

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DAİLİPORT 2 mg uzatılmış salımlı sert kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her kapsül 2 mg takrolimusa eşdeğer 2,045 mg takrolimus monohidrat içermektedir.

#### Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat

215 mg

Soya lesitin

Eser miktarda (kullanılan baskı mürekkebinin % 0,99'u)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı sert kapsül

Gövdesi açık kahverengi, kapağı koyu yeşil, üzerinde siyah renkte "2 mg" baskısı olan, beyaz-sarımsı toz veya komprimat (15.6-16.2 mm uzunluğunda) içeren sert jelatin kapsüller.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

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

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

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

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

**Takrolimus hızlı veya uzatılmış salımlı formülasyonlarının dikkatsiz, kasıtlı olmadan veya denetimsiz olarak birbiriyle değiştirilmesi emniyetli değildir. Bu durum, organ reddine yol açabilir veya takrolimusa sistemik maruziyette klinik farklılıklara bağlı olarak, bağışıklık sisteminin aşırı baskılanmasını da kapsayan yan etki sıklığını artırabilir. Hastalar, günlük doza karşılık gelen tek bir takrolimus formülasyonu ile tedavilerine devam etmelidirler; formülasyondaki veya uygulanan dozdaki değişiklikler yalnızca organ nakli uzmanının yakın denetimi altında gerçekleştirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Bölüm 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 bir kılavuz olarak görülmelidir. DAİLİPORT rutin olarak ameliyat sonrası dönemin başında diğer immünoşüpresif ajanlarla birlikte kullanılabilir. Doz, seçilen immünoşüpresan rejime bağlı olarak değişebilir. DAİLİPORT dozları primer olarak, kan seviyelerinin izlenmesi yardımıyla her bir hastadaki reddin ve tolere edilebilirliğin, klinik değerlendirmelerine dayanmalıdır (*Bkz. Terapötik ilaç izlemi*). Eğer reddin klinik işaretleri belirgin ise, immünoşüpresif rejimin değiştirilmesi düşünülmelidir.

*De novo* böbrek ve karaciğer nakli yapılan hastalarda, 1. gün takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsüller için takrolimus EAA<sub>0-24</sub>'ı eşdeğer dozlarda hızlı salım kapsüller için bulunana kıyasla sırasıyla, % 30 ve % 50 daha düşük olmuştur. Çukur seviyeleri ile ölçülen sistemik maruziyet 4. günden itibaren hem böbrek hem karaciğer nakli yapılan hastalarda her iki formülasyon için de benzerdir. Takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül kullanan hastalarda, transplantasyon sonrası erken dönemde uygun ilaç maruziyetinden emin olmak amacıyla ilk iki hafta süresince takrolimus çukur seviyelerinin dikkatli ve sık takibi önerilmektedir. Takrolimus düşük klerensli bir madde olduğu için, kararlı duruma ulaşmadan önce DAİLİPORT dozunun ayarlanması birkaç gün sürebilir.

Organ reddini baskılamak için, bağışıklık sisteminin baskılanması sürdürülmelidir. Bu nedenle, oral tedavi süresine bir limit verilememektedir.

### *Böbrek transplantasyonunda reddin profilaksisi:*

DAİLİPORT tedavisi, 0,20-0,30 mg/kg/gün dozu günde bir kez sabahları uygulayarak başlamalıdır. Uygulama, cerrahi müdahaleden sonraki 24 saat içinde başlamalıdır.

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

### *Karaciğer transplantasyonunda reddin profilaksisi:*

DAİLİPORT tedavisi, 0,10-0,20 mg/kg/gün dozu günde bir kez sabahları uygulayarak başlamalıdır. Uygulama, cerrahi müdahaleden sonraki yaklaşık 12-18 saat içerisinde başlamalıdır.

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

### *Takrolimus hızlı salımlı kapsül ile tedavi edilen hastalarda DAİLİPORT'a geçiş:*

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

Toplam günlük doz 1:1 (mg:mg) olacak şekilde takrolimus hızlı salımlı kapsülden (günde iki kez) takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsüle (günde bir kez) geçen stabil hastalarda, takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül için sistemik takrolimus maruziyeti (EAA<sub>0-24</sub>) takrolimus hızlı

salımlı kapsüle göre yaklaşık %10 daha düşük olmuştur. Takrolimus çukur seviyeleri (C<sub>24</sub>) ile takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsülün sistemik maruziyeti (EAA0-24) arasındaki ilişki takrolimus hızlı salımlı kapsülüne benzemektedir. Takrolimus hızlı salımlı kapsülden takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsüle geçilirken takrolimus çukur seviyeleri geçişten önce ve geçtikten sonraki iki hafta içerisinde ölçülmelidir. Takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsüle geçtikten sonra takrolimus çukur seviyeleri izlenmeli ve benzer sistemik maruziyeti sağlamak üzere gerekli doz değişiklikleri yapılmalıdır. Benzer sistemik maruziyet sağlanana kadar doz ayarlaması yapılmalıdır.

*Siklosporin tedavisinden takrolimus tedavisine geçilmesi:*

Hastalar siklosporin bazlı tedaviden, takrolimus bazlı tedaviye geçirilirken dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.5). Siklosporin ile takrolimusun birlikte uygulanması önerilmemektedir. Hastanın klinik durumu ve siklosporin kan konsantrasyonu dikkate alınarak DAİLİPORT tedavisi başlanmalıdır. Siklosporin kan konsantrasyonları yüksek olan hastalarda takrolimus tedavisi ertelenmelidir. Pratikte, siklosporin tedavisi sonlandırıldıktan 12-24 saat sonra takrolimus tedavisine başlanmaktadır. Siklosporin klerensi etkilenmiş olabileceğinden, siklosporin tedavisi sonlandırıldıktan sonra da kan konsantrasyonunun izlenmesi sürdürülmelidir.

*Allograft reddinin tedavisi:*

Ret ataklarının kontrolü için takrolimus dozunun artırılması, tedaviye kortikosteroid eklenmesi ve mono/poliklonal antikorların kısa süreli kullanımı söz konusu olabilmektedir. Şiddetli advers reaksiyonlar gibi toksisite belirtileri gözlenirse DAİLİPORT dozunun düşürülmesi gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.8).

*Böbrek ve karaciğer transplantasyonundan sonra allograft reddinin tedavisi:*

Diğer immünoşüpresanlardan günlük DAİLİPORT'a geçmek için, tedaviye organ reddinin profilaksisi için sırasıyla böbrek ve karaciğer transplantasyonunda önerilen başlangıç oral dozları ile başlanmalıdır.

*Kalp transplantasyonundan sonra allograft reddinin tedavisi:*

DAİLİPORT'a geçilen erişkin hastalarda, 0,15 mg/kg/gün'lük başlangıç oral dozu sabah günde bir kez uygulanmalıdır.

*Diğer allograft transplantasyonlarından sonra allograft reddinin tedavisi:*

Akciğer, pankreas ve bağırsak transplantasyonu yapılan hastalarda takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül ile ilgili herhangi bir klinik deneyim olmamasına rağmen, takrolimus hızlı salımlı kapsül akciğer transplantasyonu yapılan hastalarda 0,10 – 0,15 mg/kg/gün'lük, pankreas transplantasyonu yapılan hastalarda 0,2 mg/kg/gün'lük ve bağırsak transplantasyonu yapılan hastalarda 0,3 mg/kg/gün'lük başlangıç oral dozlarında kullanılmaktadır.

*Terapötik ilaç izlemi*

Dozlama primer olarak, tam kan takrolimus çukur seviyesinin izlenmesi ile birlikte her bir hastadaki ret ve tolerabilitenin klinik olarak değerlendirilmesine dayanmalıdır.

Optimum dozlamaya yardım etmek amacıyla, tam kanda takrolimus konsantrasyonlarını belirlemede birkaç immünoassay bulunmaktadır. Yayınlanan literatürden alınan konsantrasyon değerleri ile klinik pratikteki bireysel değerler dikkatle karşılaştırılmalı ve uygulanan tetkik yöntemine ilişkin bilgiler dikkate alınmalıdır. Mevcut klinik pratikte, immünoassay yöntemler

kullanılarak tam kan düzeyleri izlenmektedir.

Takrolimus çukur seviyeleri (C<sub>24</sub>) ile sistemik maruziyet (EAA<sub>0-24</sub>) arasındaki ilişki takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül ve takrolimus hızlı salımlı kapsül formülasyonları arasında benzerdir.

Transplantasyon sonrası dönemde tam kan takrolimus çukur seviyeleri izlenmelidir. Takrolimus kan çukur seviyelerini belirlemek amacıyla alınacak kan örneği DAİLİPORT dozlaması sonrasında yaklaşık 24 saat içerisinde, bir sonraki DAİLİPORT dozundan hemen (çukur konsantrasyon) önce alınmalıdır. Transplantasyondan sonraki iki hafta süresince çukur seviyesinin sık aralıklarla takip edilmesi ve idame tedavisi sırasındaki periyodik takip ile devam edilmesi önerilmektedir. Takrolimus hızlı salımlı kapsülden DAİLİPORT'a geçtikten sonra, doz ayarlaması ve immünoşüpresif tedavide değişiklikler yapıldığında veya takrolimusla birlikte takrolimus tam kan konsantrasyonunu değiştirebilecek ilaçların kullanımı durumunda, takrolimusun kan çukur seviyeleri yakından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.5). Kan seviyelerinin ölçüm sıklığı hastanın klinik gereksinimlerine göre düzenlenmelidir. Takrolimus düşük klerensli bir etkin madde olduğundan, hedeflenen kararlı durum elde edilemeden önce DAİLİPORT doz rejiminin ayarlanması birkaç gün alabilir.

Klinik çalışma verileri, 20 ng/ml'nin altındaki takrolimus kan çukur seviyeleri ile hastaların büyük bir çoğunluğunun başarıyla tedavi edilebileceğini göstermektedir. Tam kan seviyeleri değerlendirilirken hastanın klinik durumu da göz önüne alınmalıdır. Klinik pratikte, transplantasyon sonrası erken dönemde, tam kan çukur seviyeleri karaciğer transplantasyonu uygulanmış hastalarda 5-20 ng/ml, böbrek ve kalp transplantasyonu uygulanmış hastalarda 10-20 ng/ml arasında değişmektedir. Bunu izleyen idame tedavisi boyunca, karaciğer, böbrek ve kalp transplant alıcılarında kan konsantrasyonları genellikle 5-15 ng/ml aralığında olmuştur.

#### **Uygulama şekli:**

DAİLİPORT takrolimusun günde bir kez kullanılan oral formülasyonudur. DAİLİPORT'un günlük oral dozunun günde bir kez sabahları alınması önerilmektedir. DAİLİPORT uzatılmış salımlı sert kapsüller blisterden çıkarıldıktan hemen sonra alınmalıdır. Hastalar nem çekiciyi yutmamaları yönünde uyarılmalıdır. Kapsüller bütün halde sıvı (tercihen su) ile birlikte yutulmalıdır.

Maksimum emilim sağlanabilmesi için, DAİLİPORT aç karnına veya yemeklerden en az bir saat önce veya 2-3 saat sonra alınmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2). Atlanan bir sabah dozu, aynı gün içerisinde mümkün olan en kısa sürede alınmalıdır. Ertesi gün çift doz alınmamalıdır.

Transplantasyon sonrası erken dönemde oral ilaçları kullanamayan hastalarda, takrolimus tedavisi, uygun olan endikasyon için tavsiye edilen oral dozun yaklaşık olarak 1/5'i oranında bir dozda intravenöz olarak başlatılabilir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Karaciğer yetmezliği:**

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

**Böbrek yetmezliği:**

Takrolimusun farmakokinetik özellikleri renal fonksiyonlar tarafından etkilenmediğinden (Bkz. Bölüm 5.2), doz ayarlaması gerekmemektedir. Ancak, takrolimusun nefrotoksik potansiyeli nedeniyle, renal fonksiyonların (serum kreatinin konsantrasyonunun ölçülmesi, kreatin klerensinin hesaplanması ve idrar çıkışı izlenmesi dahil) dikkatle izlenmesi önerilmektedir.

**İrk:**

Beyaz ırka kıyasla, siyah ırktan hastalarda benzer çukur seviyelerini yakalamak için yüksek takrolimus dozlarına gereksinim duyabilmektedir.

**Cinsiyet:**

Erkek ve kadın hastaların benzer çukur seviyelerini yakalamak için farklı doz gereksinimleri olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır.

**Geriatrik popülasyon:**

Yaşlılarda doz ayarlamasının gerekli olduğunu gösteren bir veri bulunmamaktadır.

**Pediyatrik popülasyon:**

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

**4.3 Kontrendikasyonlar**

DAİLİPORT, takrolimus veya diğer makrolitler veya bileşiminde bulunan diğer maddelere (Bkz. Bölüm 6.1) karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır.

Yer fıstığı ve soyaya karşı aşırı duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

**4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

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

Erişkin hastaların diğer immünoşüpresiflere dirençli allograft reddinin tedavisinde, takrolimus uzatılmış salımlı formülasyonu ile ilgili henüz klinik veri bulunmamaktadır.

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

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

**18 yaş altı çocuklarda DAİLİPORT kullanımı tavsiye edilmemektedir, güvenilirliği ve etkililiği konusunda yeterli bilgi yoktur.**

Erişkin kalp nakli alıcılarında transplant reddinin profilaksisinde takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül ile ilgili henüz klinik veri bulunmamaktadır.

Transplantasyon sonrasındaki ilk aylarda şu parametrelerin düzenli takibi gerekmektedir: Kan basıncı, EKG, hastanın nörolojik ve görme durumu, açlık kan şekeri, elektrolitler (özellikle potasyum), karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, hematolojik parametreler, pıhtılaşma parametreleri ve plazma protein değerleri. Bu ölçümlerde klinik olarak anlamlı değişiklikler gözlenirse, immünosüpresif tedavi dozu gözden geçirilmelidir.

Özellikle CYP3A4'ün güçlü inhibitörleri (telaprevir, boseprevir, ritonavir, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, telitromisin ya da klaritromisin) veya CYP3A4 indükleyiciler (rifampin, rifabutin) gibi potansiyel etkileşimi olan maddeler (Bkz. Bölüm 4.5), takrolimus ile birlikte kullanılıyorsa, benzer takrolimus maruziyetini sürdürmek amacıyla takrolimus dozlarının ayarlanması için takrolimus kan seviyelerinin izlenmesi gerekmektedir.

Takrolimusun kan konsantrasyonlarında ve klinik etkililiğinde azalma riski veya takrolimusun kan konsantrasyonlarında artma ve takrolimusun toksisite riski nedeniyle, DAİLİPORT alırken St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) içeren bitkisel preparatların veya diğer bitkisel preparatların kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

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

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

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

Bağışıklık baskılayıcı ilaçlar aşuya cevabı etkileyebilir ve takrolimus ile tedavi sırasındaki aşı daha az etkili olabilir. Canlı zayıflatılmış aşı uygulamasından kaçınılmalıdır.

#### Gastrointestinal bozukluklar

Takrolimus ile tedavi edilen hastalarda gastrointestinal perforasyon bildirilmiştir. Gastrointestinal perforasyon yaşamı tehdit edici veya ciddi bir duruma yol açabilecek tıbbi açıdan önemli bir olay olduğundan şüpheli semptomlar veya belirtilerin ortaya çıkmasından hemen sonra yeterli tedavi uygulanmalıdır.

Diyare vakaları sırasında takrolimus kan seviyeleri belirgin şekilde değişebileceğinden, diyare vakaları sırasında takrolimus konsantrasyonlarının daha sık görüntülenmesi önerilmektedir.

#### Kardiyak bozukluklar

Takrolimus hızlı salımlı kapsül ile tedavi edilen hastalarda seyrek olarak, kardiyomiyopati olarak bildirilen ventriküler hipertrofi veya septum hipertrofisi gözlenmiştir; bu olaylar takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül ile de oluşabilir. Çoğu vaka geri dönüşlü olmuş ve özellikle takrolimus kan çukur konsantrasyonları önerilenden daha yüksek olarak gözlenmiştir. Önceden mevcut kalp hastalığı, kortikosteroid kullanımı, hipertansiyon, karaciğer veya böbrek yetmezliği, enfeksiyonlar, sıvı yüklenmesi ve ödem gibi diğer faktörlerin bu klinik durumların risklerini artırdığı gözlenmiştir. Buna bağlı olarak, önemli miktarlarda immünosüpresif tedavi alan yüksek

riskli hastaların kardiyovasküler işlevlerinin transplantasyon öncesi ve sonrasında (başlangıçta 3 ayda sonra 9-12 ayda) ekokardiyografi veya EKG ile izlenmesi önerilmektedir. Bir bozukluk geliştiğinde, uygulanan DAİLİPORT dozunun azaltılması veya ilacın kesilmesi ve alternatif immünoşüpresif tedavilere geçilmesi düşünülmelidir. Takrolimus uzun QT sendromu/*Torsades de Pointes*'e neden olabilir. Bu nedenle, tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzamış QT sendromu/*Torsades de Pointes* hastalarında kullanılmamalıdır.

Kişisel ya da aile öyküsünde QT uzaması, konjestif kalp yetmezliği, bradikardi ve elektrolit anormallikleri dahil QT uzaması risk faktörlerine sahip hastalarda dikkatli uygulanmalıdır. Tanısı konulmuş ya da kalıtsal uzun QT sendromu olan ya da kazanılmış QT uzaması olan hastalar ya da QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar, elektrolit anormalliklerine sebep olan ya da takrolimus maruziyetini arttıran ilaçlarla birlikte dikkatli uygulanmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.5).

#### Lenfoproliferatif bozukluklar ve tümörler

Takrolimus ile tedavi edilen hastalarda Epstein-Barr Virüsü (EBV) ile ilişkili lenfoproliferatif bozukluklar gelişebildiği bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Antilenfosit antikoru gibi birlikte uygulanan immünoşüpresif kombinasyonlar (örneğin basiliksimab, daklizumab), EBV ile ilişkili lenfoproliferatif bozukluk riskini artırmaktadır. EBV-viral kapsid antijeni (VCA) negatif hastalarda lenfoproliferatif bozukluk gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle bu hasta grubunda (EBV-viral kapsid antijeni (VCA) negatif hastalarda) DAİLİPORT tedavisi öncesinde EBV-VCA serolojisi tetkik edilmelidir. Tedavi sırasında, EBV-PCR yöntemi ile dikkatlice takip edilmesi önerilmektedir. Kanda pozitif EBV-PCR varlığı aylarca devam edebilir ve bu durum lenfoproliferatif bozukluk veya lenfomayı işaret etmez.

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

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

#### Fırsatçı Enfeksiyonlar

Takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül de dahil olmak üzere immünoşüpresanlar ile tedavi edilen hastalarda fırsatçı enfeksiyonlara (bakteriyel, fungal, viral ve protozoal) yakalanma riski artmıştır. BK virüsünün eşlik ettiği nefropati ve JC virüsünün (John Cunningham virüs) eşlik ettiği progresif multifokal lökoensefalopati (PML) bu enfeksiyonlar arasında 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 ciddi veya ölümcül durumlara yol açabilir.

#### Posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES)

Takrolimus ile tedavi edilen hastalarda posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES) gelişimi bildirilmiştir. Eğer takrolimus alan hastalarda baş ağrısı, nöbetler, değişen mental durum ve görme ile ilgili rahatsızlıklar gibi PRES'i belirleyen semptomlar varsa, radyolojik bir tetkik (örn. MRI) uygulanmalıdır. Eğer PRES tanısı koyulmuş ise, yeterli kan basıncı ve nöbet kontrolü ile sistemik takrolimus uygulamasına derhal son verilmesi önerilir. Gereken önlemlerin alınmasını takiben, hastaların çoğu tamamen iyileşmiştir.

#### Göz hastalıkları

Takrolimus ile tedavi edilen hastalarda görme kaybına kadar ilerleyen göz bozuklukları bildirilmiştir. Bazı vakalarda, alternatif immünosupresyona geçilerek çözüm sağlanmıştır. Hastalara görme keskinliğindeki değişiklikleri, renk görmedeki değişiklikleri, bulanık görmeyi veya görme alanı kusurunu bildirmeleri tavsiye edilmelidir ve bu gibi durumlarda, bir göz doktoruna sevk ile acil değerlendirme önerilir.

#### Saf kırmızı hücre aplazisi

Takrolimus ile tedavi edilen hastalarda saf kırmızı hücre aplazisi [PRCA (Pure Red Cell Aplasia)] vakaları raporlanmıştır. Tüm hastalarda parvovirüs B19 enfeksiyonu, altta yatan hastalık ya da PRCA ile ilişkili eşlik eden ilaçlar gibi PRCA risk faktörleri bildirilmiştir.

#### Özel popülasyonlar

Beyaz ırktan olmayan ve yüksek immünolojik riskte olan hastalarda (örneğin retransplantasyon, panel reaktif antikörlerin-PRA-varlığı) sınırlı deneyim vardır.

Şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz azaltılması gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.2).

#### Yardımcı maddeler

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

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

#### 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Sistemik olarak kullanılan takrolimus karaciğerde CYP3A4 izoenzimi tarafından metabolize olmaktadır. Ayrıca bağırsak duvarında bulunan CYP3A4 tarafından gerçekleştirilen gastrointestinal metabolizmasına dair kanıtlar da bulunmaktadır. CYP3A4 enzimini inhibe eden veya indükleyen maddeler birlikte kullanıldığında takrolimusun metabolizmasını etkileyebilir ve takrolimus kan seviyelerini değiştirebilirler. CYP3A4 metabolizmasını değiştirme ya da takrolimus kan seviyelerini etkileme potansiyeli bulunan maddeler ile birlikte alındığında QT uzaması (EKG ile) renal fonksiyon ve diğer yan etkilerle birlikte takrolimus kan seviyelerinin de yakından izlenmesi ve benzer takrolimus maruziyeti sağlamak için takrolimus dozunun uygun bir şekilde ayarlanması ya da kesilmesi önemle tavsiye edilmektedir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

#### *Yükselmiş takrolimus kan seviyelerine yol açma potansiyeli olan CYP3A4 inhibitörleri*

Klinik açıdan, aşağıdaki maddelerin takrolimus kan seviyelerini artırdığı gösterilmiştir:

Ketokonazol, flukonazol, itrakonazol ve vorikonazol gibi antifungal ajanlarla, makrolit antibiyotik eritromisin veya HIV proteaz inhibitörleri (örn: ritonavir, nelfinavir, sakinavir) ya da HCV proteaz inhibitörleri (örn: telaprevir, boseprevir) ile güçlü etkileşimler gözlenmektedir. Bu maddelerin takrolimus ile birlikte kullanımında takrolimus dozunun hemen hemen tüm hastalarda düşürülmesi gerekir. Farmakokinetik çalışmalar takrolimusun kan düzeyindeki artışın gastrointestinal metabolizmanın inhibisyonuna bağlı olarak oral biyoyararlanımdaki artma sonucu olduğunu göstermiştir. Hepatik klerens üzerine olan etkisi daha az belirgindir.

Klotrimazol, klaritromisin, josamisin, nifedipin, nikardipin, diltiazem, verapamil, amiodaron,



danazol, etinilöstradiol, omeprazol ve nefazodon ve *Schisandra sphenanthera* ekstraktı içeren bitkisel ilaçlar (Çin) ile birlikte zayıf etkileşimler gözlenmektedir.

Bromokriptin, kortizon, dapson, ergotamin, gestoden, lidokain, mefenitoin, mikonazol, midazolam, nilvadipin, noretindron, kinidin, tamoksifen, (triasetil) oleandomisin gibi maddelerin *in vitro* olarak takrolimus metabolizmasının potansiyel inhibitörleri olduğu bildirilmektedir.

Greyfurt suyunun, takrolimus kan seviyelerini artırdığı bildirilmiştir; bu nedenle greyfurt suyundan kaçınılmalıdır.

Lansoprazol ve siklosporin, takrolimusun CYP3A4 ile olan metabolizmasını potansiyel olarak inhibe edebilir ve takrolimusun tam kan konsantrasyonunu yükseltebilir.

#### *Yükselmiş takrolimus kan seviyelerine yol açma potansiyeli olan diğer etkileşimler*

Takrolimus geniş ölçüde plazma proteinlerine bağlanır. Plazma proteinlerine yüksek afinitesi olan diğer aktif maddelerle olası etkileşimler göz önüne alınmalıdır (örneğin non-steroid antienflamatuar ilaçlar, oral antikoagülanlar veya oral antidiyabetikler).

Potansiyel olarak takrolimus maruziyetini artırabilecek etkileşimler arasında prokinetik ajanlar (metoklopramid, sisaprid), simetidin ve magnezyum-aluminyum-hidroksit yer almaktadır.

#### *Azalmış takrolimus kan düzeylerine yol açma potansiyeli olan CYP3A4 indükleyicileri*

Klinik açıdan, aşağıdaki maddelerin takrolimus kan seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir:

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

Karbamazepin, metamizol ve izoniazidin takrolimus konsantrasyonlarını azaltma potansiyeli bulunmaktadır.

Takrolimusun, CYP2B6 ve CYP3A4 dahil olmak üzere metabolize edici enzimlerin indükleyicisi olan metamizol ile birlikte uygulanması, takrolimusun plazma konsantrasyonlarında azalmaya ve klinik etkinlikte potansiyel düşüşe neden olabilir. Bu nedenle, metamizol ve takrolimus aynı anda uygulandığında dikkatli olunması önerilir; klinik yanıt ve/ilaç seviyeleri uygun şekilde takip edilmelidir.

#### *Takrolimusun diğer tıbbi ürünlerin metabolizması üzerindeki etkisi*

Takrolimus bilinen bir CYP3A4 inhibitörüdür; bu nedenle CYP3A4 tarafından metabolize olduğu bilinen tıbbi ürünler ile takrolimusun birlikte kullanımı bu gibi ürünlerin metabolizmasını etkileyebilmektedir.

Siklosporinin yarılanma ömrü, beraberinde takrolimus verildiğinde uzamaktadır. İlave olarak, sinerjistik/aditif nefrotoksik etkiler oluşabilir. Bu nedenle siklosporin ve takrolimusun kombine uygulanması önerilmez ve daha önceden siklosporin kullanmış hastalara takrolimus verilirken

dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Takrolimusun fenitoinin kan seviyelerini artırdığı gösterilmiştir.

Takrolimus, artan hormon maruziyetine bağlı olarak steroid yapıdaki kontraseptiflerin klerensini azaltabileceğinden, kontraseptif önlemler üzerinde karar verirken özel dikkat gösterilmelidir.

Statinler ile takrolimus arasındaki etkileşimlere dair sınırlı deneyim bulunmaktadır. Klinik veriler, takrolimus ile birlikte kullanıldığında statinlerin farmakokinetiklerinin etkilenmediğini göstermektedir.

Hayvan verileri, takrolimusun potansiyel olarak pentobarbital ve antipirinin klerensini azalttığı ve yarılanma süresini artırdığını göstermektedir.

#### Mikofenolik asit

Mikofenolik asitin enterohepatik döngüsünü etkileyebileceğinden dolayı, siklosporin ile kombine tedavisi takrolimus ile değiştirilirken dikkatli olunmalıdır. Bu durum, mikofenolik asit maruziyetinde değişikliklere sebep olabilir. Mikofenolik asidin enterohepatik döngüsüne etki eden ilaçlar, mikofenolik asidin plazma seviyesini ve etkinliğini azaltma potansiyeline sahiptir. Siklosporinden takrolimusa geçerken veya tam tersi olduğunda, mikofenolik asitin terapötik ilaç takibi yapılmalıdır.

#### *Klinik olarak zararlı etkilere neden olan diğer etkileşimler*

Takrolimus ile nefrotoksik veya nörotoksik etkileri olan (aminoglikozidler, giraz inhibitörleri, vankomisin, kotrimoksazol, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, gansiklovir veya asiklovir gibi) ilaçların birlikte kullanımı toksik etkilerde artışa yol açabilir.

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

Takrolimus tedavisi sırasında hiperkalemi gözlenebileceğinden veya mevcut olan hiperkalemi şiddetlenebileceğinden; fazla miktarda potasyum alımından veya potasyum tutucu diüretiklerin (amilorid, triamteren veya spironolakton gibi) kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

İmmünosupresanlar aşılama cevabını etkileyebilir ve takrolimus tedavisi sırasında yapılan aşılama daha az etkili olabilir. Canlı zayıflatılmış aşuların kullanımından sakınılmalıdır.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

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

#### **4.6 Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

## **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)**

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

## **Gebelik dönemi**

Takrolimusun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

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

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

## **Laktasyon dönemi**

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

## **Üreme yeteneği / Fertilite**

Takrolimusun erkek fertilitesi üzerindeki olumsuz etkisi, farelerde sperm sayısı ve motilitede azalma şeklinde gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

## **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Takrolimus, görsel ve nörolojik bozukluklara neden olabilir. Takrolimus ile birlikte alkol alındığında bu etkiler güçlenebilir. Bu nedenle hastalar araç ve makine kullanırken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.

Takrolimusun araç ve makine kullanma üzerindeki etkileri üzerinde herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

## **4.8 İstenmeyen etkiler**

### **Güvenlilik profilinin özeti**

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

En çok bildirilen yan etkiler (hastaların %10'undan fazlasında görülen) tremor, renal

bozukluklar, hiperglisemik durumlar, diabetes mellitus, hiperkalemi, enfeksiyonlar, hipertansiyon ve insomniadır.

Her bir sıklık grubunda, istenmeyen etkiler ciddiliklerinde azalma sırasına göre yazılmıştır. Yan etkiler gözlenme sıklıklarına göre şu şekildedir: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar**

Diğer immünoşüpresif ilaçlarla olduğu gibi, takrolimus kullanan hastalarda enfeksiyon riski artmaktadır (viral, bakteriyel, fungal ve protozoal). Daha önceden mevcut olan enfeksiyonlar da alevlenebilir. Hem yaygın, hem de lokalize enfeksiyonlar oluşabilir.

DAİLİPORT'u da içine alan immünoşüpresanlar ile tedavi gören hastalarda, JC virüsünün (John Cunningham virüs) eşlik ettiği progresif multifokal lökoensefalopati (PML) vakaları olduğu gibi, BK virüsünün eşlik ettiği nefropati vakaları da bildirilmiştir.

### **Kist ve polipler de dahil olmak üzere iyi huylu, kötü huylu ve tanımlanamayan neoplazmalar**

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

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

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

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Takrolimus kullanan hastalarda, alerjik ve anafilaktoid reaksiyonlar gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

### **Endokrin hastalıklar**

Seyrek: Hirsutizm

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok yaygın: Diabetes mellitus, hiperglisemik durumlar, hiperkalemi  
Yaygın: Metabolik asidozlar, diğer elektrolit anormallikleri, hiponatremi, fazla sıvı yüklenmesi, hiperürisemi, hipomagnezemi, hipokalemi, hipokalsemi, iştah azalması, hiperkolestrolemi, hiperlipidemi, hipertrigliseridemi, hipofosfatemi  
Yaygın olmayan: Dehidratasyon, hipoglisemi, hipoproteinemi, hiperfosfatemi

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Çok yaygın: Uykusuzluk

Yaygın: Konfüzyon ve dezoryantasyon, depresyon, anksiyete belirtileri, halüsinasyon, mental bozukluklar, sıkıntılı ruh hali, ruh hali bozuklukları ve düzensizlikleri, kabuslar  
Yaygın olmayan: Psikotik bozukluk

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Baş ağrısı, tremor  
Yaygın: Sinir sistemi bozukluğu nöbetleri, bilinç bozukluğu, parestezi ve disestezi, periferik nöropati, sersemlik, yazma bozukluğu  
Yaygın olmayan: Ensefalopati, santral sinir sistemi hemorajisi ve serebrovasküler olaylar, koma, paralizi ve parezi, konuşma ve dil bozuklukları, amnezi  
Seyrek: Hipertoni  
Çok seyrek: Miyasteni

### **Göz hastalıkları**

Yaygın: Göz bozuklukları, bulanık görme, fotofobi  
Yaygın olmayan: Katarakt  
Seyrek: Körlük

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın: Tinnitus  
Yaygın olmayan: Hipoakuzi  
Seyrek: Sinir-duyusal sağırılık  
Çok seyrek: Duyma bozukluğu

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın: İskemik koroner arter bozuklukları, taşikardi  
Yaygın olmayan: Kalp yetmezlikleri, ventriküler aritmi ve kardiyak arrest, supraventriküler aritmi, kardiyomiyopatiler, ventriküler hipertrofi, palpasyonlar  
Seyrek: Perikardiyal efüzyon  
Çok seyrek: *Torsades de Pointes*

### **Vasküler hastalıklar**

Çok yaygın: Hipertansiyon  
Yaygın: Tromboembolik ve iskemik olaylar, vasküler hipotansif bozukluklar, hemoraji, periferik vasküler bozukluklar  
Yaygın olmayan: Derin venöz tromboz, şok, infarktüs

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

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

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: İshal, bulantı  
Yaygın: Gastrointestinal bulgu ve belirtiler, kusma, gastrointestinal ve abdominal ağrılar, gastrointestinal inflamatuvar durumlar, gastrointestinal hemoraji, gastrintestinal ülserasyon ve perforasyon, assit, stomatit ve ülserasyon, konstipasyon, dispeptik bulgu ve belirtiler, aşırı gaz oluşumu, şişkinlik ve

distansiyon, sulu dışkılama  
Yaygın olmayan: Akut ve kronik pankreatit, peritonit, paralitik ileus, gastroözofajeal reflü, gastrik boşaltım bozukluğu  
Seyrek: Pankreatik psödokist, subileus

### **Hepatobiliyer hastalıklar**

Yaygın: Safra kanalı bozuklukları, hepatoselüler hasar ve hepatit, kolestaz ve sarılık  
Seyrek: Venooklüzif karaciğer hastalığı, hepatik arter trombozu  
Çok seyrek: Karaciğer yetmezliği

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

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

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Artralji, sırt ağrısı, kas spazmları, uzuvlarda ağrı  
Yaygın olmayan: Eklem bozuklukları  
Seyrek: Hareketlilikte azalma

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

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

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Dismenore ve uterus kanaması

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Febril bozukluklar, ağrı ve huzursuzluk, astenik durumlar, ödem, vücut sıcaklığı algısında bozulma  
Yaygın olmayan: Grip benzeri hastalık, gergin hissetme, anormal hissetme, çoklu organ yetmezliği, göğüste baskı hissi, sıcaklık intoleransı  
Seyrek: Düşme, ülser, göğüste sıkışma hissi, susuzluk  
Çok seyrek: Yağ dokusunda artış

### **Araştırmalar:**

Çok yaygın: Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik  
Yaygın: Kan alkalın fosfataz artışı, kilo artışı  
Yaygın olmayan: Amilaz artışı, EKG anormalliği, kalp atımı ve nabızda anormallik, vücut ağırlığında azalma, kanda laktat dehidrogenaz artışı  
Çok seyrek: Ekokardiyogram anormalliği, elektrokardiyogramda QT uzaması

### **Cerrahi ve tıbbi prosedürler**

Yaygın: Primer greft disfonksiyonu

Hızlı veya uzatılmış etkili takrolimus forülasyonlarının, dikkatsiz, kasıtlı olmadan veya denetimsiz olarak yapılan ilaç değişimini kapsayan tedavi hataları incelenmiştir. Organ reddinin eşlik ettiği vakalar bildirilmiştir (mevcut verilerden vaka sıklığı tayin edilememiştir).

#### Seçili yan etkilerin tanımı

Uzuvlarda ağrı, kalsinorin-inhibitorünün neden olduğu ağrı sendromunun parçası olarak bazı vaka raporlarında tanımlanarak yayımlanmıştır. Tipik olarak, iki taraflı ve simetrik, şiddetli, alt uzuvlarda yükselen ağrı olarak ortaya çıkar ve takrolimusun supra terapötik seviyeleri ile ilişkili olabilir. Bazı vakalarda, alternatif bir immünoşüpresana geçiş gerekli olmuştur.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0. 312 218 35 99).

### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

#### Semptomlar

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

#### Tedavi

Takrolimus tedavisinin spesifik antidotu bulunmamaktadır. Doz aşımı durumunda genel destekleyici ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

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

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: İmmünoşüpresanlar, kalsinörin inhibitörleri  
ATC kodu: L04AD02

#### Etki mekanizması

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

#### Farmakodinamik etkiler

Takrolimus, *in vitro* ve *in vivo* deneylerde etkililiği kanıtlanmış çok kuvvetli bir immünoşüpresif maddedir.

Takrolimus özellikle organ reddinden sorumlu olan sitotoksik lenfositlerin oluşumunu inhibe eder. T lenfosit aktivasyonunu ve T-helper hücrelerine bağımlı B hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder. Bunların yanı sıra, interlökin-2, 3 ve  $\gamma$ -interferon gibi lenfokinlerin oluşumunu ve interlökin-2 reseptörünün ekspresyonunu da baskılar.

#### Klinik etkililik ve güvenlilik

*Günde bir kez kullanılan takrolimus olan takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül ile yapılan klinik çalışmaların sonuçları*

#### Karaciğer nakli

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

#### Böbrek nakli

Takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül ve takrolimus hızlı salımlı kapsülün, mikofenolat mofetil (MMF) ve kortikosteroidler ile kombinasyonunun etkililik ve güvenliliği 667 de novo böbrek nakli yapılmış hastada karşılaştırılmıştır. Biyopsiyle kanıtlanmış akut rejeksiyon oranı, takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül grubunda (N=331) nakli takip eden ilk 24 hafta içinde akut organ reddi %18,6, takrolimus hızlı salımlı kapsül grubunda (N=336) ise %14,9 olarak doğrulanmıştır. Tedavi farkı (takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül– takrolimus hızlı salımlı kapsül) % 3,8'dir (%95 güven aralığı [-%2,1, %9,6]). 12 ay süresince hasta hayatta kalma oranları takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül için %96,9 ve takrolimus hızlı salımlı kapsül için %97,5 olup; takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül grubunda 10 hasta (3 kadın, 7 erkek) ve takrolimus hızlı salımlı kapsül grubunda 8 hasta (3 kadın, 5 erkek) ölmüştür. 12 ay süresince organ sağkalım takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül için %91,5 ve takrolimus hızlı salımlı kapsül için %92,8'dir.

Takrolimus hızlı salımlı kapsül, siklosporin ve takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsülün basiliksimab antikor indüksiyonu, MMF ve kortikosteroidler ile kombinasyonlarının etkililik ve güvenliliği 638 de novo böbrek nakli yapılmış hastada karşılaştırılmıştır. 12 ayda etkililik başarısızlığı oranı (ölüm, organ kaybı, biyopsiyle kanıtlanmış akut rejeksiyon oranı veya izlemede kaybedilen) takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül grubunda (N=214) %14,0, takrolimus hızlı salımlı kapsül grubunda (N=212) %15,1 ve siklosporin grubunda (N=212) %17,0'dir. Tedavi farkı siklosporine karşı takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül için (takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül– siklosporin) -%3,0 (% 95,2 güven aralığı [-% 9,9, % 4,0]), siklosporine karşı takrolimus hızlı salımlı kapsül için (takrolimus hızlı salımlı kapsül– siklosporin) -%1,9 (%95,2 güven aralığı [- %8,9, %5,2]). 12 ay süresince hasta sağkalım oranları takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül için %98,6, takrolimus hızlı salımlı kapsül için %95,7 ve siklosporin için %97,6 olup; takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül grubunda 3 hasta (hepsi



erkek), takrolimus hızlı salımlı kapsül grubunda 10 hasta ( 3 kadın, 7 erkek) ve siklosporin grubunda 6 hasta (3 kadın, 3 erkek) ölmüştür. 12 ay süresince organ sağkalımı takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül için %96,7, takrolimus hızlı salımlı kapsül için %92,9 ve siklosporin için %95,7'dir. Primer organ nakillerinde günde iki kez kullanılan başka bir takrolimus olan takrolimus hızlı salımlı kapsül tedavisinin yayımlanan veri sonuçları Takrolimus hızlı salımlı kapsül, pankreas, akciğer ve bağırsak naklini takiben kullanılan primer immünosupresif bir tıbbi ürün olarak kabul görmüş bir tedavi olmak üzere geliştirilmiştir.

Yayımlanmış prospektif çalışmalarda oral takrolimus hızlı salımlı kapsül primer immünosupresan olarak akciğer naklini takiben yaklaşık 175 hastada, pankreas naklini takiben 475 hastada ve bağırsak naklini takiben 630 hastada araştırılmıştır. Toplamda oral takrolimus hızlı salımlı kapsülün bu yayımlanmış çalışmalardaki güvenilirlik profili, takrolimus hızlı salımlı kapsülün karaciğer, böbrek ve kalp naklinde primer tedavi olarak kullanılmış olduğu büyük çalışmalarda bildirilen güvenilirlik profili ile benzer bulunmuştur. Her bir endikasyonda en büyük çalışmaların etkililik sonuçları aşağıda özetlenmiştir:

#### Akciğer nakli

Oral takrolimus hızlı salımlı kapsül kullanılarak yakın zamanda gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışmanın ara analizinde takrolimus veya siklosporin için 1:1 oranında randomize edilen 110 hastanın verileri ele alındı. Takrolimus 0,01 ila 0,03 mg/kg/gün dozunda devam eden intravenöz infüzyon olarak başlanmıştır ve oral takrolimus 0,05 ila 0,3 mg/kg/gün dozda uygulanmıştır. Organ naklini takip eden ilk yıl içinde siklosporin ile tedavi edilen hastalara karşı akut ret epizodlarında daha düşük bir sıklık (%22,6'ya karşı %11,5) ve daha düşük kronik ret sıklığı, bronşiyolitis obliterans sendromu (%8,57'ye karşı %2,86) bildirilmiştir. Bir yıllık hasta sağkalım oranı takrolimus grubu için %80,8 ve siklosporin grubu için ise %83'tür.

Diğer bir randomize çalışma, siklosporin verilen 67 hastaya karşı takrolimus verilen 66 hasta ile yapılmıştır. 10 ila 20 ng/ml hedef kan düzeylerini sağlamak amacıyla takrolimus 0,025 mg/kg/gün dozda sürekli intravenöz infüzyon şeklinde başlanmıştır ve bunu izleyen doz ayarlamaları ile 0,15 mg/kg/gün dozda oral takrolimus uygulanmıştır. 1-yıl hasta sağkalımı takrolimus grubunda %83 ve siklosporin grubunda %71 olup; 2-yıl sağkalım, sırasıyla %76 ve %66 olarak saptanmıştır. Her 100 hasta başına akut organ reddi epizotları takrolimus için numerik olarak siklosporin grubundan (1,09 epizod) daha az (0,85 epizod) olarak saptanmıştır. Siklosporin grubundaki hastaların %38'i ile karşılaştırıldığında, takrolimus grubundaki hastaların %21,7'sinde bronşiyolitis obliterans gelişmiştir (p=0,025). Takrolimus ile tedavi edilen hastaların siklosporin tedavisine (n=2) geçmesine oranla, siklosporin ile tedavi edilen hastaların daha önemli bir kısmının (n=13) takrolimus tedavisine geçmesi gerekmiştir (p=0,02) (Keenan ve arkadaşları, Ann Thoracic Surg 1995; 60-580).

İlave yapılan bir iki-merkez çalışmasında, 24 hastanın yer aldığı siklosporin grubuna karşı 26 hastanın yer aldığı takrolimus grubu randomize edilmiştir. 12 ila 15 ng/ml hedef kan düzeylerini sağlamak amacıyla takrolimus 0,05 mg/kg/gün dozda sürekli intravenöz infüzyon şeklinde başlanmıştır ve bunu izleyen doz ayarlamaları ile 0,1 ila 0,3 mg/kg/gün dozda oral takrolimus uygulanmıştır. 1-yıl hasta sağkalım oranları takrolimus grubunda %73,1 ve siklosporin grubunda %79,2 olarak saptanmıştır. Akut organ rejeksiyonu ile karşılaşılma oranı 6 ayda (%45,8'e karşı %57,7) ve akciğer naklini takip eden 1 yıl içinde takrolimus grubunda daha yüksek (%33,3'e karşı %50) olmuştur.

Üç çalışma benzer sağkalım oranlarını göstermiştir. Akut organ reddi sıklığı her üç çalışmada

da takrolimus grubunda sayısal olarak daha az ve bir çalışmada takrolimus grubunda bronşiyolit obliterans sendromu önemli oranda daha düşük sıklıkta bildirilmiştir.

#### Pankreas nakli

Takrolimus hızlı salımlı kapsülün kullanıldığı, eş zamanlı olarak pankreas ve böbrek nakli yapılan randomize olarak takrolimus (n=103) veya siklosporin (n=102) verilen 205 hastanın yer aldığı çok merkezli bir çalışma yapılmıştır. 5.günden itibaren 8 ila 15 ng/ml ve 6. aydan sonra, 5 ila 10 ng/ml hedef kan düzeylerini sağlamak amacıyla, protokol başına 0,2 mg/kg/gün başlangıç oral doz, bunu izleyen doz ayarlamaları ile birlikte uygulanmıştır. Bir yılda her iki grupta da renal organ sağkalımı benzer oranlarda olduğu halde, pankreas sağkalımı takrolimusta %91,3 oranı ile, %74,5 olan siklosporine karşı anlamlı bir şekilde yüksektir (p < 0,0005). Toplam 34 hasta siklosporinden takrolimusa geçmiş olup; yalnızca 6 takrolimus hastasının alternatif tedaviye ihtiyacı olmuştur.

#### Bağırsak nakli

Bağırsak naklini takiben primer tedavi için oral takrolimus hızlı salımlı kapsülün kullanıldığı, yayımlanmış tek merkezli bir klinik çalışma, takrolimus ve prednizolon alan 155 hastanın (65 bağırsak nakli, 75 karaciğer ve bağırsak nakli ve 25 multiviserel) aktüaryel sağkalım oranı 1 yılda %75,5 yılda %54 ve 10 yılda %42 olarak göstermiştir. Daha önceki yıllarda takrolimusun başlangıç dozu 0,3 mg/kg/gün olarak belirtilmiştir. 11 yıllık süre boyunca artan deneyimler doğrultusunda sonuçlar sürekli olarak gelişmiştir.

Epstein-Barr (EBV) ve sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonlarının erken tayini, kemik iliği takviyesi, interlökin-2 antagonisti daklizumabın ilave kullanımı, takrolimusun 10 ila 15 ng/ml hedef konsantrasyonları ile düşük başlangıç dozlarında kullanılması ve son olarak allograft irradyasyonu gibi farklı yeniliklerin bu endikasyonda ileri sonuçların alınmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

İnsanlarda, takrolimusun gastrointestinal yolla emiliminin olabileceği gösterilmiştir. Hızlı salımlı takrolimus genel olarak hemen emilir. Takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsül, Cmaks'a yaklaşık 2 saatte ulaşan uzatılmış bir oral emilim profili gösteren, takrolimusun uzatılmış salımlı formülüdür. Emilim değişkendir ve takrolimusun ortalama oral biyoyararlanımı (takrolimus hızlı salımlı kapsül formülüne göre araştırılan) %20-25 aralığındadır (erişkin hastalarda bireysel olarak %6-43 aralığındadır). Takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsülün oral biyoyararlanımı yemeklerden sonra alındığında azalmıştır. Takrolimus uzatılmış salımlı sert kapsülün emilim hızı ve derecesi yemekle birlikte alındığında azalmıştır.

Safra akışı takrolimusun emilimini etkilememektedir ve bu nedenle DAİLİPORT tedavisi oral olarak başlatılabilir.

Kararlı durumda eğri altı alan ve tam kan çukur seviyeleri arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Tam kan çukur seviyelerinin izlenmesi bu nedenle sistemik maruziyet konusunda iyi bir tahmin sağlar.

### Dağılım:

İntravenöz infüzyondan sonra insanlarda takrolimus dağılımı bifazik olarak tanımlanabilmektedir.

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

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

### Biyotransformasyon:

Takrolimus, primer olarak sitokrom P450 (CYP3A4) tarafından geniş çapta karaciğerde metabolize edilir. Ayrıca takrolimus bağırsak duvarında önemli oranda metabolize olmaktadır. Tanımlanan birkaç metabolit bulunmaktadır. Bu metabolitlerden sadece bir tanesinin takrolimusunkine benzer bir immünosüpresif aktivitesinin olduğu *in vitro* olarak gösterilmiştir. Diğer metabolitlerin zayıf veya hiç immünosüpresif aktivitesi bulunmaktadır. Sistemik dolaşımda inaktif metabolitlerden sadece bir tanesi düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Bu nedenle, metabolitler takrolimusun farmakolojik aktivitesine katkıda bulunmamaktadır.

### Eliminasyon:

Takrolimus düşük klerensli bir maddedir. Sağlıklı gönüllülerde tamkan konsantrasyonlarından tahminle hesaplanan ortalama toplam vücut klerensi saatte 2,25 L'dir. Erişkin karaciğer, böbrek ve kalp transplantasyonlu hastalarda toplam vücut klerensi sırasıyla 4,1 L/saat, 6,7 L/saat ve 3,9 L/saat olarak gözlenmiştir. Transplantasyon sonrasında gözlenen yüksek klerens oranlarından, takrolimusun serbest kısmının artışıyla sonuçlanan düşük hematokrit veya protein düzeyi veya kortikosteroidlerin takrolimus metabolizmasını artırması gibi etkenlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Takrolimusun yarılanma süresi uzun ve değişkendir. Sağlıklı gönüllülerde tam kandaki ortalama yarılanma süresi yaklaşık 43 saattir.

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

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum verisi saptanmamıştır.

### **5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

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

0,1-1,0 mg/kg takrolimus ani infüzyon/bolus enjeksiyonu intravenöz uygulandığında, bazı hayvan türlerinde QTc'nin (düzeltilmiş QT) devam ettiği gözlemlenmiştir. Bu dozlarla elde edilen tepe kan konsantrasyonları, takrolimus uzatılmış salım ile klinik transplantasyonda gözlenen ortalama tepe konsantrasyonların 6 katı kadar olan, 150 ng/mL'nin üzerindedir.

Sıçan ve tavşanlarda, takrolimus ciddi maternal toksisite gözlenen dozlarda embriyofetal toksisiteye sebep olmuştur. Sıçanlarda, doğum dahil dişi üreme fonksiyonları toksik dozlarda bozulmuştur ve yavrularda düşük ağırlık, düşük yaşama becerisi ve düşük büyüme gözlenmiştir.

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Kapsül içeriği:

Etilselüloz

Hipromelloz

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)

Magnezyum stearat

Kapsül kabuğu:

Parlak mavi FCF (E133)

Allura kırmızı AC (E129)

Titanyum dioksit (E171)

Gün batımı sarısı (E110)

Jelatin (sığır kaynaklı)

Baskı mürekkebi:

Şellak vernik

Allura kırmızı AC alüminyum lake (E129)

Parlak mavi FCF alüminyum lake (E133)

Gün batımı sarısı FCF alüminyum lake (E110)

Propilen glikol (E1520)

Lesitin (soya)

Simetikon

### **6.2 Geçimsizlikler**

Takrolimus PVC (polivinilklorid) ile geçimsizdir.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay

Alüminyum poşeti açıldıktan sonra: 12 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Nemden korumak amacıyla orijinal ambalajında ve kuru bir yerde saklanmalıdır.

## **6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriği**

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

Her bir blisterde 10 kapsül bulunur.

Ambalaj büyüklükleri: 30, 50 ve 100 uzatılmış salımlı sert kapsüller.  
Tüm ambalaj boyutları pazarlanmayabilir.

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

Özel bir gereklilik yoktur.

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

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş.  
Suryapı & Akel İş Merkezi  
Rüzgarlıbahçe Mah. Şehit Sinan Erođlu Cad.  
No: 6 34805 Kavacık/Beykoz/İstanbul

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2022/640

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 09.11.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**