonları için aşağıya bakınız). Eğer reddin klinik işaretleri belirgin ise, immünosüpresif rejimin değiştirilmesi düşünülmelidir.

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

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

Uygulama sıklığı ve süresi :

Graft reddini baskılamak amacıyla, immünosüpresyon korunmalıdır ve dolayısıyla oral tedavinin süresi için herhangi bir sınırlama bulunmamaktadır.

Uygulama şekli :

Günlük oral dozun iki bölünmüş doz şeklinde (sabah ve akşam) uygulanması önerilmektedir. Kapsüller blisterden çıkarıldıktan sonra hemen alınmalıdır. Hastalar desikantı yutmamaları konusunda uyarılmalıdır. Kapsüller sıvı ile birlikte alınmalıdır (tercihen su).

Maksimum emilimi sağlayabilmek amacıyla, kapsüller genel olarak aç karnına veya yemeklerden en az bir saat önce veya 2-3 saat sonra alınmalıdır *(Bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler)*.

<u>Doz tavsiyeleri - Karaciğer transplantasyonu:</u>

Transplant rejeksiyonunun profilaksisi - erişkinler:

Oral LEMUS tedavisine, günde iki bölünmüş 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 bölünmüş 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 LEMUS dozları, transplant sonrası dönemde azaltılır. Bazı vakalarda, birlikte uygulanan immünosüpresif tedavinin sonlandırılması ve bu nedenle LEMUS monoterapisinin başlatılması muhtemeldir. Transplantasyon sonrasında hastanın klinik durumunda meydana gelen iyileşmeler, takrolimusun farmakokinetik özelliklerini değiştirebilir ve ileri doz ayarlamalarını gerektirebilir.

Rejeksiyon tedavisi – erişkinler ve çocuklar:

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

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

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

Doz tavsiyeleri - Böbrek transplantasyonu:

Transplant rejeksiyonunun profilaksisi - erişkinler:

Oral LEMUS 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 LEMUS dozları, transplant sonrası dönemde azaltılır. Bazı vakalarda, birlikte uygulanan immünosüpresif tedavinin sonlandırılması ve bu nedenle LEMUS 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:

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

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

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

Doz tavsiyeleri - Kalp transplantasyonu:

Transplant rejeksiyonunun profilaksisi - erişkinler:

LEMUS, 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 LEMUS 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:

LEMUS, pediyatrik kalp transplantasyonunda, antikor indüksiyonu ile birlikte veya antikor indüksiyonu olmadan kullanılmaktadır. Antikor indüksiyonu olmayan hastalarda, eğer LEMUS 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, LEMUS 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 LEMUS 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:

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

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

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

Siklosporin tedavisinden LEMUS 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. LEMUS 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 immünosüpresif 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 konsantrasyonunun 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.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlamasının gerekli olduğunu gösteren bir veri bulunmamaktadır.

Diğer:

Siklosporin tedavisinden takrolimus tedavisine geçilmesi:

Hastalar siklosporin bazlı tedaviden, LEMUS 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 LEMUS tedavisi başlatılmalıdır. Siklosporin kan seviyeleri yüksek olan hastalarda tedavi ertelenmelidir. Pratikte, siklosporin tedavisi sonlandırıldıktan 12-24 saat sonra LEMUS tedavisi başlatılmaktadır. Siklosporin klerensi etkilenmiş olabileceğinden, siklosporin tedavisi sonlandırıldıktan sonra da siklosporin kan seviyelerinin izlenmesi sürdürülmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

LEMUS, takrolimusa, diğer makrolid immünosüpresiflere ya da bileşiminde bulunan diğer maddelere aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

LEMUS tedavisinin başlamasına ve uygulanan immünosupresif tedavide değişiklik yapılmasına sadece immünosüpresif tedavi ve organ nakli uygulanmış hastaların tedavisinde uzmanlaşmış hekimler karar vermelidir. LEMUS 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 şeker 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.

Hızlı veya uzatılmış salımlı takrolimus formülasyonlarının dikkatsiz, kasıtsız veya kontrol edilmeden değiştirilmesinin dahil olduğu ilaç tedavisi hataları gözlenmiştir. Bu durum, organ reddi veya az veya aşırı takrolimus maruziyetinin sonucunda gelişen diğer yan etkilerin dahil olduğu ciddi advers olaylara neden olabilir. Hastalar, formülasyona karşılık önerilen günlük doz miktarı ile birlikte, aynı takrolimus formülasyonu ile tedaviye devam etmelidir.

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, LEMUS alırken St. John's Wort (Hypericum perforatum) içeren bitkisel preparatlar veya diğer bitkisel preparatların kullanılmasından kaçınılmalıdır *(Bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).*

Diyare epizodları sırasında kandaki takrolimus seviyeleri anlamlı olarak değişebileceğinden, diyare 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 daha sonrasında 9-12 ayda) ekokardiyografi veya EKG gibi prosedürler kullanılarak izlenmesi gerekmektedir. Eğer tedaviye bağlı anormallikler gelişirse, LEMUS 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.

Takrolimus ile tedavi edilen hastalarda, Epstein-Barr Virüsü (EBV) ile ilişkili lenfoproliferatif bozukluklar gelişebildiği bildirilmiştir. Takrolimus 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 takrolimus tedavisine başlamadan önce, EBV-VCA serolojisi araştırılmalıdır. Tedavi sırasında, EBR-PCR ile dikkatli izleme önerilmektedir. Pozitif EBR-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 basınç kontrolü sağlanması ve sistemik takrolimusun hemen kesilmesi önerilmektedir. Çoğu hasta uygun önlemler alındıktan sonra tamamen iyileşmektedir.

LEMUS 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)*.

Sodyum:

Bu tıbbi ürün her kapsülde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder. Dozu nedeniyle sodyuma bağlı herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

Laktoz:

Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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, takrolimusun 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, itrakonazol 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.

İn 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 (Hypericum 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 seviyesini 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 artırabildiğini göstermektedir.

Klinik açıdan 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.

İmmünosüpresanlar aşılanma cevabını etkileyebilir ve takrolimus tedavisi sırasında yapılan aşılama daha az etkili olabilir. Canlı attenüe aşıların 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 alıcılarından elde edilen sınırlı veriler, diğer immünosüpresif 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 olmadığında 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.

LEMUS gerekli olmadıkça hamilelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
İnsan verileri, takrolimusun anne sütüne geçtiğini göstermektedir. Yenidoğandaki zararlı etkileri göz ardı edilemeyeceğinden, LEMUS 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 fertilitesini etkilemiştir *(Bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri)*.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Takrolimus, görsel ve nörolojik bozukluklara neden olabilir. LEMUS alkol ile birlikte alındığında bu etkiler güçlenebilir.

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

Aşağıda bildirilen yan etkilerin çoğu geri dönüşlüdür ve/veya dozun azaltılması ile azalır. Oral kullanım sırasında gözlenen yan etkilerin sıklığı İV kullanım sırasında gözlenen yan etkilerden daha az gibi gözükmektedir. Yan etkiler gözlenme sıklıklarına göre şu şekildedir:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1000); 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 arest, kalp yetmezlikleri, kardiyomiyopatiler, ventriküler hipertrofi, supraventriküler aritmi, palpitasyonlar, EKO 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, periferal nöropati, sersemlik, yazma bozukluğu, sinir sistemi bozuklukları
Yaygın olmayan: Koma, merkezi sinir sistemi hemorajisi ve serebrovasküler olaylar, paralizi ve parezi, ensefalopati, konuşma ve dil bozuklukları, amnezi
Seyrek: Hipertoni
Çok seyrek: Miyasteni

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 hastalıkları 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, assit, 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, gastroözefajeal 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 nekroz (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.

LEMUS 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 prosedürsel komplikasyonlar

Yaygın:	Primer graft disfonksiyonu

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

İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanamayan neoplazmalar

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

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın:	Hipertansiyon
Yaygın:	Hemoraji, tromboembolik ve iskemik olaylar, periferal 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 alkalen fosfataz artışı, kilo artışı, vücut sıcaklığı algısında bozulma
Yaygın olmayan:	Çoklu organ yetmezliği, grip benzeri hastalık, sıcaklık intoleransı, göğüste baskı hissi, gergin hissetme, anormal hissetme, kan laktat dehidrojenaz artışı, kilo azalması
Seyrek:	Susuzluk, düşkünlük, göğüste 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 zihin 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.

LEMUS tedavisinin spesifik bir panzehiri bulunmamaktadır. Doz aşımı olması durumunda, genel destekleyici önlemler ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır.
Yüksek molekül ağırlığına bağlı olarak, suda çözünürlüğünün az olması ve plazma proteinleri ile eritositlere 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 grup: Kalsinörin inhibitörleri
ATC kodu: L04AD02

Etki mekanizması

Moleküler düzeyde, takrolimusun etkilerinin, bileşimin intrasellüler birikiminden sorumlu olan sitosolik bir proteine (FKBP-12) bağlanması aracılığı ile olduğu düşünülmektedir. Takrolimus FKBP12 kompleksinin spesifik ve kompetitif olarak kalsinörine bağlanması ve kalsinörini inhibe etmesi, T-hücre sinyal transdüksiyon yollarında kalsiyuma bağlı inhibisyona neden olur ve bu nedenle lenfokin genlerinin ayrı bir setinin transkripsiyonu engellenir.

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

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İnsanlarda, takrolimusun gastrointestinal yolla emilebileceği gösterilmiştir. Takrolimus kapsüllerin oral yolla uygulamasını takiben, takrolimusun kandaki doruk plazma konsantrasyonlarına (Cmax) yaklaşık 1-3 saatte ulaşılır. Bazı hastalarda, takrolimus daha uzun sürede ve sürekli olarak emilerek daha düz bir emilim profili ortaya çıkabilmektedir. Takrolimusun ortalama oral biyoyararlanımı %20-25 aralığındadır.

Karaciğer transplant hastalarında günde 0.30 mg/kg oral LEMUS uygulandıktan sonra, hastaların çoğunda LEMUS'un sabit plazma konsantrasyonlarına 3 gün içerisinde ulaşılmıştır.

Sağlıklı gönüllülerde, takrolimus 0.5 mg, 1 mg ve 5 mg kapsüllerin eşdeğer dozlarda kullanıldığında biyoeşdeğer olduğu gösterilmiştir.

Takrolimusun 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 olduğu belirtilmektedir. Yüksek karbonhidratlı yemeğin etkisinin ise az olduğu belirtilmektedir.

Stabil karaciğer transplant hastalarında orta derecede yağ içeren bir yemek kolorinin (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 ve C_{max}'ta (%15-38) azalma ve T_{max}'ta (%38-80) artma belirgindir.

Safra akımı LEMUS'un 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 klirensi saatte 2.25 L olarak bulunmuştur. Erişkin karaciğer transplantasyonlu hastalarda toplam vücut klirensi 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 hemotokrit 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:

^{14}C-işaretli takrolimusun intravenöz ve oral uygulaması sonrasında, radyoaktivitenin çoğu feçes ile elimine olmuştur. Radyoaktivitenin yaklaşık %2'si idrarda elimine olmuştur. Takrolimusun %1'den 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 gerekmektedir. Ancak, takrolimus nefrotoksik potansiyeli nedeniyle, renal fonksiyonların (serum kreatinin konsantrasyonun 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.

LEMUS 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)*.

Geriyatrik popülasyon:

Kısıtlı sayıdaki veriler, yaşlılarda LEMUS'un 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

Kapsül içeriği: Laktoz monohidrat
Hipromelloz (Methocel E6 LV)
Kroskarmelloz sodyum (Ac Di Sol)
Magnezyum stearat
Kapsül bileşimi: Jelatin
Titanyum dioksit (E171)
Sodyum lauril sülfat
Sorbitan monolaurat
Kırmızı demir oksit (E172)
Kapsül kapağındaki baskı mürekkebinin bileşimi:
Şellak
Propilen glikol
Siyah demir oksit
Potasyum hidroksit

6.2. Geçimsizlikler

Takrolimus PVC ile geçimsizdir. LEMUS kapsüllerinin süspansiyonu hazırlanırken ve uygulanırken kullanılan tüpler, şırıngalar ve diğer malzemeler PVC içermemelidir.

6.3. Raf ömrü

24 ay
Aluminyum poşeti açıldıktan sonra 12 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.
Blisterler kuru bir yerde saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Trilamine torbalarda, PVC/PE/ PVDC/Al blisterlerde 50 kapsül

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

Özel bir gereklilik yoktur.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Küçükbakkalköy Mh. Şehit Şakir Elkovan Cad.
N: 2 34750 Kadıköy - İstanbul
Tel:0216 570 95 00
Faks:0216 578 95 12

8. RUHSAT NUMARASI

132/89

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 09.03.2012
Ruhsat yenileme tarihi:-

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-