

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SANDİMMUN 50 mg/ml Konsantre İnfüzyon Çözeltisi
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

1 ml'lik steril ampulde;

Etkin madde :

Siklosporin 50 mg

Yardımcı maddeler:

Etanol % 94'lük (a/a) 278 mg

Polioksietillenmiş hint yağı 650 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Steril ampul (konsantre infüzyon solüsyonu)

SANDİMMUN, steril ampul içerisinde berrak, sarı-kahverengi renkli, yağlı bir çözüldür.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Transplantasyon

•Organ transplantasyonu

Böbrek, karaciğer, kalp, akciğer, kalp-akciğer birlikte veya pankreasın allojenik transplantasyonunda organ reddinin önlenmesi,

Önceden diğer immünosupresif ilaçlarla tedavi görmüş hastalardaki organ reddinin tedavisi.

•Kemik iliği transplantasyonu

Kemik iliği transplantasyonundan sonra graft reddinin ve "Graft-versus-host" (GVHD) hastalığının önlenmesi,

Yerleşmiş "Graft-versus-host" (GVHD) hastalığının tedavisi.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Transplantasyon hastalarında, yüksek düzeylere bağlı advers etkilerden kaçınmak ve düşük düzeylere bağlı organ reddini önlemek üzere siklosporinin çukur düzeylerinin rutin olarak izlenmesi gerekmektedir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Genel hedef popülasyon:

Hem bireyler arası hem de aynı bireyde meydana gelebilen absorpsiyon, eliminasyon değişiklikleri ve olası farmakokinetik ilaç etkileşimleri nedeniyle (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri) dozlar klinik cevaba ve tolerabiliteye göre bireysel olarak ayarlanmalıdır.

Transplant hastalarında, yüksek siklosporin kan düzeyleri nedeniyle meydana gelen istenmeyen yan etkilerin ve düşük kan düzeyleri nedeniyle gelişen rejeksiyonların önlenmesi için siklosporinin kan düzeylerinin rutin olarak monitörizasyonu gerekmektedir. Siklosporin kan düzeyi, piyasada mevcut olan spesifik monoklonal antikorlar kullanılarak radyoimmünoassay yöntemi ile tam kandan ölçülebilir (ana ilacın konsantrasyonunu ölçmek için), bu ölçüm için HPLC metodu da kullanılabilir. Eğer plazma veya serum kullanılırsa standart bir seperasyon protokolü (zaman ve ısı bağımlı) takip edilmelidir. Siklosporin konsantrasyonunun, hastanın klinik değerlendirmesine katkıda bulunan birçok faktörden sadece biri olduğu hatırlanmalıdır. Bu yüzden sonuçlar, sadece diğer klinik ve laboratuvar parametrelerinin çerçevesinde pozolojiye yol gösterici olarak kullanılmalıdır.

Tedaviye uyumsuzluk, gastrointestinal emilim bozukluğu ya da farmakokinetik etkileşimler nedeniyle meydana gelen çok düşük kan düzeylerine bağlı ortaya çıkan beklenmedik tedavi başarısızlıkları ya da nüks durumları dışında, transplant-dışı endikasyonlar nedeniyle tedavi edilen hastalarda siklosporin kan düzeylerinin takibi sınırlı bir değere sahiptir.

Endikasyona özel dozaj önerileri

Organ transplantasyonu:

SANDİMMUN konsantre infüzyon solüsyonu ile tedavi, ameliyattan 12 saat önce 3 ila 5 mg/kg dozda başlatılmalıdır. Bu doz ameliyattan sonra 1 ila 2 hafta boyunca günlük doz olarak sürdürülmelidir; daha sonra kan düzeylerine uygun şekilde 2 bölünmüş doz olarak yaklaşık 0.7 ila 2 mg/kg idame dozuna ulaşılan kadar aşamalı olarak düşürülmelidir.

SANDİMMUN konsantre infüzyon solüsyonu diğer immünosüpresanlarla birlikte uygulandığında (örn., kortikosteroidlerle ya da üçlü veya dördü ilaç tedavisinin bir parçası olarak) düşük dozlar (örn., başlangıç tedavisi için 2 bölünmüş doz olarak 1 ila 2 mg/kg) kullanılabilir.

SANDİMMUN konsantre infüzyon solüsyonu kullanan hastalar; tavsiye edilen oral dozun üçte birini kullanmalıdırlar. Hastaların mümkün olan en kısa sürede oral tedaviye başlaması önerilmektedir.

Kemik iliği transplantasyonu

Başlangıç dozu nakilden önceki gün verilmelidir. SANDİMMUN tedavisinde başlangıçta i.v. infüzyon yolu tercih edilir. Önerilen i.v. dozu transplantasyondan bir gün önce başlanarak günde 3-5 mg/kg olup oral idame tedavisine geçmeden 2 hafta boyunca devam edilir.

İdame tedavisi dozun transplantasyondan sonraki bir yıl içinde tedricen sıfıra doğru azalmasından önce, en az 3 ay (tercihen 6 ay) devam etmelidir. Oral siklosporin ile indüklenen ve ilaç emilimini azaltabilecek gastrointestinal bozuklukların varlığı söz konusu olduğunda siklosporin tedavisinin

i.v. yoldan sürdürülmesi gerekebilir. Doz azaltma sürecinde eğer graft-versus-host hastalığı (GVHD) oluşursa, SANDİMMUN dozu idame tedavisinde daha önceki etkin bulunan doz seviyesine çıkartılmalıdır.

Bazı hastalarda SANDİMMUN'un kesilmesinden sonra GVHD (graft-versus-host hastalığı) meydana gelir ancak, bu genellikle tedavinin tekrarına oldukça iyi cevap verir. Bu gibi durumlarda başlangıçta oral yükleme dozu 10-12.5 mg/kg verilmeli, daha sonra önceden yeterli olduğu tespit edilen günlük idame dozu uygulanmalıdır. Hafif seyreden, kronik GVHD'nin tedavisinde düşük SANDİMMUN dozları kullanılmalıdır.

Uygulama şekli:

Konsantre infüzyon solüsyonu 1:20 – 1:100 oranında serum fizyolojik veya %5 glukozla seyreltilmeli ve yavaş i.v infüzyon şeklinde 2-6 saatte verilmelidir.

Ampul bir kez açıldıktan sonra içeriği hemen kullanılmalıdır.

Seyreltilmiş çözeltiler 24 saatten sonra atılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Tüm endikasyonlar

Siklosporin, renal eliminasyonu minimal düzeydedir ve farmakokinetiği böbrek yetmezliğinden etkilenmez (bkz. Bölüm 5 Farmakolojik özellikler). Diğer yandan, nefrotoksik potansiyeli nedeniyle (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler), böbrek fonksiyonunun dikkatle izlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Bölüm 4.1 Terapötik endikasyonlar).

Karaciğer yetmezliği:

Siklosporin büyük ölçüde karaciğer tarafından metabolize edilir. Karaciğer bozukluğu olan hastalarda siklosporin maruziyetinde yaklaşık 2-3 kat artış gözlenebilir. Terminal yarılanma ömrü sağlıklı gönüllülerde 6.3 saat, şiddetli karaciğer hastalığı olan kişilerde 20.4 saat kadardır (bkz. Bölüm 5 Farmakolojik özellikler). Kan düzeylerini önerilen hedef aralıkta tutmak için şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun azaltılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve Bölüm 5 Farmakolojik özellikler) ve stabil düzeylere ulaşıncaya kadar siklosporin kan düzeylerinin izlenmesi önerilir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda SANDİMMUN ile deneyim halen sınırlıdır. Diğer yandan standart dozajda SANDİMMUN almış 1 yaşından büyük çocuklarda özel bir problem ortaya çıkmamıştır. Birçok çalışmada pediyatrik hastalar, yetişkin hastalara göre kg vücut ağırlığı başına daha yüksek dozlara gereksinim duymuş ve bunları tolere etmiştir. Çocuklar sıvı retansiyonuna, konvülsiyonlara ve hipertansiyona daha duyarlıdır.

Geriatrik popülasyon:

SANDİMMUN'un yaşlılarda kullanımıyla ilgili deneyim sınırlıdır. Ancak, tavsiye edilen dozlarda ilacın kullanımı sonucu özel problemler gözlenmemiştir.

Tedavi sırasında sistolik hipertansiyon gelişme ve serum kreatinin düzeylerinin 3-4 aylık tedavi sonrası başlangıç değerinin en az %50'si kadar yükselme olasılığının, bu yaşlardaki hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür.

Transplantasyon geçirmiş hastalarda ve psoriasis vakalarında siklosporin kullanılarak yapılan çalışmalara, genç hastalara kıyasla farklı cevap verip vermediklerinin ortaya konulmasına yetecek sayıda ileri yaşta (≥ 65 yaş) hasta katılmamıştır. Bildirilmiş olan diğer klinik tecrübelerde yaşlı ve genç hastalar arasında cevap farkı görülmemiştir. Genel olarak ileri yaştaki bir hastada kullanılacak doz seçilirken dikkatli olunmalıdır. Bu hastalarda, gençlere oranla karaciğer, böbrek ve kalp fonksiyonlarının daha düşük olabileceği göz önünde bulundurulmalı, birlikte daha başka hastalıkların mevcut olma ve daha başka ilaçların kullanılma olasılıklarının varlığı nedeniyle, genellikle doz aralığında yer alan en düşük miktarla tedaviye başlanmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Siklosporine ya da SANDİMMUN'un içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılıkta,
- Polioksietillenmiş hint yağına (Cremophor EL'e) karşı aşırı duyarlılıkta (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) kontrendikedir.
- Hypericum perforatum (Sarı kantaron) içeren ürünlerle kombinasyon (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).
- Çoklu ilaç dışı akış (eflü) taşıyıcısı P-glikoprotein ya da organik anyon taşıyıcı proteinlerin (OATP) substratları olan ilaçlarla ve yüksek plazma konsantrasyonları ciddi ve/veya hayatı tehdit edici olaylarla ilişkilendirilen bosentan, dabigatran eteksilat ve aliskiren gibi ilaçlarla kombinasyon (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tüm endikasyonlar:

Tıbbi gözetim

SANDİMMUN sadece, immünosupresif tedavide deneyimli ve laboratuvar güvenlik parametrelerinin kontrolü, düzenli tam fiziksel muayene ile kan basıncı ölçümleri de dahil olmak üzere yeterli takibi sağlayabilen hekimlerin gözetiminde kullanılmalıdır. İlacı kullanan transplantasyon hastaları yeterli donanım, eleman, laboratuvar ve tıbbi destek kaynaklarına sahip merkezler tarafından gözetim altında bulundurulmalıdırlar. İdame tedavisinden sorumlu olan hekim, hastanın takibi için tam bir bilgiye sahip olmalıdır.

Anafilaktoid reaksiyonlar ve i.v. formülasyonda polioksietillenmiş Hint yağı

SANDİMMUN konsantre infüzyon solüsyonu, anafilaktoid reaksiyonlara neden olduğu bildirilmiş olan polioksietillenmiş hint yağı içermektedir (bkz. Bölüm 6.1 Yardımcı maddelerin listesi). Bu reaksiyonlar yüzün ve göğsün üst bölgesinde kızarma, dispne, akut solunum güçlüğüne eşlik ettiği kardiyojenik olmayan pulmoner ödem, hırıltı ve kan basıncı değişiklikleri ve taşikardi gibi belirtilerden oluşabilir. Bu yüzden, polioksietillenmiş hint yağı (örneğin, Cremophor EL içeren preparatlar) içeren maddeleri geçmişte i.v. enjeksiyon ya da infüzyon biçiminde almış hastalarda veya allerjiye eğilimli olan hastalarda özel dikkat gösterilmelidir. Bu nedenle, i.v. yoldan SANDİMMUN uygulanan hastalar, infüzyonun başlamasıyla birlikte ilk 30 dakika içinde sürekli

olarak, daha sonra da sık aralıklarla sürekli gözetim altında bulundurulmalıdır. Eğer anaflaktoid reaksiyonlar oluşursa infüzyon durdurulmalıdır. Yatak başında 1:1000 adrenalin içeren bir sulu çözelti ve bir oksijen kaynağı hazır bulunmalıdır. Antihistaminik ile ön tedavi anafilaktoid reaksiyonları önleyebilir.

SANDİMMUN konsantre infüzyon solüsyonu polioksillenmiş hint yağı içermektedir. Ciddi alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

Lenfomalar ve diğer maligniteler

Diğer immünosupresanlarda olduğu gibi siklosporin lenfoma ve özellikle cilttekiler olmak üzere diğer malign olayların gelişme riskini artırır. Artan risk spesifik ilaçlardan ziyade immünosupresyonun derecesi ve süresine bağlı olarak ortaya çıkar. Bu nedenle, lenfoproliferatif bozukluklar ve bazılarında ölüm olayları da bildirilen solid organ tümörlerine yol açma potansiyeli yüzünden birlikte multipl immünosupresan (siklosporin dahil) içeren tedavi rejimi dikkatle uygulanmalıdır.

Potansiyel deri kanseri riski göz önüne alındığında, SANDİMMUN alan hastaların, özellikle de psoriasis veya atopik dermatit için tedavi görenlerin, korunmasız şekilde aşırı güneş ışığı maruziyetinden kaçınmaları konusunda uyarılmaları ve bu hastaların eşzamanlı ultraviyole B irradyasyonu ya da PUVA fotokemoterapisi almamaları gerekmektedir.

Enfeksiyonlar

Diğer immünosupresanlarla olduğu gibi, siklosporin hastalarda oportunistik patojenlere ek olarak, değişik bakteriyel, fungal, parazitik ve viral enfeksiyonların oluşmasına neden olur. Siklosporin alan hastalarda, başta BK virüsü nefropatisi (BKVN) olmak üzere polyomavirüs ile ilişkili nefropatiye (PVAN) ya da JC virüsü ile ilişkili progresif multifokal lökoensefalopatiye (PML) yol açan latent Polyomavirüs enfeksiyonu aktivasyonları gözlenmiştir. Bu rahatsızlıklar sıklıkla yüksek total immünosupresif yük ile ilişkilidir ve renal fonksiyonunda ya da nörolojik semptomlarında bozulma olan immün sistemi baskılanmış hastaların ayırt edici tanısında göz önünde bulundurulmalıdır. Ciddi ve/veya ölümlü sonuçlanan vakalar bildirilmiştir. Özellikle uzun süreli çoklu immünosupresif tedavi (siklosporin dahil) gören hastalarda etkin profilaktik ve terapötik stratejiler uygulanmalıdır.

Akut ve kronik nefrotoksisite

SANDİMMUN NEORAL tedavisinin ilk birkaç haftası sırasında, sık ve potansiyel olarak ciddi bir komplikasyon olarak serum kreatinini ve üre düzeyinde artış meydana gelebilir. Bu fonksiyonel değişiklikler doza bağımlı ve geri dönüşlü olup, genellikle dozun azaltılmasına yanıt verir. Uzun süreli tedavi sırasında, bazı hastalarda böbrekte yapısal değişiklikler gelişebilir (örn., arteriolar hiyalinoz, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis) ki bu, böbrek nakli hastalarında kronik retten kaynaklanan değişikliklerden ayırt edilmelidir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Düşünülen endikasyon için renal fonksiyonu değerlendiren parametreler yerel kılavuzlara göre yakından izlenmelidir. Anormal değerler dozda azaltmayı gerektirebilir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Hepatotoksisite ve karaciğer hasarı

SANDİMMUN aynı zamanda serum bilirubin ve karaciğer enzimlerinde doza bağımlı, geri dönüşlü artışlara neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Siklosporin ile tedavi edilen

hastalarda kolestaz, sarılık, hepatit ve karaciğer yetmezliğini de içeren, spontan pazarlama sonrası hepatotoksisite ve karaciğer hasarı raporları alınmıştır. Çoğu rapor önemli morbiditeler, altta yatan hastalıklar ve enfeksiyöz komplikasyonlar ve hepatotoksik potansiyeli olan eşzamanlı kullanılan ilaçlar gibi diğer komplike edici faktörlere sahip hastaları içermiştir. Başlıca nakil hastaları olmak üzere bazı vakalarda, ölümcül sonuçlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Hepatik fonksiyonu değerlendiren parametrelerde yakın takip gereklidir. Anormal değerler dozda azaltmayı gerektirebilir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve Bölüm 5.2).

Geriatrik popülasyon

Yaşlı hastalarda, böbrek fonksiyonları özel bir dikkatle takip edilmelidir.

Transplantasyon hastalarında siklosporin düzeylerinin izlemi

Rutin siklosporinin kan düzeylerinin izlemi, önemli bir güvenlilik önlemidir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Siklosporinin total kan değerlerini tayin için, ana ilacın ölçümüne elverişli spesifik monoklonal antikor tercih edilmekle beraber, ana ilacı ölçen bir HPLC metodu da kullanılabilir. Eğer plazma veya serum kullanılırsa standart bir seperasyon (ayırıştırma) protokolü (zaman ve sıcaklık) takip edilmelidir. Karaciğer transplantasyonlu hastaların başlangıçtaki takibinde yeterli immünosupresyon oluşturan dozajı belirlemek için, ya spesifik monoklonal antikorlar kullanılmalı ya da hem spesifik monoklonal antikorlar hem de non-spesifik monoklonal antikorlar kullanılarak paralel ölçümler yapılmalıdır.

Kan, plazma veya serumdaki siklosporin konsantrasyonunun, hastanın klinik durumuna katkıda bulunan birçok faktörden sadece biri olduğu hatırlanmalıdır. Bu yüzden sonuçlar, sadece diğer klinik ve laboratuvar parametrelerinin çerçevesinde pozolojiye yol gösterici olarak değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Hipertansiyon

SANDİMMUN tedavisi esnasında düzenli kan basıncı kontrolleri gereklidir; eğer hipertansiyon gelişirse uygun antihipertansif tedaviye başlanmalıdır. İsradipin gibi, siklosporinin farmakokinetiğine etki etmeyen bir antihipertansif ilaç tercih edilmelidir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Benign intrakraniyal hipertansiyon riskini artırabilir.

Kan lipit değerlerinde yükselme

SANDİMMUN'un kan lipit değerlerinde geri dönüşlü artışa yol açtığı bildirildiğinden, tedavi öncesi ve tedavinin ilk ayı içerisinde lipid düzeylerinin takibi önerilir. Lipit değerlerinde artışa rastlanıldığında diyetle yağ alımının kısıtlanması ve uygun görüldüğü takdirde, doz azaltılması göz önüne alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Hiperpotasemi

Siklosporin özellikle renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda hiperpotasemi riskini artırır (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Siklosporinin potasyum tutucu diüretiklerle, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile birlikte kullanımında ve potasyum içeren ilaçlar ile ve potasyumca zengin diyet uygulanan hastalarda kullanımında dikkatli

olmak gerekmektedir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Bu gibi durumlarda potasyum düzeylerinin kontrol edilmesi tavsiye edilir.

Hipomagnezemi

Siklosporin magnezyum klerensini artırır. Bu da özellikle perioperatif dönemde semptomatik hipomagnezemiye yol açar (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bu nedenle perioperatif dönemde özellikle nörolojik semptom/belirtilerin varlığında serum magnezyum düzeylerinin kontrol edilmesi tavsiye edilir. Eğer gerekli görülürse ilave magnezyum verilmelidir.

Hiperürisemi

Hiperürisemili hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Canlı-zayıflatılmış aşılarda

Siklosporin tedavisi sırasında yapılan aşılarda; beklenenden daha az etkili olabilir; canlı-zayıflatılmış aşılardan kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Etkileşimler

Siklosporin; CYP3A4 ve/veya P-glikoprotein inhibisyonu ya da indüksiyonu yoluyla siklosporin plazma konsantrasyonlarını önemli oranda artıran ya da azaltan ilaçlarla birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Siklosporin düzeylerini artıran etkin maddelerle ya da nefrotoksik sinerji gösteren maddelerle bir arada siklosporin kullanımına başlanırken renal toksisite izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Siklosporin ve takrolimusun eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Siklosporin; CYP3A4, çoklu ilaç dışı akış (eflü) taşıyıcısı P- glikoprotein ve organik anyon taşıyıcı proteinlerinin (OATP) inhibitörüdür ve bu enzim ve/veya taşıyıcının substratları olan, eşzamanlı uygulanan maddelerin plazma düzeylerini yükseltebilir. Siklosporin ile bu tür ilaçlar bir arada uygulanırken dikkatli olunmalıdır ya da eşzamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Siklosporin, HMG-CoA redüktaz inhibitörlerine (statinler) maruziyeti artırır. Siklosporin ile bir arada uygulandıklarında statinlerin dozajı düşürülmelidir ve etiketlerindeki öneriler doğrultusunda belirli statinler ile eşzamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır. Miyopati belirti ve semptomları olan hastalarda ya da şiddetli böbrek hasarına yatkınlığa sebep olan rabdomiyolize sekonder böbrek yetmezliği gibi faktörleri olan hastalarda statin tedavisinin geçici olarak durdurulması gerekir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Siklosporin ile lerkandipinin eşzamanlı uygulanmasının ardından lerkandipinin EAA değeri üç kat artmış ve siklosporin EAA'sı yükselmiştir (%21). Bu nedenle siklosporin ile lerkandipinin eşzamanlı kombinasyonundan kaçınılmalıdır. Lerkandipinden üç saat sonra siklosporin uygulanması, lerkandipinin EAA değerinde herhangi bir değişiklik sağlamamış, fakat siklosporin EAA değeri %27 yükselmiştir. Dolayısıyla bu kombinasyon dikkatle, en az 3 saat aralıkla verilmelidir.

Özel Yardımcı Maddeler: Etanol

SANDİMMUN gebe veya emziren kadınlara, karaciğer hastalığı olanlara ya da epilepsi hastalarına, alkol bağımlısı hastalara verilirken veya bir çocuğa verilecekse etanol içeriği (bkz. Bölüm 2 Kalitatif ve kantitatif bileşim) göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu tıbbi ürün az miktarda –her 1 mililitrede 100 mg’ dan daha az- etanol (alkol) içerir. Bu açıklama, üründe az seviyede alkol olması ile ilgili endişe taşıyan ebeveyn ve çocuklara garanti sağlamak amacıyla verilmiştir.

Sandimmun polioksietillenmiş hint yağı içermektedir. Bu bileşen bulantı ve diyareye neden olabilir.

Nakil dışı endikasyonlarda pediatrik kullanım

Nefrotik sendrom tedavisi dışında, SANDİMMUN ile yeterli deneyim bulunmamaktadır. Nefrotik sendrom dışındaki nakil dışı endikasyonlar için 16 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmez.

Modifiye siklosporin formülasyonları non-modifiye formülasyonlara göre daha yüksek biyoyararlanıma sahiptir. Bu nedenle modifiye bir formülasyondan non-modifiye bir formülasyona geçiş siklosporin kan düzeyinde düşmeye neden olacağından ancak doktor gözetiminde yapılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İlaç Etkileşimleri

Siklosporin ile etkileşime giren birçok ilaç arasından, etkileşimin kesin olarak ortaya konduğu ve klinik açıdan da önem taşıyanlar aşağıda sıralanmıştır.

Çeşitli ajanların genellikle siklosporin metabolizmasında yer alan enzimlerin, özellikle CYP3A4’ün inhibisyonu ve indüksiyonu yoluyla plazmadaki ve tüm kandaki siklosporin düzeylerini yükselttiği ya da düşürdüğü bilinmektedir.

Siklosporin ayrıca çoklu ilaç dışı akış taşıyıcısı P- glikoprotein, CYP3A4 ve organik anyon taşıyıcı proteinlerin (OATP) inhibitörüdür ve bu enzim ve/veya taşıyıcıların substratları olan, eşzamanlı uygulanan ilaçların plazma düzeylerini yükseltebilir.

Siklosporinin biyoyararlanımını azalttığı ya da artırdığı bilinen tıbbi ürünler: Transplant hastalarında, özellikle eşzamanlı ilaca başlandığında ya da eşzamanlı ilaç kesildiğinde, siklosporin düzeylerin sık sık ölçülmesi ve gerekli siklosporin dozajında ayarlama yapılması gerekmektedir. Transplant hastaları dışındaki hastalarda kan düzeyi ile klinik etkililik arasındaki ilişki daha az yerleşiktir. Eğer siklosporin düzeylerini yükselttiği bilinen tıbbi ürünler eşzamanlı veriliyorsa, böbrek fonksiyonun sık değerlendirmesi ve siklosporin ile ilişkili yan etkilerin dikkatli izlemi, kan düzeyi ölçümünden daha anlamlı olabilir.

Siklosporin düzeylerini azaltan etkileşimler:

Tüm CYP3A4 ve/veya P-glikoprotein indükleyicilerinin siklosporin düzeylerini azaltması beklenir. Siklosporin düzeylerini azaltan ilaçlara örnekler:

Barbitüratlar, karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin; nafsillin, sulfadimidin i.v; rifampisin; oktreotid; probukol; orlistat, hypericum perforatum (St. John’s wort/sarı kantaron); tiklodipin, sülfınpirazon, terbinafin, bosentan.

Siklosporin kan düzeylerinde azalma ve dolayısıyla etkide azalma riski nedeniyle *Hypericum perforatum* (Sarı kantaron) içeren ürünler, SANDİMMUN ile eşzamanlı kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Rifampisin, siklosporinin intestinal ve hepatik metabolizmasını indükler. Eşzamanlı uygulama sırasında siklosporin dozlarının 3 ila 5 kat artırılması gerekebilir.

Oktreotid, siklosporinin oral emilimini azaltır ve siklosporin dozunda %50'lik artış veya intravenöz uygulamaya geçiş gerekli olabilir.

Siklosporin düzeylerini artıran etkileşimler:

Siklosporin çoklu ilaç dışı akış taşıyıcısı P-glikoprotein CYP3A4 ve organik anyon taşıyıcı protein (OATP) inhibitörüdür ve bu enzimin ve/veya taşıyıcının substratları olan eşzamanlı uygulanan ilaçların plazma düzeylerini yükseltebilir.

Örnekler:

Nikardipin, metoklopramid, oral kontraseptifler, metilprednizolon (yüksek doz), allopurinol, kolik asit ve türevleri, proteaz inhibitörleri, imatinib, kolşisin, nefazodon.

Makrolid antibiyotikler: Eritromisin, siklosporinin maruziyetini 4 ila 7 kat arttırabilir ve kimi zaman nefrotoksisiteye neden olabilir. Klaritromisin, siklosporin maruziyetini iki katına çıkardığı bildirilmiştir. Azitromisin, siklosporin düzeylerini yaklaşık %20 artırmaktadır.

Azol antibiyotikler: Ketokonazol, flukonazol, itrakonazol ve vorikonazol, siklosporin maruziyetini iki kattan daha fazla yükseltebilir.

Verapamil siklosporinin kandaki konsantrasyonlarını 2 ila 3 kat artırmaktadır.

Telaprevir ile eşzamanlı uygulama, siklosporin doz normalize maruziyette (EAA) yaklaşık 4.64 kat artışa neden olmuştur.

Amiodaron, serum kreatinin düzeylerinde eşzamanlı bir artışla birlikte plazma siklosporin konsantrasyonunu artırmaktadır. Bu etkileşim, çok uzun yarı ömrü (yaklaşık 50 gün) nedeniyle amiodaron geri çekildikten sonra uzunca bir süre devam edebilir.

Danazolün, siklosporin kan konsantrasyonlarını yaklaşık %50 arttırdığı bildirilmiştir.

Diltiazem (90 mg/gün dozlarda) siklosporin plazma konsantrasyonlarını %50'ye kadar artırabilir.

İmatinib siklosporin maruziyetini ve C_{maks} 'ı yaklaşık %20 yükseltebilir.

Makrolid antibiyotikleri (başlıca eritromisin (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri - Atopik dermatitte ilave uyarılar), azitromisin ve klaritromisin); ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, diltiazem, nikardipin, verapamil; metoklopramid; oral kontraseptifler; danazol; metilprednizolon (yüksek doz); allopurinol; amiodaron; kolik asit ve türevleri; proteaz inhibitörleri, imatinib, kolşisin, nefazodon, telaprevir.

Diğer ilgili etkileşimler:

İlaç ile yiyecek-içecek etkileşimi:

Greyfurt suyuyla birlikte kullanımının siklosporinin biyoyararlanımını artırdığı bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Potansiyel nefrotoksisite artışına yol açan etkileşimler:

Renal fonksiyonun (başlıca serum kreatinin) yakın monitörizasyonu yapılmalıdır. Eğer renal fonksiyonda anlamlı bir bozulma ortaya çıkarsa birlikte uygulanan ilacın dozu azaltılmalı veya alternatif bir tedavi uygulanmalıdır.

Nefrotoksik sinerji gösteren aminoglikozitler (gentamisin, tobramisin dahil), amfoterisin B, siprofloksasin, vankomisin, trimetoprim (+ sulfametoksazol); non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar (diklofenak, naproksen, sulindak dahil), melfalan, histamin H₂ reseptör antagonistleri (örn. simetidin, ranitidin), metotreksat siklosporinle birlikte kullanılırken dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Nefrotoksisite potansiyelindeki artış ve CYP3A4 ve/veya P-glikoprotein aracılığıyla olan etkileşim nedeniyle siklosporinin, takrolimusla birlikte kullanılmasından sakınmak gerekir.

Diklofenakla siklosporinin birlikte kullanımı sonucu diklofenak biyoyararlanımında anlamlı bir artışla birlikte olası geri dönüşlü renal fonksiyon yetersizliği meydana gelmiştir. Diklofenakın biyoyararlanımındaki artış büyük bir olasılıkla onun yüksek ilk-geçiş etkisinin azalması sonucu olmuştur. Eğer düşük ilk-geçiş etkisine sahip non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar (örn.: asetil salisilik asit) siklosporinle birlikte verilirse, biyoyararlanımlarında artış beklenmez. Yüksek ilk-geçiş metabolizmasına sahip (ör: diklofenak) non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar, siklosporin kullanacak hastalarda daha düşük dozda uygulanmalıdır.

Greft nakledilmiş hastalarda siklosporinin fibrik asit türevleriyle (bezafibrat, fenofibrat) birlikte kullanılmasının ardından önemli boyutlarda, ancak geri dönüşlü böbrek disfonksiyonunun geliştiğinden söz eden, izole raporlar vardır. Söz konusu hastalarda böbrek fonksiyonları, bu nedenle yakından izlenmelidir. Böbrek fonksiyonlarında önemli bir bozukluk geliştiğinde, bu ilaçların birlikte kullanılmasına son verilmelidir.

Gingival hiperplazi oranında artışa neden olan etkileşim:

Nifedipin ile siklosporinin bir arada uygulanması, siklosporinin tek başına verildiği durum ile karşılaştırıldığında, gingival hiperplazi oranında artışa yol açabilir. Siklosporin kullanan hastalarda yan etki olarak gingival hiperplazi gelişirse nifedipinle birlikte kullanımından kaçınmak gerekir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Diğer ilaçların düzeylerinde artışa neden olan etkileşimler:

Siklosporin, aynı zamanda, CYP3A4 enziminin ve birçok ilacın dışa yönelik taşıyıcısı olan P-glikoprotein inhibitörüdür ve organik anyon taşıyıcı proteinleri (OATP) ve birlikte uygulanan ve bu enzimin ve/veya taşıyıcının substratları olan ilaçların plazma düzeylerini artırabilir.

Siklosporin ayrıca digoksin, kolşisin, prednisolon, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statinler) ve etopozidin klerensini azaltabilir.

Digoksin kullanmakta olan hastalarda siklosporin tedavisine başlanmasını izleyen birkaç gün içerisinde şiddetli digitalis toksisitesi görülmüştür. Siklosporinin, kolşisinin miyopati ve nöropati gibi toksik etkilerini, özellikle böbrek disfonksiyonu olan hastalarda artırma potansiyeline sahip olduğundan söz eden raporlar da vardır. Eğer digoksin veya kolşisin, siklosporinle birlikte kullanılırsa; digoksinin ya da kolşisinin toksik belirtilerinin erkenden fark edilebilmesi ve bunun, digoksin veya kolşisin dozu azaltılarak ya da bu ilaçların siklosporinle birlikte kullanılmasına son verilerek düzeltilebilmesi için, yakın klinik gözleme ihtiyaç vardır.

Siklosporinin lovastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin ve ender olarak da fluvastatin ile birlikte kullanılması durumunda kas ağrısı ve dermansızlık, miyozit ve rabdomyoliz gibi miyotoksik etkilerin görüldüğü, literatürde yayınlanmış ve pazara verilme sonrası bazı hastalarda bildirilmiştir. Bu statinler siklosporinle birlikte kullanılacaksa, söz konusu statinlerin dozajı, kısa ürün bilgisi (KÜB) önerileri uyarınca azaltılmalıdır. Miyopati belirtileri ve semptomları veren hastalarda veya rabdomyoliz nedeniyle, böbrek yetmezliği dahil şiddetli böbrek hasarına zemin hazırlayan risk faktörleri mevcut olanlarda statin tedavisinin geçici olarak durdurulması veya statin tedavisinden vazgeçilmesi gerekebilir.

Tablo 1 Yaygın olarak kullanılan statinlerin siklosporin ile maruziyette değişiklikler

Statin	Uygulanabilen dozlar	Siklosporine maruziyette değişiklik (kat)
Atorvastatin	10-80 mg	8-10
Simvastatin	10-80 mg	6-8
Fluvastatin	20-80 mg	2-4
Lovastatin	20-40 mg	5-8
Pravastatin	20-80 mg	5-10
Rosuvastatin	5-40 mg	5-10
Pitavastatin	1-4 mg	4-6

Eğer siklosporinle birlikte digoksin, kolşisin veya HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statinler) kullanılırsa ilacın toksik etkilerini erken tespit edebilmek için yakın klinik takip yapılarak gerektiğinde doz azaltılmalı veya ilacın alımı kesilmelidir.

Mikroemülsiyonluk, tam doz siklosporinin everolimus veya sirolimus ile birlikte kullanıldığı çalışmalarda serum kreatinin düzeylerinin yükseldiği görülmüştür. Siklosporin dozunun azaltılması, bu toksik etkiyi çoğu zaman ortadan kaldırır. Everolimus ve sirolimus, siklosporin farmakokinetiği üzerinde yalnızca minör etkiye sahiptir. Birlikte siklosporin kullanılması, kandaki everolimus ve sirolimus düzeylerini anlamlı şekilde artırır.

Siklosporin, repaglinidin plazma konsantrasyonlarını ve bu bağlamda hipoglisemi riskini arttırabilir.

Siklosporin ile lerkanidipinin eşzamanlı uygulanmasının ardından lerkanidipinin EAA değeri üç kat artmış ve siklosporin EAA'sı yükselmiştir (%21). Bu nedenle siklosporin ile lerkanidipinin eşzamanlı kombinasyonundan kaçınılmalıdır. Lerkanidipinden üç saat sonra siklosporin uygulanması, lerkanidipin EAA değerinde herhangi bir değişiklik sağlamamış, fakat siklosporin EAA değeri %27 yükselmiştir. Dolayısıyla bu kombinasyon dikkatle, en az 3 saat aralıkla verilmelidir.

Siklosporin ile bir P-gp substratı olan *aliskirenin* bir eşzamanlı uygulanması sonrasında aliskirenin C_{maks} değeri yaklaşık 2.5 kat ve EAA değeri yaklaşık 5 kat yükselmiştir. Diğer yandan siklosporinin farmakokinetik profili önemli düzeyde değişmemiştir. Siklosporin ile aliskiren birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Siklosporinin P-gp inhibitör aktivitesi nedeniyle eşzamanlı dabigatran eteksilatın uygulaması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Diklofenak ile siklosporinin birlikte kullanımının, olası sonuç olarak geri dönüşlü renal fonksiyon yetersizliği ile birlikte diklofenak biyoyararlanımında anlamlı bir artışla sonuçlandığı gözlenmiştir. *Diklofenak*ın biyoyararlanımındaki artış büyük bir olasılıkla yüksek ilk-geçiş etkisinin azalması sonucu olmuştur. Düşük ilk geçiş etkisine sahip NSAİİ'ler (örn: asetilsalisilik asit) siklosporinle birlikte verildiğinde, biyoyararlanımda artış beklenmez.

Mikroemülsiyon için tam doz siklosporin ile kombinasyon halinde everolimus veya sirolimus kullanılarak yapılan çalışmalarda serum kreatininde yükselmeler gözlenmiştir. Bu etki genellikle siklosporinin dozun azaltılması durumunda geri dönüşümlüdür. Everolimus ve sirolimusun, siklosporin farmakokinetiği üzerindeki etkisi önemsizdir. Eşzamanlı siklosporin uygulaması ise everolimus ve sirolimusun kan düzeylerini anlamlı oranda arttırmaktadır.

Serum potasyumunda anlamlı artışa neden olabildikleri için potasyum tutucu ilaçlar (örn. potasyum tutucu diüretikler, ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri) ya da potasyum içeren ilaçlar ile birlikte siklosporin kullanılırken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Siklosporin, repaglinidin plazma konsantrasyonlarını artırabilir ve bu şekilde hipoglisemi riskini yükseltebilir.

Sağlıklı gönüllülerde bosentan ve siklosporinin eşzamanlı uygulaması sonucunda bosentan maruziyetinde yaklaşık 2 katlık bir artış ve siklosporin maruziyetinde %35'lik düşüş meydana gelmiştir.

Sağlıklı gönüllülerde ambrisentan ve siklosporinin çoklu doz uygulanması, ambrisentan maruziyetinde yaklaşık 2 katlık bir artışla sonuçlanırken siklosporin maruziyetinde marjinal bir artış olmuştur (yaklaşık %10).

Antrasiklin antibiyotikler (örn. doksorubisin, mitoksantron, daunorubisin) ile çok yüksek dozlarda siklosporinin bir arada uygulandığı onkoloji hastalarında antrasiklin antibiyotiklerin maruziyetinde önemli bir artış gözlenmiştir.

Siklosporin ile tedavi sırasında, aşıların etkililiği düşebilir ve canlı zayıflatılmış aşı kullanımından kaçınılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışmaları sadece erişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar için özel öneriler bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Siklosporinin 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.

Hayvan çalışmaları, sıçanlarda ve tavşanlarda üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri).

Gebe hastalarda SANDİMMUN kullanımına dair makul düzeyde veri mevcuttur. Transplantasyon sonrasında siklosporin ve siklosporin içeren rejimler dahil olmak üzere immünosupresif tedavi uygulanan gebe kadınlar prematüre doğum (<37 hafta) riski altındadır.

Siklosporine *in utero* maruz kalmış bulunan yaklaşık 7 yaşa kadar izlenen çocuklarda yapılmış sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çocuklarda renal fonksiyon ve kan basıncı normal bulunmuştur.

Ancak gebe kadınlarda kullanımla ilgili yeterli data bulunmadığından, SANDİMMUN NEORAL annede beklenen yararın, fetüste beklenen risklerden fazla olduğu durumlar dışında kullanılmamalıdır.

Gebe kadınlarda ayrıca etanol içeriği de göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Laktasyon dönemi

Siklosporin anne sütüne geçer. Ayrıca, SANDİMMUN formülasyonlarının etanol içeriği de göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). SANDİMMUN'un terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır.

SANDİMMUN ile tedavi görmekte olan anneler emzirmemelidir.

SANDİMMUN'un emzirilen yenidoğanlarda/bebeklerde ciddi advers ilaç reaksiyonlarına neden olma potansiyeli nedeniyle, bu tıbbi ürünün anne için önemi de dikkate alınarak, emzirmeden mi kaçınılacağı yoksa bu tıbbi ürün kullanımından mı kaçınılacağı yönünde bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite

SANDİMMUN'un insan fertilitesi üzerindeki etkisine dair sınırlı veri mevcuttur. Hayvan çalışmaları, sıçanlarda ve tavşanlarda üreme toksisitesi göstermiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SANDİMMUN'un araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisine ait bilgi bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Klinik çalışmalarda gözlenmiş olan ve siklosporin uygulaması ile ilişkilendirilen başlıca advers reaksiyonlar arasında böbrek fonksiyonu bozukluğu, tremor, hirsutizm, hipertansiyon, diyare, anoreksi, bulantı ve kusma yer almaktadır.

Siklosporin tedavisiyle ilişkili birçok yan etki doza bağımlı olup doz azaltılmasına yanıt verir. Çoğu endikasyonda yan etkilerin ayrıntılı spektrumu aslında aynı olup yalnız insidans ve şiddetinde farklılıklar mevcuttur. Bu yüksek başlangıç dozlarının ve transplantasyondan sonra gereken uzun idame tedavisinin sonucu olarak transplant hastalarında yan etkiler diğer endikasyonlarda tedavi gören hastalara göre daha sık ve daha şiddetlidir.

İntravenöz uygulamadan sonra anafilaktoid reaksiyonlar gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Siklosporin ve siklosporin içeren rejimler dahil olmak üzere immünosupresif tedavi uygulanan hastalarda enfeksiyon (viral, bakteriyel, fungal, parazitik) riski artmıştır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Hem yaygın hem de lokalize enfeksiyonlar oluşabilir. Aynı zamanda, daha önceden var olan enfeksiyonlar da şiddetlenebilir ve Polyomavirüs enfeksiyonlarının reaktivasyonu Polyomavirüs ile ilişkili nefropatiye (PVAN) ya da JC virüsü ile ilişkili progresif multifokal lökoensefalopatiye (PML) neden olabilir. Ciddi ve/veya ölümlü sonuçlanan vakalar bildirilmiştir.

Benign, malign ve tanımlanmamış neoplazmlar (kistler ve polipler dahil)

Siklosporin ve siklosporin içeren rejimler dahil olmak üzere immünosupresif tedavi uygulanan hastalarda lenfomaların veya lenfoproliferatif bozuklukların ve özellikle deride olmak üzere diğer malignitelerin gelişme riski artar. Malignitelerin sıklığı tedavinin yoğunluğuna ve süresine bağlı olarak artar (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Bazı maligniteler ölümcül olabilir.

Klinik çalışmalardan elde edilen advers ilaç reaksiyonları bilgisinin özeti:

Advers ilaç reaksiyonları, en sık görülen advers reaksiyon ilk sırada olacak şekilde sıklıklarına göre aşağıda sıralanmıştır. Her sıklık grubunda advers reaksiyonlar azalan ciddiyet derecesine göre sıralanmıştır.

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 $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Lökopeni

Yaygın olmayan: Anemi, trombositopeni

Seyrek: Mikro-anjiyopatik hemolitik anemi, hemolitik üremik sendrom

Bilinmiyor*: Trombotik mikroanjiyopati, trombotik trombositopenik purpura

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hiperlipidemi

Yaygın: Hiperglisemi, anoreksi, hiperürisemi, hiperkalemi, hipomagnezemi

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Tremor, baş ağrısı

Yaygın: Parestezi, konvülsiyonlar

Yaygın olmayan: Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu (PRES) dahil ensefalopati, konvülsiyonlar, konfüzyon, dezoryantasyon, dış uyarıya cevap vermede azalma, ajitasyon, uykusuzluk, görsel rahatsızlıklar, kortikal körlük, koma, parezi ve serebellar ataksi

Seyrek: Motor polinöropati

Çok seyrek: Benign kafa içi basınç artışına sekonder olası görme bozukluğuyla birlikte papil ödemi de içeren optik disk ödemi

Bilinmiyor*: Migren

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hipertansiyon (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Yaygın: Yüzde kızarma

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma, karında rahatsızlık/ağrı, diyare, gingival hiperplazi, peptik ülser

Seyrek: Pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Karaciğer fonksiyon bozuklukları (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Bilinmiyor*: Kolestaz, sarılık, hepatit ve karaciğer yetmezliği gibi bazıları ölümle sonuçlanan karaciğer hasarı ve hepatotoksisite (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Deri ve deri altı doku hastalıklar

Çok yaygın: Hirsutizm

Yaygın: Akne, hipertrikoz

Yaygın olmayan: Alerjik döküntüler

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas krampları, miyalji

Seyrek: Kas zayıflığı ve miyopati

Bilinmiyor*: Alt uzuvlarda ağrı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok yaygın: Renal yetmezlik (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Seyrek: Menstrüel rahatsızlıklar, jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk, ateş

Yaygın olmayan: Ödem, kiloda artış

* Reel payda bulunmadığından ADR sıklığının bilinmediği, pazarlama sonrası deneyimden bildirilen advers olaylar.

Belirli advers ilaç reaksiyonlarının tanımı

Hepatotoksisite ve karaciğer hasarı:

Siklosporin ile tedavi edilen hastalarda sarılık, hepatit ve karaciğer yetmezliği gibi karaciğer hasarı ve hepatotoksisiteye dair spontan pazarlama sonrası raporları olmuştur. Raporlardan çoğu önemli eşlik eden hastalıkları, altta yatan hastalıkları ya da enfeksiyöz komplikasyonları olan ya da hepatotoksik potansiyele sahip diğer ilaçların bir arada kullanımı gibi değerlendirmeye etki edecek faktörleri olan hastaları içermiştir. Başta transplantasyon hastaları olmak üzere bazı olgularda ölüm sonucu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Akut ve kronik nefrotoksisite:

Siklosporin ve siklosporin içeren rejimler dahil olmak üzere kalsinörin inhibitörleri (CNI'lar) ile tedavi görmekte olan hastalar, akut ve kronik nefrotoksisite açısından daha yüksek risk altındadır. Klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası koşullardan SANDİMMUN NEORAL kullanımı ile ilişkili raporlar gelmiştir. Bildirilen akut nefrotoksisite olguları arasında hiperkalemi, hipomagnezemi ve hiperürisemi gibi iyon hemostazı bozuklukları yer almış olup bunlar hastaların büyük kısmında tedavinin ilk ayında gelişmiştir. Kronik morfolojik değişiklikler bildiren olgular arteriolar hiyalinoz, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozisi içermiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Alt uzuvlarda ağrı

Siklosporin ile ilişkili olarak izole alt uzuvlarda ağrı vakaları bildirilmiştir. Alt uzuvlarda ağrı aynı zamanda Kalsinörin İnhibitörü İle İndüklenen Ağrı Sendromu (CIPS) kapsamında da not edilmiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Klinik çalışmalara 1 yaştan daha büyük çocuklar dahil edilmiştir ve standart siklosporin dozajı ile erişkinlere benzer bir güvenlik profili söz konusu 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; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Siklosporinin oral LD₅₀ değeri farelerde 2,329 mg/kg, sıçanlarda 1,480 mg/kg ve tavşanlarda >1,000 mg/kg'dır. i.v. LD₅₀ değeri ise farelerde 148 mg/kg, sıçanlarda 104 mg/kg ve tavşanlarda 46 mg/kg'dır.

Semptomlar:

Akut siklosporin doz aşımı ile ilgili deneyimler sınırlıdır. 10 g'a kadar (yaklaşık 150 mg/kg) siklosporin oral dozları, kusma, uyku hali, baş ağrısı, taşikardi ve az sayıda hastada orta şiddette ve geri dönüşlü böbrek fonksiyon bozukluğu gibi minör klinik sonuçlarla tolere edilmiştir. Bununla birlikte, prematüre yenidoğanlarda yanlılıkla uygulanan parenteral doz aşımını takiben ciddi intoksikasyon semptomları bildirilmiştir.

Tedavi:

Tüm doz aşımı olgularında, genel destekleyici önlemler izlenmeli ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Oral alımdan sonraki ilk birkaç saat içinde hastanın kusturulması ve gastrik lavaj yararlı olabilir. Siklosporin, büyük oranda diyalizle atılamaz ve kömür hemoperfüzyonu ile de iyi bir düzeyde temizlenmesi mümkün değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmünosupresif ajanlar, kalsinörin inhibitörleri

ATC kodu: L04A D01

Siklosporin (siklosporin A olarak da bilinmektedir) 11 aminoasitten oluşan bir siklik polipeptiddir. Hayvanlarda allojenik cilt, kornea, karaciğer, kalp, böbrek, pankreas, kemik iliği, ince barsak ya da akciğer transplantlarının ömrünü uzatan güçlü bir immunosupresif ajandır.

Çeşitli hayvan çalışmaları siklosporinin allograft immünite, geç kutanöz aşırı duyarlılık, deneysel allerjik ensefalomyelit, Freund adjuvan artriti, graft-versus-host hastalığı (GVHD) gibi hücre-aracılı reaksiyonların gelişmesini ve T-hücrelerine bağımlı antikor oluşumunu inhibe ettiğini göstermektedir. Aynı zamanda hücre düzeyinde interleukin-2 (T-hücre büyüme faktörü, TCGF) de dahil olmak üzere, lenfokin üretimini ve salıverilmesini inhibe etmektedir. Siklosporinin hücre siklusunun G₀ ya da G₁ fazlarında istirahat halindeki lenfositleri bloke ettiği görülür ve aktif T hücrelerinin antijen uyarımlı lenfokin salıverilmesini inhibe eder.

Eldeki kanıtlar, siklosporinin spesifik olarak ve reversibl bir biçimde lenfositler üzerinde etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Sitostatik ajanların aksine, siklosporin hemotopoiezisi deprese etmemekte ve fagosit hücrelerin işlevleri üzerinde de etkisi bulunmamaktadır.

İnsanlarda organ reddinin ve GVHD'nin önlenmesi ve tedavisi için SANDİMMUN kullanımıyla, başarılı organ ve kemik iliği transplantasyonları yapılmıştır. Siklosporin, hem Hepatit C Virüsü (HCV) pozitif hem de HCV negatif olan karaciğer nakli yapılmış hastalarda başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. SANDİMMUN tedavisiyle, otoimmün kökenli olduğu bilinen ya da değerlendirilebilen değişik olgularda da olumlu yanıtlar alındığı gösterilmiştir.

Siklosporin hematopoezi deprese etmemekte ve fagositik hücrelerin işlevleri üzerinde de etkisi bulunmadığından, SANDİMMUN ile tedavi edilen hastalar immünosupresyon için diğer sitostatik tedaviler altındaki hastalara kıyasla enfeksiyonlara karşı daha az duyarlıdırlar.

Pediyatrik popülasyon: Siklosporinin steroide bağımlı nefrotik sendromda etkili olduğu bulunmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

SANDİMMUN için uygulama yönteminden ötürü emilim bilgileri bulunmamaktadır.

Dağılım:

Siklosporin kan dışında yaygın bir şekilde ortalama 3.5 L/kg dağılım hacmi gösterir. Kanda dağılım konsantrasyona bağlı olup plazmada %33-47, lenfositlerde %4-9, granüositlerde %5-12 ve eritrositlerde %41-58 oranlarında bulunur. Yüksek konsantrasyonlarda lökosit ve eritrositler tarafından alımı doygun hale gelir. Plazmada çoğunluğu lipoproteinler olmak üzere yaklaşık %90'ı proteinlere bağlı olarak bulunur.

Biyotransformasyon:

Siklosporin, büyük oranda yaklaşık 15 metabolite dönüşür. Metabolizma başlıca karaciğerde sitokrom P450'ye bağımlı mono-oksijenaz sistem (örn. CYP3A4) ile gerçekleşir ve ana metabolizma yolu molekülün değişik pozisyonlarında mono ve dihidroksilasyon ve N-demetilasyondur. Sitokrom P450'ye bağımlı enzim sistemini inhibe edeceği veya indüksiyona uğratacağı bilinen bileşiklerin siklosporin düzeylerini artıracığı veya azaltacağı gösterilmiştir. Bugüne kadar tanımlanan metabolitlerin ana bileşiğin bozulmamış peptid yapılarını içerdiği ve bazısının zayıf immünosupresif aktiviteye sahip olduğu (değişmemiş bileşiğin onda biri kadar) bulunmuştur.

Eliminasyon:

Siklosporinin terminal eliminasyon yarılanma ömrü uygulanan miktar tayini yöntemine ve ölçüm yapılan hedef popülasyona göre yüksek değişkenlik gösterir. Terminal yarılanma ömrü 6.3 saatten (sağlıklı gönüllülerde) 20.4 saate (ağır karaciğer hastalarında) kadar değişir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Böbrek nakli hastalarında eliminasyon yarılanma ömrünün, 4 ila 25 saat aralığında yaklaşık 11 saat olduğu bulunmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar ile gerçekleştirilen bir çalışmada, sistemik klerensin, böbrekleri normal fonksiyon gösteren hastalardaki ortalama sistemik klerensin yaklaşık üçte ikisi olduğu belirlenmiştir. Uygulanan dozun %1'inden azı diyaliz ile uzaklaştırılmıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda siklosporin maruziyetinde yaklaşık 2-3 kat artış gözlenebilir. Biyopsi ile kanıtlanmış sirozu olan şiddetli karaciğer hastalarıyla gerçekleştirilen bir çalışmada terminal yarılanma ömrünün 20.4 saat olduğu gözlenmiştir (aralık 10.8 ila 48.0 saat; aynı değer sağlıklı gönüllülerde 7.4 ila 11.0 saat).

Pediyatrik popülasyon:

SANDİMMUN NEORAL veya SANDİMMUN verilen pediyatrik hastalara dair farmakokinetik veriler çok sınırlıdır. 3-16 yaşındaki 15 renal transplant hastasında intravenöz SANDİMMUN uygulamasından sonra siklosporinin tam kandan klirensi 10.6 ± 3.7 ml/dk/kg olmuştur (tayin: Cyclo-trac spesifik RIA). 2-16 yaşlarındaki 7 renal transplant hastası ile gerçekleştirilen bir çalışmada siklosporin klirensi 9.8 ila 15.5 ml/dk/kg aralığında olmuştur. 0.65-6 yaşlarındaki 9 karaciğer transplant hastasında klirens 9.3 ± 5.4 ml/dk/kg bulunmuştur (tayin: HPLC). Erişkin transplant popülasyonları ile karşılaştırıldığında, pediyatrik hastalarda SANDİMMUN NEORAL ile SANDİMMUN arasındaki biyoyararlanım farklılıklar, erişkinlerde gözlenenler ile aynıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Siklosporin standart test sistemlerinde oral uygulama ile (sıçanlarda günlük 17mg/kg'a kadar ve tavşanlarda günlük 30mg/kg'a kadar) mutajenik ve teratojenik etki göstermemiştir. Toksik dozlarda (oral olarak sıçanlarda günlük 30 mg/kg ve tavşanlarda günlük 100mg/kg) prenatal ve postnatal mortalitenin artmasıyla ve ilgili iskelet gelişme gerilikleri ile beraber düşük fetus ağırlığı gibi siklosporinin embriyotoksik ve fetotoksik etkileri belirlenmiştir.

Yayınlanmış iki araştırma çalışmasında, *in utero* siklosporine maruz kalan (subkutan olarak 10mg/kg/gün) yaşı 35 haftaya kadar olan tavşanlarda azalan sayıda nefronlar, renal hipertrofi, sistemik hipertansiyon ve ilerleyen böbrek yetmezliği gösterilmiştir.

Siklosporini intravenöz olarak 12mg/kg/gün (önerilen insan intravenöz dozunun iki katı) alan gebe sıçanların ventriküler septal defekt insidansı yüksek olan fetüsleri olmuştur.

Bu bulgular diğer türlerde kanıtlanmamıştır ve insanlarla ilişkisi bilinmemektedir. Erkek ve dişi sıçanlarda yürütülen çalışmalarda fertilitede herhangi bir bozulma gösterilmemiştir.

Siklosporin bir dizi *in vitro* ve *in vivo* testte genotoksisite açısından test edilmiş ve klinik açıdan ilgili mutajenik potansiyel kanıtına rastlanmamıştır.

Erkek ve dişi fareler ve sıçanlarda karsinojenite çalışmaları yapılmıştır. Farelerde yapılan 78 haftalık bir çalışmada günlük 1, 4 ve 16 mg/kg dozlarda, dişilerde lenfositik lenfomalar için istatistiksel olarak anlamlı bir eğilimi olduğu kanıtlanmış ve orta dozda, erkeklerde hepatoselüler karsinomaların görülme oranı kontrol değerini aşmıştır. Sıçanlarda yapılan 24 aylık günlük 0.5, 2 ve 8mg/kg dozlarında yapılan bir çalışmada, düşük doz seviyesinde, pankreatik adacık adenomu kontrol hızını anlamlı olarak aşmıştır. Hepatoselüler karsinoma ve pankreatik adacık adenomu doza bağlı değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Etanol % 94'lük (A/A)	278.000 mg
Polioksietillenmiş hint yağı	650.000 mg

6.2. Geçimsizlikler

Konsantre SANDİMMUN infüzyon solüsyonunda bulunan polioksietillenmiş hint yağı, PVC'den ftalatın ayrılmasına neden olur. Mümkünse, infüzyon için cam kaplar kullanılmalıdır. Plastik şişeler, mevcut Avrupa Farmakopesi'nin "İnsan kanı ve kan bileşenleri için boş steril plastize polivinil klorür kap" şartlarına göre "İnsan kanı ve kan bileşenleri için steril plastik kapların" gereklerine uygun olduğu takdirde kullanılabilir. Kaplar ve tıplar silikon yağı ve yağlı maddeler ihtiva etmemelidir.

6.3. Raf ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

USP'ye uygun Tip I borosilikat camdan imal edilmiş ampul.

50 mg/ml'lik 10 adet ampul içeren kutularda takdim edilmektedir.

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

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

Ampuller bir noktadan kırılan tiptedir. Aşağıda açıklandığı gibi testeresiz olarak açılır:

1. Ampul sol elle gövdeden, sağ elle baş tarafından nokta görülecek şekilde tutulur.
2. Noktanın tersi yönünde baş taraf geriye doğru bastırılarak kırılır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.
Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

102-26

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.07.1997

Ruhsat yenileme tarihi: 29.07.2007

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ