

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sandimmun 50 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten sisältää 50 mg/ml. Yksi 1 ml:n ampulli sisältää 50 mg siklosporiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Etanoli: 278 mg/ml. Sandimmun 50 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten, sisältää noin 34 % (v/v) etanolia (eli etanolia 27,8 % m/v).

Makrogoliglyserolirisiniioleaatit (polyoksyli 35 risiiniöljy): 650 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, ruskeankeltainen, öljymäinen konsentraatti.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Elinsiirtoindikaatiot

Kiinteän elimen siirto

Kiinteän elimen siirron jälkeisen siirännäisen hylkimisen ehkäiseminen.

Siirännäisen soluvälitteisen hylkimisreaktion hoito potilailla, jotka ovat aikaisemmin saaneet muita immunosuppressiivisia lääkkeitä.

Luuytimensiirto

Allogeenisen luuytimensiirron ja kantasolusiirron jälkeisen siirännäisen hylkimisen ehkäiseminen.

Käänteishyljinnän (GVH-taudin) ehkäiseminen tai hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tässä ilmoitetut annokset ovat vain ohjeellisia.

Sandimmun saavat määrätä vain lääkärit, joilla on kokemusta immunosuppressiivisesta hoidosta ja/tai elinsiirroista, tai heidän kanssaan tiiviisti työskentelevät lääkärit.

Elinsiirtoindikaatiot

Kiinteän elimen siirto

Sandimmun infuusiokonsentraatti, liuosta varten suositusannos on noin 1/3 tarvittavasta suun kautta annetusta annoksesta. Suosituksena on, että potilaat siirretään suun kautta otettavaan hoitoon mahdollisimman pian.

Viitteeksi suun kautta otettava Sandimmun tai Sandimmun Neoral alkuannos on 10-15 mg/kg jaettuna kahteen osa-annokseen, joka tulisi aloittaa leikkausta edeltävän 12 tunnin kuluessa. Tämä vuorokausiannos jatkuu yhdestä kahteen viikkoon leikkauksen jälkeen. Annosta pienennetään vähitellen lääketein veressä olevan pitoisuuden mukaan paikallisten immunosuppressiivisten lääkkeiden hoitosuositusten mukaan, kunnes saavutetaan suositeltu ylläpitoannos, joka on noin 2 - 6 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen.

Kun suun kautta otettava Sandimmun tai Sandimmun Neoral annetaan yhdessä muiden immunosuppressiivisten aineiden kanssa (esim. kortikosteroidien kanssa tai kolmesta tai neljästä valmisteesta koostuvan yhdistelmähoidon osana) voidaan käyttää pienempiä annoksia (alkuhoitona esim. 3 - 6 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen).

Luuymensiirto

Alkuannos annetaan siirtoa edeltävänä päivänä. Useimmiten tähän tarkoitukseen käytetään mieluummin Sandimmun, infuusiokonsentraatti liuosta varten -valmistetta. Suositettu laskimoon annettava annos on 3 - 5 mg/kg/vrk. Välittömästi siirtoleikkauksen jälkeen infuusiota jatketaan tällä annoksella enintään 2 viikon ajan. Sen jälkeen siirrytään suun kautta otettavaan ylläpitohoitoon Sandimmunilla tai Sandimmun Neoralilla ja vuorokausiannos on noin 12,5 mg/kg jaettuna kahteen osa-annokseen.

Ylläpitohoitoa jatketaan vähintään 3 kuukauden ajan (ja mieluiten 6 kuukauden ajan), ennen kuin annosta pienennetään vähitellen, kunnes käyttö lopetetaan kokonaan noin vuoden kuluttua siirrosta.

Jos hoito aloitetaan suun kautta otettavalla Sandimmunilla tai Sandimmun Neoralilla, suositeltu vuorokausiannos on 12,5 - 15 mg/kg jaettuna kahteen osa-annokseen ja hoito aloitetaan siirtoa edeltävänä päivänä.

Suuremmat suun kautta otettavat Sandimmun- tai Sandimmun Neoral-annokset tai hoito laskimoon annettavalla Sandimmun-valmisteella saattaa olla tarpeen, jos potilaalla on sellaisia maha-suolikanavan häiriöitä, jotka saattavat vähentää imeytymistä.

Joillakin potilailla ilmenee käänneishyljintää siklosporiinihoidon lopettamisen jälkeen, mutta yleensä se saadaan hallintaan, kun hoito aloitetaan uudestaan. Tällöin hoito aloitetaan antamalla suun kautta latausannoksena 10–12,5 mg/kg ja sen jälkeen hoitoa jatketaan sillä suun kautta annettavalla ylläpitoannoksella, joka aiemmin oli todettu tyydyttäväksi. Lievän kroonisen käänneishyljinnän hoidossa käytetään pieniä Sandimmun-annoksia.

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Kaikki käyttöaiheet

Siklosporiini eliminoituu vain vähäisessä määrin munuaisista eikä munuaisten vajaatoiminta vaikuta voimakkaasti siklosporiinin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2). Valmisteen mahdollisten nefrotoksisten vaikutusten vuoksi (ks. kohta 4.8) suositellaan kuitenkin huolellista munuaisten toiminnan seurantaa (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Siklosporiini metaboloituu voimakkaasti maksassa. Siklosporiinin altistus voi kohota 2–3-kertaiseksi potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen potilalla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, jotta pitoisuudet veressä pysyvät tavoitealueella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Lisäksi on suositeltavaa seurata siklosporiinin pitoisuutta veressä kunnes vakaa tila saavutetaan.

Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa on ollut mukana vähintään 1-vuotiaita lapsia. Useissa tutkimuksissa pediatriset potilaat tarvitsivat ja sietivät aikuisilla käytettyjä annoksia suurempia siklosporiiniannoksia painokiloa kohti.

Sandimmunin käyttöä lapsille muihin elinsiirtokäyttöäiheeseen ulkopuolisiin käyttöaiheisiin kuin nefroottisen oireyhtymään, ei voi suositella (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

Kokemuksia Sandimmunin käytöstä iäkkäille on vähän.

Siklosporiinilla tehdyissä kliinisissä nivelreumatutkimuksissa systolisen hypertension kehittyminen ja kreatiniinipitoisuuden suurentuminen seerumissa $\geq 50\%$ lähtötilanteeseen verrattuna 3–4 kuukauden kuluttua lääkeshoidon aloittamisesta oli todennäköisempää 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla.

Iäkkään potilaan annoksen valinnassa tulee yleensä olla varovainen, ja hoito aloitetaan tavallisesti annosalueen alapäästä, jolloin otetaan huomioon näillä potilailla yleisempi maksan-, munuaisten- tai sydämen toimintakyvyn heikkeneminen ja samanaikaisen muun sairauden tai lääkityksen olemassaolo, sekä lisääntynyt infektioherkkyys.

Antotapa

Laskimoon.

Infuusionesteelle soveltuvat astiatyypit on mainittu kohdassa 6.2.

Anafylaksiariskin (ks. kohta 4.4) takia Sandimmun-infuusiokonsentraattia tulisi käyttää vain niille elinsiirtopotilaille, jotka eivät pysty ottamaan valmistetta suun kautta (esim. hyvin pian leikkauksen jälkeen), tai joilla suun kautta otetun valmisteen imeytyvyys saattaa olla heikentynyt johtuen tilapäisistä ruoansulatuskanavan häiriöistä. Näissä tapauksissa suositellaan vaihtoa peroraaliseen antotapaan mahdollisimman pian. Toinen hyvin dokumentoitu infuusiokonsentraation käyttöaihe on luuydinsiirron läpikäyvien potilaiden aloitushoito.

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on laimennettava suhteessa 1:20 - 1:100 fysiologisella natriumkloridiliuoksella tai 5-prosenttisellä glukoosiliuoksella ja annettava hitaana iv-infuusiona noin 2 - 6 tunnin aikana.

Avatun ampullin sisältö on käytettävä välittömästi. Laimennetut infuusionesteet on hävitettävä 24 tunnin jälkeen.

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien valmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

Useiden lääkeaineiden uloskuljetusta hoitavan P-glykoproteiinin tai orgaanisten anionien kuljettaja-proteiinien (OATP) substraattilääkkeiden samanaikainen käyttö, jos kyseisten lääkkeiden suurentunut pitoisuus plasmassa on yhteydessä vakaviin ja/tai henkeä uhkaaviin tapahtumiin (esim. bosentaani, dabigatranieteksilaatti ja aliskireeni) (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lääkärin valvonta

Sandimmunin saa määrätä vain lääkäri, joilla on kokemusta immunosuppressiivisesta hoidosta ja joka pystyy huolehtimaan asianmukaisesta seurannasta, kuten potilaan säännöllisistä ja täydellisistä kliinisistä tutkimuksista, verenpaineen mittauksista ja turvallisuutta mittaavista laboratoriotutkimuksista. Tätä lääkevalmistetta saavia elinsiirtopotilaita pitää hoitaa yksiköissä, joissa on asianmukaiset laboratorio- ja muut lääketieteelliset resurssit. Potilaan ylläpito- ja hoitohoidosta vastaavan lääkärin on saatava täydelliset tiedot potilaan seurantaan varten.

Polyoksyyli risiiniöljy ja anafylaktoidiset reaktiot

Sandimmun infuusiokonsentraatti, liuosta varten, sisältää polyoksyyli risiiniöljyä, jonka on raportoitu aiheuttavan anafylaktoidisia reaktioita laskimonsisäisen annon yhteydessä. Tällaiset reaktiot voivat ilmetä kasvojen ja rintakehän yläosan punoituksena sekä ei-sydänperäisenä keuhkoedeemana, johon liittyy akuutteja hengitysvaikeuksia, hengenahdistusta, hengityksen vinkumista, verenpainemuutoksia ja takykardiaa. Erityiseen varovaisuuteen on siksi syytä hoidettaessa potilaita, jotka ovat aiemmin saaneet polyoksyyli risiiniöljyä sisältäviä valmisteita (esim. jotakin Cremophor® EL -apuainetta sisältävää valmistetta) laskimonsisäisenä injektiona tai infuusiona, sekä potilaita, joilla on taipumusta allergisiin reaktioihin. Tämän takia Sandimmun-infuusiokonsentraattia suonensisäisesti saavia potilaita on tarkkailtava jatkuvasti vähintään ensimmäisten 30 minuutin ajan infuusion aloittamisesta, sekä sen jälkeen lyhyin välein. Jos anafylaksia ilmenee, on infuusio keskeytettävä. Adrenaliinivesiliuosta (1:1000) ja happea tulee olla valmiina ja välittömästi saatavilla. Antihistamiinin (H₁ + H₂-salpaajan) antamista profylaktisesti ennen Sandimmun-infuusiokonsentraatin antamista on myös menestyksellisesti käytetty anafylaktisten reaktioiden ennaltaehkäisyssä.

Lymfoomat ja muut pahanlaatuiset kasvaimet

Kuten muutkin immunosuppressiiviset lääkeaineet, myös siklosporiini lisää lymfoomien ja muiden pahanlaatuisien kasvaimien riskiä erityisesti iholla. Suurentunut riski näyttäisi liittyvän immunosuppression asteeseen ja kestoon eikä niinkään tiettyjen lääkeaineiden käyttöön.

Tämän vuoksi hoito-ohjelmaa, joka sisältää useita immunosuppressiivisia aineita (mukaan lukien siklosporiini), on käytettävä varoen, koska käyttö voi johtaa lymfoproliferatiivisiin sairauksiin ja kiinteän elimen kasvaimiin, joista joidenkin on raportoitu johtaneen kuolemaan.

Ihon mahdollisen maligniteetin riskin vuoksi Sandimmunä käyttäviä, erityisesti psoriaasiin tai atooppiseen dermatiittiin hoitoa saavia potilaita, pitää kehottaa välttämään runsasta altistusta auringolle eikä heille pidä antaa samanaikaista UVB-hoitoa tai PUVA-fotokemoterapiaa.

Infektiot

Kuten muut immunosuppressiiviset lääkeaineet, siklosporiini altistaa potilaat erilaisten, usein oportunististen patogeenien aiheuttamien, bakteeri-, sieni-, parasiitti- ja virusinfektioiden kehittymiselle. Siklosporiinia saavilla potilailla on todettu latentin polyoomaviruksen aktivoitumista, joka saattaa johtaa polyoomavirukseen liittyvään munuaissairauteen (PVAN), erityisesti BK-viruksen aiheuttamaan nefropatiaan (BKVN) tai JC-virukseen liittyvään progressiiviseen multifokaaliseen leukoenkefalopatiaan (PML). Nämä infektiot liittyvät usein suureen immunosuppressiiviseen kokonaiskuormaan, ja tämä on otettava huomioon erotusdiagnostiikassa immunosuppressiivista hoitoa saavilla potilailla, joilla munuaistoiminta heikkenee tai joilla esiintyy neurologisia oireita. Vakavia ja/tai kuolemaan johtaneita seurauksia on raportoitu. Tehokkaita ehkäiseviä ja terapeuttisia strategioita pitää käyttää erityisesti silloin, kun potilaat saavat pitkäaikaista immunosuppressiivista hoitoa.

Munuaistoksisuus

Sandimmun-hoidon aikana saattaa ilmetä seerumin kreatiniini- ja ureapitoisuuden suurenemista, joka on usein esiintyvä ja mahdollisesti vakava komplikaatio. Nämä toiminnalliset muutokset ovat annoksesta riippuvia ja aluksi palautuvia, ja ne reagoivat yleensä annoksen pienentämiseen. Pitkäaikaisen hoidon aikana joillekin potilaille saattaa kehittyä munuaisten rakenteellisia muutoksia (esim. interstitiaalista fibroosia), jotka munuaisensiirtopotilailla on erotettava kroonisen hylkimisen aiheuttamista muutoksista. Munuaistoiminnan säännöllinen seuraaminen paikallisten ohjeiden mukaisesti on siksi välttämätöntä (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Maksatoksisuus

Sandimmun saattaa myös aiheuttaa annoksesta riippuvaa ja palautuvaa seerumin bilirubiinin ja maksaentsyymiarvojen nousua (ks. kohta 4.8). Pyytämällä tai spontaanisti on saatu ilmoituksia maksatoksisuudesta ja maksavaurioista, kuten kolestaasista, ikteruksesta, hepatiitista ja maksan vajaatoiminnasta siklosporiinihoitoa saaneilla potilailla. Suurimmalla osalla ilmoitusten potilaista oli merkittäviä muita samanaikaisia sairauksia, perussairauksia tai muita sekoittavia tekijöitä, kuten infektiokomplikaatioita ja samanaikainen, mahdollisesti maksatoksinen lääkitys. Joissakin tapauksissa, pääasiassa elinsiirtopotilailla, kuolemaan johtavia seurauksia on raportoitu (ks. kohta 4.8). Maksan

toimintaa kuvaavien parametrien säännöllinen seuraaminen paikallisten ohjeiden mukaisesti on siksi välttämätöntä ja poikkeavat arvot saattavat edellyttää annoksen pienentämistä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

Iäkkäiden potilaiden munuaisten toimintaa on seurattava erityisen huolellisesti.

Siklosporiinipitoisuuksien seuranta (ks. kohta 4.2)

Kun Sandimmunia annetaan elinsiirtopotilaille, siklosporiinipitoisuuden rutiininomainen seuranta veressä on tärkeä turvallisuustoimenpide. Siklosporiinipitoisuuksien seurantaan kokoverestä suositellaan käytettäväksi spesifistä monoklonaalista vasta-ainetta (kanta-aineen määrittäminen). Myös HPLC-menetelmää, joka niin ikään mittaa lähtöaineen määrää, voidaan käyttää. Jos käytetään plasmaa tai seerumia, on käytettävä vakiintunutta erotusmenetelmää (aika ja lämpötila). Maksansiirtopotilaiden alkuvaiheen seurannassa pitää käyttää joko spesifistä monoklonaalista vasta-ainemenetelmää tai rinnakkaismäärittystä sekä spesifisellä että ei-spesifisellä monoklonalisella vasta-aineella, jotta voidaan varmistua siitä, että annos heikentää immuunivastetta riittävästi.

Kohonnut verenpaine

Verenpaineen säännöllinen seuranta on välttämätöntä Sandimmun-hoidon aikana. Jos potilaan verenpaine kohoaa, on aloitettava asianmukainen verenpainelääkitys. Verenpainelääkkeitä, jotka eivät häiritse siklosporiinin farmakokinetiikkaa, kuten isradipiimia, pitää suosia (ks. kohta 4.5).

Veren rasva-arvojen suureneminen

Koska Sandimmunin on raportoitu aiheuttaneen vähäistä, palautuvaa veren rasva-arvojen suurenemista, veren rasva-arvot on syytä määrittää ennen hoitoa ja ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen. Jos rasva-arvot ovat kohonneet, tulee harkita ravintorasvojen käytön rajoittamista ja tarvittaessa annoksen pienentämistä.

Hyperkalemia

Siklosporiini lisää hyperkalemian riskiä, erityisesti potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriö. Varovaisuutta on myös noudatettava annettaessa siklosporiinia yhdessä kaliumia säästävien lääkkeiden (esim. kaliumia säästävien diureettien, ACE:n estäjien, angiotensiini II reseptorin salpaajien) tai kaliumia sisältävien lääkkeiden kanssa sekä potilaille, joilla on runsaasti kaliumia sisältävä ruokavalio. Näissä tilanteissa kaliumpitoisuuden tarkistaminen on suositeltavaa.

Hypomagnesemia

Siklosporiini tehostaa magnesiumin puhdistumaa. Tämä voi johtaa oireelliseen hypomagnesemiaan, erityisesti välittömästi ennen elinsiirtoa, sen aikana ja heti sen jälkeen. Siksi magnesiumpitoisuuden tarkistamista veressä tämän ajanjakson aikana suositellaan, erityisesti jos potilaalla ilmenee neurologisia oireita ja merkkejä. Tarvittaessa olisi annettava magnesiumlisää.

Hyperurikemia

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on hyperurikemia.

Elävät, heikennetyt rokotteet

Siklosporiinihoidon aikana rokotuksen teho saattaa heikentyä. Eläviä, heikennettyjä rokotteita pitää välttää (ks. kohta 4.5).

Yhteisvaikutukset

Varovaisuutta on noudatettava, kun siklosporiinia annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka suurentavat tai pienentävät merkittävästi siklosporiinin plasmapitoisuuksia estämällä tai indusoimalla CYP3A4:ää ja/tai P-glykoproteiinia (ks. kohta 4.5).

Munuaistoksisuutta on seurattava, kun aloitetaan siklosporiinin käyttö yhdessä siklosporiinipitoisuutta nostavien vaikuttavien aineiden tai sellaisten aineiden kanssa, joilla on nefrotoksisia yhteisvaikutuksia (ks. kohta 4.5). Potilaan kliinistä tilaa on seurattava tarkasti. Veren siklosporiinipitoisuuksien seuranta ja siklosporiiniannoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen.

Siklosporiinin ja takrolimuusin yhteiskäyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Siklosporiini on CYP3A4:n, useiden eri lääkeaineiden uloskuljetusta hoitavan P-glykoproteiinin sekä orgaanisten anionien kuljettajaproteiinien (OATP) estäjä, ja se voi suurentaa sellaisten samanaikaisesti käytössä olevien lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa, jotka ovat tämän entsyymin ja/tai näiden kuljettajaproteiinien substraatteja. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa tällaisia lääkkeitä yhdessä siklosporiinin kanssa tai niiden samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Siklosporiini suurentaa altistusta HMG-CoA-reduktaasin estäjille (statiineille). Jos samanaikaisesti käytetään siklosporiinia, statiinien annostusta pienennetään ja tiettyjen statiinien samanaikaista käyttöä vältetään kyseisten statiinien valmisteyhteenvetojen mukaisesti. Statiinihoito on tauotettava tai lopetettava, jos potilaalla on myopatian oireita tai löydöksiä tai hänellä on rabdomyolyysin aiheuttamalle vaikealle munuaisvauriolle (myös munuaisten vajaatoiminnalle) altistavia riskitekijöitä (ks. kohta 4.5).

Siklosporiinin ja *lerkanidipiinin* samanaikaisen käytön jälkeen, *lerkanidipiinin* AUC kolminkertaistui ja siklosporiinin AUC kasvoi 21 %. Siklosporiinin ja *lerkanidipiinin* samanaikaista käyttöä on siis vältettävä. Kun siklosporiini annettiin 3 tuntia *lerkanidipiinin* jälkeen, *lerkanidipiinin* AUC-arvo ei muuttunut mutta siklosporiinin AUC-arvo suureni 27 %. Yhdistelmän käytössä on siis noudatettava varovaisuutta, ja näiden lääkkeiden välillä on pidettävä vähintään 3 tunnin tauko.

Käyttö lapsille muissa kuin elinsiirtoindikaatioissa

Sandimmunin käytöstä ei ole riittävästi kokemusta muun kuin nefroottisen oireyhtymän hoitoon. Käyttöä alle 16-vuotiaille lapsille muihin kuin elinsiirtoindikaatioihin nefroottista oireyhtymää lukuun ottamatta ei suositella.

Erytyiset apuaineet: Polyoksyyli 35 risiiniöljy

Sandimmun sisältää polyoksyyli 35 risiiniöljyä, joka saattaa aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita.

Erytyiset apuaineet: Etanoli

Sandimmun sisältää 278 mg alkoholia (etanolia) per ml, joka vastaa 34,4 % v/v. 100 mg:n annos Sandimmun sisältää 556 mg etanolia, joka vastaa noin 14 ml olutta tai 6 ml viiniä. Tämän lääkevalmisteen sisältämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa

Niistä monista lääkevalmisteista, joilla on raportoitu yhteisvaikutuksia siklosporiinin kanssa, alla on lueteltu ne lääkevalmisteet, joiden kohdalla yhteisvaikutukset on asianmukaisesti osoitettu ja joilla katsotaan olevan kliinisiä seuraamuksia.

Monien aineiden tiedetään joko lisäävän tai vähentävän siklosporiinin pitoisuutta plasmassa tai kokoveressä, tavallisesti joko estämällä tai indusoimalla siklosporiinin metaboliaan osallistuvia entsyymejä, erityisesti CYP3A4:ta.

Siklosporiini on CYP3A4:n, useiden eri lääkeaineiden uloskuljetusta hoitava P-glykoproteiinin ja orgaanisia anioneita kuljettavien proteiinien (OATP) estäjä ja voi nostaa sellaisten samanaikaisesti käytössä olevien lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa, jotka ovat CYP3A4:n ja/tai P-glykoproteiinin substraatteja.

Lääkevalmisteet, joiden tiedetään vähentävän tai lisäävän siklosporiinin hyötyosuutta:

Elinsiirtopotilailla siklosporiinipitoisuuksien usein toistuva määrittäminen ja tarvittaessa siklosporiinannoksen sovittaminen ovat välttämättömiä erityisesti samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteen aloituksen tai lopettamisen yhteydessä. Muilla kuin elinsiirtopotilailla siklosporiinin veressä todetun pitoisuuden ja kliinisten vaikutusten välistä yhteyttä ei tunneta yhtä hyvin. Jos tunnetusti siklosporiinin pitoisuutta lisääviä lääkeaineita annetaan samanaikaisesti, tiheä munuaisten toiminnan arviointi ja siklosporiiniin liittyvien haittavaikutusten huolellinen seuranta saattavat olla tarkoituksenmukaisempia kuin pitoisuuden määrittäminen verestä.

Siklosporiinipitoisuutta laskevat lääkkeet

Kaikkien CYP3A4:ä ja/tai P-glykoproteiinia indusoivien aineiden odotetaan pienentävän siklosporiinin pitoisuuksia. Esimerkkejä lääkevalmisteista, jotka pienentävät siklosporiinin pitoisuutta, ovat: *Barbituraatit, karbamatsepiini, okskarbatsepiini, fenytoiini, nafsilliini, sulfadimidiini i.v., probukoli, orlistaatti, mäkikuisma (Hypericum perforatum), tiklopidiini, sulfiinipyratsoni, terbinafiini, bosentaani*.

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä valmisteita ei saa käyttää samanaikaisesti Sandimmun-hoidon kanssa, sillä tämä voi pienentää veren siklosporiinipitoisuuksia ja heikentää siten siklosporiinin tehoa (ks. kohta 4.3).

Rifampisiini indusoi siklosporiinin metaboliaa suolessa ja maksassa. Siklosporiinin annosta voidaan joutua nostamaan 3–5-kertaiseksi samanaikaisen käytön aikana.

Okreotidi vähentää siklosporiinin oraalista imeytymistä. Siklosporiinin annoksen nostaminen 50 % tai vaihto laskimonsisäiseen annosteluun voi olla tarpeen.

Siklosporiinipitoisuutta nostavat lääkkeet

Kaikki CYP3A4:n ja/tai P-glykoproteiinin estäjät voivat johtaa kohonneisiin siklosporiinin pitoisuuksiin. Esimerkkejä ovat: *Nikardipiini, metoklopramidi, oraaliset ehkäisyvalmisteet, metyyliprednisoloni (suuret annokset), allopurinoli, koolihappo ja sen johdokset, proteaasin estäjät, imatinibi, kolkisiini, nefatsodoni*.

Makrolidiantibiootit: Erytromysiini voi suurentaa siklosporiinin altistusta 4–7-kertaiseksi, ja joskus seurauksena voi olla munuaistoksisuus. *Klaritromysiinin* on raportoitu kaksinkertaistavan siklosporiinin altistuksen. *Atsitromysiini* suurentaa siklosporiinipitoisuuksia noin 20 %,

Atsolisieniläkkeet: Ketokonatsoli, flukonatsoli, itrakonatsoli ja vorikonatsoli voivat suurentaa siklosporiinin altistusta yli kaksinkertaiseksi.

Verapamiili suurentaa siklosporiinin pitoisuuksia veressä 2–3-kertaisiksi.

Telapreviirin samanaikainen anto johti siklosporiiniannoksen suhteen normalisoidun altistuksen (AUC) noin 4,64-kertaiseen nousuun.

Amiodaroni suurentaa siklosporiinin pitoisuutta plasmassa merkittävästi, ja samalla seerumin kreatiinipitoisuus suurenee. Koska amiodaronin puoliintumisaika on pitkä (noin 50 päivää), tämä yhteisvaikutus voi esiintyä kauan amiodaronin lopettamisen jälkeen.

Danatsolin on raportoitu suurentavan siklosporiinin pitoisuuksia veressä noin 50 %.

Diltiatseemi (annoksella 90 mg päivässä) voi suurentaa siklosporiinin pitoisuuksia plasmassa jopa 50 %.

Imatinibi voi suurentaa siklosporiinin altistusta ja C_{\max} -arvoa noin 20 %.

Kannabidioli (P-gp:n estäjä): On tehty ilmoituksia toisen kalsineuriinin estäjän kohonneista pitoisuuksista veressä kannabidiolin samanaikaisen käytön yhteydessä. Tämä yhteisvaikutus saattaa johtua suoliston P-glykoproteiinin ulosvirtauksen estymisestä, mikä johtaa kalsineuriinin estäjän biologisen hyötyosuuden suurenemiseen. Siklosporiinin ja kannabidiolin samanaikaisessa käytössä on sen vuoksi noudatettava varovaisuutta, ja haittavaikutuksia on seurattava tarkasti. Siirteen saajilla on seurattava kokoveren siklosporiinipitoisuutta ja muutettava tarvittaessa siklosporiiniannosta. Potilailla, joilla ei ole siirrettä, on harkittava siklosporiinipitoisuuksien seuranta ja tarvittaessa annoksen muuttamista (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Yhteisvaikutukset ruoan kanssa

Greipin ja greippimehun samanaikaisen nauttimisen on raportoitu lisäävän siklosporiinin hyötyosuutta.

Yhdistelmät, joilla on lisääntynyt nefrotoksisuusriski

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä siklosporiinia samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla osoitettavasti on nefrotoksista yhteisvaikutusta, kuten *aminoglykosidit (mukaan lukien gentamysiini, tobramysiini), amfoterisiini B, siprofloksasiini, vankomysiini, trimetopriimi (+ sulfametoksatsoli); fibriinihappojohdannaiset (esim. betsafibraatti, fenofibraatti); tulehduskipulääkkeet (mukaan lukien diklofenaakki, naprokseeni, sulindaakki); melfalaani, histamiini H2-reseptorin antagonistit (esim. simetidiini, ranitidiini), metotreksaatti (ks. kohta 4.4).*

Kun siklosporiinia käytetään samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla osoitettavasti on nefrotoksista yhteisvaikutusta, munuaistoimintaa on seurattava huolellisesti. Jos munuaisten toiminnan merkittävää heikkenemistä esiintyy, siklosporiinin kanssa samanaikaisesti annetun lääkevalmisteen annosta on pienennettävä tai on harkittava vaihtoehtoista hoitoa.

Siklosporiinin ja takrolimuusin yhteiskäyttöä on vältettävä nefrotoksisuusriskin ja CYP3A4- ja/tai P-gP-välitteisen farmakokineettisen yhteisvaikutusriskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

Virukseen vaikuttavan hoidon vaikutus

Virukseen vaikuttavan hoidon (direct-acting antivirals, DAA) aikana hepatiitti C –viruksen puhdistumaan liittyvät maksan toiminnan muutokset saattavat vaikuttaa siklosporiinin farmakokinetiikkaan. Tarkka seuranta ja mahdollinen siklosporiiniannoksen muuttaminen ovat perusteltuja jatkuvan tehon varmistamiseksi.

Siklosporiinin vaikutukset muihin lääkkeisiin

Siklosporiini on CYP3A4:n, useiden eri lääkeaineiden uloskuljetusta hoitavan P-glykoproteiinin (P-gp) sekä orgaanisten anionien kuljettajaproteiinien (OATP) estäjä. CYP3A4:n, P-gp:n ja OATP:n substraattien samanaikainen käyttö siklosporiinin kanssa voi suurentaa näiden substraattien pitoisuuksia plasmassa.

Joitain esimerkkejä on lueteltu alla:

Siklosporiini saattaa vähentää *digoksiinin, kolkisiinin, HMG-CoA-reduktaasin estäjien (statiinien) ja etoposidin* puhdistumaa. Jos jotain näistä lääkkeistä käytetään yhdessä siklosporiinin kanssa, potilaiden huolellinen kliininen seuranta on tarpeen, jotta lääkkeiden aiheuttamat toksisuusoireet havaitaan varhain ja annosta pienennetään tai lääkitys lopetetaan. Kun statiineja annetaan samanaikaisesti siklosporiinin kanssa, annosta tulee pienentää hyväksytyjen suositusten mukaisesti ja yhteiskäyttöä tiettyjen statiinien kanssa on vältettävä. Yleisesti käytettävien statiinien altistusmuutokset siklosporiinihoidon yhteydessä esitetään taulukossa 1. Statiinilääkitys pitää väliaikaisesti keskeyttää tai lopettaa kokonaan potilailla, joilla on myopatian oireita tai merkkejä tai joilla on vaikealle munuaisvauriolle altistavia riskitekijöitä, kuten rabdomyolyyysin aiheuttama munuaisten vajaatoiminta.

Taulukko 1 Yleisesti käytettyjen statiinien ja siklosporiinin yhteiskäytöstä seuraavat muutokset altistuksessa

Statiini	Käytettävät annokset	Kerrannaismuutos altistuksessa
-----------------	-----------------------------	---------------------------------------

Atorvastatiini	10-80 mg	8-10
Simvastatiini	10-80 mg	6-8
Fluvastatiini	20-80 mg	2-4
Lovastatiini	20-40 mg	5-8
Pravastatiini	20-80 mg	5-10
Rosuvastatiini	5-40 mg	5-10
Pitavastatiini	1-4 mg	4-6

Varovaisuutta suositellaan annettaessa siklosporiinia samanaikaisesti lerkanidipiinin kanssa (ks. kohta 4.4).

Siklosporiinin ja *aliskireenin* (P-gp:n substraatti) samanaikaisen annon jälkeen aliskireenin C_{max} -arvo suureni noin 2,5-kertaiseksi ja AUC-arvo noin viisinkertaiseksi. Siklosporiinin farmakokineettinen profiili ei kuitenkaan muuttunut merkittävästi. Siklosporiinin ja aliskireenin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.3).

Siklosporiinin P-gp:tä estävän vaikutuksen vuoksi dabigatraanieteksilaatin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.3).

Nifedipiinin ja siklosporiinin samanaikainen käyttö saattaa johtaa ikenien hyperplasian lisääntymiseen verrattuna pelkkään siklosporiinihoitoon.

Diklofenaakin ja siklosporiinin samanaikaisen käytön on todettu johtavan diklofenaakin hyötyosuuden merkitsevään suurenemiseen, mistä mahdollisena seurauksena on korjautuva munuaistoiminnan heikkeneminen. Diklofenaakin hyötyosuuden suureneminen johtuu todennäköisimmin sen voimakkaan maksan ensikierron vaikutuksen vähenemisestä. Jos *tulehduskipulääkkeitä*, joilla on alhainen ensikierron vaikutus (esim. asetyylisalisylihappo), annetaan yhdessä siklosporiinin kanssa, niiden hyötyosuuden suurentumista ei ole odotettavissa.

Seerumin kreatiinipitoisuuden suurentumista todettiin tutkimuksissa, joissa *everolimuusia* tai *sirolimuusia* käytettiin yhdessä täysimääräisen siklosporiiniemulsioannoksen kanssa. Tämä vaikutus on usein palautuva siklosporiiniannosta pienennettäessä. Everolimuusilla ja sirolimuusilla oli vain vähäinen vaikutus siklosporiinin farmakokinetiikkaan. Siklosporiinin samanaikainen käyttö lisää everolimuusin ja sirolimuusin pitoisuutta veressä merkittävästi.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti *kaliumia säästäviä lääkkeitä* (esim. *kaliumia säästäviä diureetteja*, *ACE:n estäjiä*, *angiotensiini II reseptorin salpaajia*) tai *kaliumia sisältäviä lääkkeitä*, koska kaliumin määrä seerumissa saattaa nousta merkittävästi (ks. kohta 4.4).

Siklosporiini saattaa suurentaa *repaglinidin* plasmapitoisuuksia ja siten lisätä hypoglykemian riskiä.

Bosentaanin ja siklosporiinin samanaikainen anto terveille vapaaehtoisille suurentaa bosentaanialtistuksen moninkertaiseksi, ja siklosporiinialtistus pieneni 35 %. Siklosporiinin ja bosentaanin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. alakohta ”Lääkevalmisteet, jotka pienentävät siklosporiinin pitoisuutta” edellä ja kohta 4.3).

Kun useita annoksia *ambrisentaania* ja siklosporiinia annettiin samanaikaisesti terveille vapaaehtoisille, ambrisentaanin altistus kaksinkertaistui ja siklosporiinin altistus suureni marginaalisesti (noin 10 %).

Kun syöpäpotilaille annettiin samanaikaisesti laskimoon annettavia antrasykliiniantibiootteja ja erittäin suuria annoksia siklosporiinia, *antrasykliiniantibioottien* (esim. *doksorubisiini*, *mitoksantroni*, *daunorubisiini*) altistus suureni merkittävästi.

Siklosporiinihoidon aikana rokotuksen teho saattaa heikentyä. Eläviä, heikennettyjä rokotteita pitää välttää.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta rotilla ja kaneilla.

Kokemuksia Sandimmunin käytöstä raskaana olevilla naisilla on vähän. Raskaana olevilla naisilla, joita hoidetaan immunosuppressiivisilla lääkkeillä elinsiirron jälkeen, mukaan lukien siklosporiini ja siklosporiinia sisältävät hoito-ohjelmat, on suurentunut ennenaikaisen synnytyksen (<37 viikkoa) vaara.

Muutama havainto on olemassa enintään noin 7-vuotiaista lapsista, jotka ovat altistuneet siklosporiinille kohdussa. Näiden lasten munuaisten toiminta ja verenpaine olivat normaalit. Koska riittäviä hyvin kontrolloituja tutkimuksia raskaana olevilla naisilla ei ole, Sandimmunia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei hoidosta äidille mahdollisesti koituva hyöty ole selvästi suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva haitta. Myös Sandimmunin sisältämä etanoli pitää ottaa huomioon raskaana olevien naisten kohdalla (ks. kohta 4.4).

Imetys

Siklosporiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Myös Sandimmunin sisältämä etanoli pitää ottaa huomioon imettävien naisten kohdalla (ks. kohta 4.4). Sandimmun-hoitoa saavat äidit eivät saa imettää, koska Sandimmun saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia imetettävälle vastasyntyneelle/imeväiselle. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko lääkkeen käyttö ottaen huomioon lääkkeestä koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Sandimmunin vaikutuksesta hedelmällisyyteen on vähän tietoa ihmisellä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Sandimmunin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tietoa.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Tärkeimpiä kliinisissä tutkimuksissa havaittuja siklosporiinin käyttöön liittyneitä haittavaikutuksia olivat munuaisten toimintahäiriö, vapina, hirsutismi, hypertensio, ripuli, ruokahaluttomuus, pahoinvointi ja oksentelu.

Monet siklosporiinihoitoon liittyvät haittavaikutukset ovat annoksesta riippuvaisia ja reagoivat annoksen pienentämiseen. Valmisteen eri käyttöaiheiden yhteydessä todettu haittavaikutusten kokonaiskirjo on pohjimmiltaan samanlainen, mutta vaikutusten esiintyvyydessä ja vaikeusasteessa on eroja. Elinsiirron jälkeen välttämättömistä suuremmista aloitusannoksista ja pidempään jatkuvasta ylläpitohoidosta johtuen, haittavaikutukset ovat yleisempiä ja vaikeusasteeltaan vakavampia kuin muilla potilailla.

Anafylaktoidisia reaktioita on havaittu laskimoon annon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Infektiot

Infektioiden (virus-, bakteeri-, sieni- ja parasiitti) riski on suurentunut immunosuppressiivista hoitoa saavilla potilailla, mukaan lukien siklosporiini ja siklosporiinia sisältävät hoito-ohjelmat (ks. kohta 4.4). Sekä yleistyneitä että paikallisia infektiota voi esiintyä. Olemassa olevat infektiot saattavat myös pahentua ja latentti polyoomavirus aktivoitua, mikä voi johtaa polyoomavirukseen liittyvään munuaissairauteen (PVAN) tai JC-virukseen liittyvään progressiiviseen multifokaaliseen leukoencefalopatiaan (PML). Vakavia ja/tai kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu.

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)

Immunosuppressiivista hoitoa saavilla potilailla, mukaan lukien siklosporiini ja siklosporiinia sisältävät hoito-ohjelmat, on suurentunut lymfoomien tai lymfoproliferatiivisten sairauksien ja muiden maligniteettien ilmaantumisen vaara, erityisesti iholla. Pahanlaatuisten tautien esiintyvyys suurenee hoidon voimakkuuden ja keston mukaan (ks. kohta 4.4). Jotkut maligniteetit voivat johtaa kuolemaan.

Kliinisten tutkimusten haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa todetut haittavaikutukset (Taulukko 2) on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmän mukaan. Kunkin elinjärjestelmäluokan haittavaikutukset on järjestetty yleisyysjärjestykseen yleisimmästä alkaen. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Kunkin haittavaikutuksen yleisyysluokka perustuu lisäksi seuraavaan määritelmään (CIOMS III): hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2: Kliinisissä tutkimuksissa todetut haittavaikutukset

Veri ja imukudos

Yleinen	Leukopenia
Melko harvinainen	Trombosytopenia, anemia
Harvinainen	Hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, mikroangiopaattinen hemolyyttinen anemia
Tuntematon*	Tromboottinen mikroangiopatia, tromboottinen trombosytopeeninen purppura

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin yleinen	Hyperlipidemia
Yleinen	Hyperglykemia, ruokahaluttomuus, hyperurikemia, hyperkalemia, hypomagneemia

Hermosto

Hyvin yleinen	Vapina, päänsärky
Yleinen	Kouristukset, parestesia
Melko harvinainen	Enkefalopatia, mukaan lukien posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES), merkit ja oireet, kuten kouristukset, sekavuus, epätietoisuus ajasta ja paikasta, vähentynyt reagointi, agitaatio, unettomuus, näköhäiriöt, kortikaalinen sokeus, kooma, pareesi, pikkuaivoataksia

Harvinainen	Motorinen polyneuropatia
Hyvin harvinainen	Näköhermon nystyn turvotus, mukaan lukien papilledema, johon voi liittyä hyvänlaatuisesta kallonsisäisen paineen noususta johtuvaa näön heikkenemistä
Tuntematon*	Migreeni

Verisuonisto

Hyvin yleinen	Kohonnut verenpaine
Yleinen	Flush-oireet

Ruoansulatuselimistö

Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu, vatsavaivat/-kipu, ripuli, ikenien liikakasvu, ulkustauti
Harvinainen	Pankreatiitti

Maksa ja sappi

Yleinen	Maksan toimintahäiriö (ks. kohta 4.4).
Tuntematon*	Maksatoksisuus ja maksavauriot, mukaan lukien kolestaasi, ikterus, hepatiitti ja maksan vajaatoiminta, joka joskus johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.4)

Iho ja ihonalainen kudος

Hyvin yleinen	Hirsutismi
Yleinen	Akne, liikakarvaisuus
Melko harvinainen	Allergiset ihottumat

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen	Lihaskipu, lihaskouristukset
Harvinainen	Lihashyökkös, lihassairaus
Tuntematon*	Alaraajojen kipu

Munuaiset ja virtsatie

Hyvin yleinen Munuaisten toimintahäiriö (ks. kohta 4.4).

Sukupuolielimet ja rinnat

Harvinainen Kuukautishäiriöt, gynekomastia

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen Kuume, väsymys

Melko harvinainen Turvotus, painonnousu

*Myyntiluvan myöntämisen jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on tuntematon koska sitä ei ole voitu määrittää.

Muut myyntiluvan myöntämisen jälkeen ilmenneet haittavaikutukset

Pyytämällä tai spontaanisti on saatu ilmoituksia maksatoksisuudesta ja maksavaurioista, kuten kolestaasista, ikteruksesta, hepatiitista ja maksan vajaatoiminnasta siklosporiinihoitoa saaneilla potilailla. Suurimmalla osalla ilmoitusten potilaista oli merkittäviä muita samanaikaisia sairauksia, perussairauksia tai muita sekoittavia tekijöitä, kuten infektiokomplikaatioita ja samanaikainen, mahdollisesti maksatoksinen lääkitys. Joissakin tapauksissa, pääasiassa elinsiirtopotilailla, kuolemaan johtavia seurauksia on raportoitu (ks. kohta 4.4).

Alaraajojen kipu

Yksittäisiä tapauksia alaraajojen kivusta on raportoitu siklosporiinin yhteydessä. Alaraajojen kipu on myös huomioitu osana kalsineuriinin estäjien aiheuttamaa kipuoireyhtymää (Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome; CIPS).

Akuutti ja krooninen nefrotoksisuus

Akuutin tai kroonisen nefrotoksisuuden riski on suurentunut potilailla, jotka saavat kalsineuriinin estäjiä, mukaan lukien siklosporiini ja siklosporiinia sisältävät hoito-ohjelmat. Näitä on raportoitu Sandimmunin käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Akuuttina nefrotoksisuutena on raportoitu ionitasapainon häiriöitä, kuten hyperkalemiaa, hypomagnesemiaa ja hyperurikemiaa. Kroonisia morfologisia muutoksia olivat muun muassa pikkuvaltimoiden hyalinoosi, tubulaarinen atrofia ja interstitiaalinen fibroosi (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa on ollut mukana vähintään 1-vuotiaita lapsia, jotka käyttivät vakiintuneita siklosporiiniansioita, ja heidän turvallisuusprofiilinsa oli vastaava kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www.sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Siklosporiinin peroraalinen LD₅₀ on hiirellä 2329 mg/kg, rotalla 1480 mg/kg ja kanilla > 1000 mg/kg. Suonensisäinen LD₅₀ on hiirellä 148 mg/kg, rotalla 104 mg/kg ja kanilla 46 mg/kg.

Oireet

Kokemuksia siklosporiinin akuutista yliannostuksesta on vähän. Suun kautta otettua siklosporiinia on siedetty 10 g:aan (noin 150 mg/kg) asti suhteellisen pienin kliinisin jälkiseurauksin, kuten oksentelu, uneliaisuus, päänsärky, takykardia ja muutamilla potilailla keskivaikea palautuva munuaisten

toimintahäiriö. Vakavia myrkytysoireita on kuitenkin raportoitu vastasyntyneillä ennenaikaisesti syntyneillä vauvoilla vahingossa tapahtuneen parenteraalisen siklosporiinin yliannostuksen jälkeen.

Hoito

Kaikissa yliannostustapauksissa on järjestettävä tavanomainen tukihoido ja käytetään oireenmukaista hoitoa. Potilaan oksennuttamisesta ja mahahuuhtelusta saattaa olla hyötyä ensimmäisten tuntien aikana suun kautta tapahtuneen yliannostuksen jälkeen. Siklosporiini ei dialysoidu suuressa määrin eikä se puhdistu hyvin hiilihemoperfuusiolla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, kalsineuriinin estäjät, ATC-koodi L04AD01.

Siklosporiini (tunnetaan myös nimellä syklosporiini A) on syklinen polypeptidi, joka koostuu 11 aminohaposta. Se on voimakas immunosuppressiivinen aine, joka eläimillä estää allogeenisen ihosiirännäisen, sydänsiirännäisen, munuaissiirännäisen, haimasiirännäisen, luuydinsiirännäisen, ohutsuolisiirännäisen ja keuhkosiirännäisen hylkimistä. Tutkimukset viittaavat siihen, että siklosporiini estää soluvälitteisten reaktioiden kehittymistä, mukaan lukien elinsiirännäistä vastaan suunnattu immuunivaste, viivästynyt ihon yliherkkyys, kokeellinen allerginen aivo-selkäydintulehdus, adjuvanttiartriitti, kääntheishyljintä (GVHD) ja myös T-soluista riippuva vasta-ainetuotanto. Solutasolla siklosporiini estää lymfokiinien, mukaan lukien interleukiini-2:n (T-solukasvutekijän, TCGF), tuotannon ja vapautumisen. Siklosporiini näyttää salpaavan jäljellä olevia solukierron G₀- tai G₁-vaiheessa olevia lymfosyyttejä ja estää antigeenien laukaiseman, aktivoituneiden T-solujen tuottaman, lymfokiinien vapautumisen.

Kaikki käytettävissä oleva tutkimusnäyttö viittaa siihen, että siklosporiini vaikuttaa spesifisesti ja korjautuvasti lymfosyytteihin. Toisin kuin sytostaatit, se ei lamaa hematopoeesia eikä sillä ole vaikutusta fagosyyttien toimintaan.

Ihmiselle on tehty onnistuneita elin- ja luuytimensiirtoja käyttämällä siklosporiinia hylkimisreaktioiden ja kääntheishyljinnän ehkäisemiseen ja hoitoon. Siklosporiinia on käytetty onnistuneesti sekä hepatiitti C virus (HCV) -positiivisilla että HCV -negatiivisilla maksansiirtopotilailla. Siklosporiinihoidolla on osoitettu olevan hyödyllinen vaikutus useisiin sairauksiin, joiden tiedetään tai oletetaan olevan autoimmuunisairauksia.

Pediatriset potilaat

Siklosporiinin on osoitettu olevan tehokas steroidiriippuvaisen nefroottisen oireyhtymän hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Siklosporiini jakautuu laajalti veritilan ulkopuolelle, ja sen keskimääräinen näennäinen jakautumistilavuus on 3,5 l/kg. Veressä siitä on 33 - 47 % plasmassa, 4 - 9 % lymfosyyteissä, 5 - 12 % granulocyteissa ja 41 - 58 % erytrosyyteissä. Plasmassa noin 90 % siklosporiinista on sitoutunut proteiineihin, lähinnä lipoproteiineihin.

Biotransformaatio

Siklosporiini metaboloituu laajasti noin 15 metaboliitiksi. Metaboloituminen tapahtuu pääosin maksassa sytokromi P450 3A4 (CYP3A4) toimesta, ja ensisijaiset metaboliaritit ovat mono- ja dihydroksylaatio sekä N-demetylaatio useassa molekyylin kohdassa. Kaikki tähän mennessä tunnistetut metaboliitit sisältävät alkuperäisen yhdisteen ehjän peptidirakenteen; jotkut metaboliitit omaavat heikkoa immunosuppressiivista aktiivisuutta (≤ 10 % muuntumattoman lääkeaineen aktiivisuudesta).

Eliminaatio

Siklosporiinin terminaalista puoliintumisajasta raportoidut tiedot vaihtelevat suuresti riippuen käytetystä määrittämenetelmästä ja tutkitusta kohderyhmästä. Terminaalinen puoliintumisaika vaihteli 6,3 tunnista terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä 20,4 tuntiin vaikeaa maksasairautta potevilla potilailla. Eliminaatio tapahtuu pääosin sapen kautta ja ainoastaan 6 % suun kautta otetusta annoksesta erittyy virtsaan, josta alle 1 % muuttumattomana lääkeaineena (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Eliminaation puoliintumisaika munuaissiirron läpikäyneillä potilailla on noin 11 tuntia (vaihteluväli: 4 - 25 tuntia).

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tehdyssä tutkimuksessa systeeminen puhdistuma oli suunnilleen kaksi kolmasosaa keskimääräisestä systeemisestä puhdistumasta potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Alle 1 % annetusta annoksesta poistuu dialyysissa.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voidaan havaita noin 2-3-kertainen siklosporiinialistuksen lisääntyminen. Vakavaa maksasairautta sairastaneilla potilailla, joilla oli biopsialla varmennettu kirroosi, terminaalinen puoliintumisaika oli 20,4 tuntia (vaihteluväli 10,8–48,0 h) verrattuna terveillä vapaaehtoisilla todettuun 7,4–11,0 tuntiin.

Pediatriset potilaat

Sandimmun- ja Sandimmun Neoral -valmisteiden farmakokineettiset tiedot lapsipotilailta ovat hyvin vähäisiä. 15 iältään 3-16-vuotiaalla munuaistransplantaatiopotilaalla, siklosporiinin kokonaispuhdistuma verestä laskimon sisäisen Sandimmun-annoksen jälkeen oli 10,6±3,7 ml/min/kg (testi: Cyclo-trac specific RIA). Seitsemän iältään 2-16-vuotiaasta munuaistransplantaatiopotilasta käsittäneessä tutkimuksessa, siklosporiinin puhdistuma vaihteli välillä 9,8–15,5 ml/min/kg. Yhdeksällä iältään 0,65-6-vuotiaalla maksatransplantaatiopotilaalla, puhdistuma oli 9,3±5,4 ml/min/kg (testi: HPLC). Kun tilannetta verrataan aikuisiin elinsiirtopotilaisiin, Sandimmun Neoral- ja Sandimmun-valmisteiden biologisten hyötyosuuksien erot ovat lapsipotilailla samankaltaiset kuin aikuisillakin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Siklosporiinilla ei ole ollut mutageenista tai teratogeenista vaikutusta tavanomaisissa koejärjestelyissä oraalilla annolla (rotat enintään 17 mg/kg/vrk ja kanit enintään 30 mg/kg/vrk suun kautta). Toksisilla annoksilla (rotat 30 mg/kg/vrk ja kanit 100 mg/kg/vrk peroraalisesti) siklosporiini oli embryo- ja fetotoksinen, mikä havaittiin lisääntyneenä prenataalisena ja postnataalisena kuolleisuutena ja alentuneena sikiön painona, johon liittyi luuston kehitysviivästyksiä.

Kahdessa julkaistussa tutkimuksessa, jossa kanit altistuivat siklosporiinille kohdussa (10 mg/kg/vrk s.c.), todettiin nefronien määrän pienenemistä, munuaisten hypertrofiaa, systeemistä hypertoniaa ja progressiivista munuaisten vajaatoimintaa 35 viikon ikään saakka. Timeillä rotilla, jotka saivat 12 mg/kg/vrk siklosporiinia i.v. (kaksi kertaa suuremman annoksen kuin ihmisen suositeltu i.v.-annos), oli sikiöitä, joilla esiintyi enemmän kammioväliseinän puutosta. Näitä löydöksiä ei ole todettu muilla lajeilla, eikä niiden merkitystä ihmiselle tunneta. Koiras- ja naarasrotilla tehdyissä tutkimuksissa ei osoitettu hedelmällisyyden heikkenemistä.

Siklosporiinin genotoksisuutta on tutkittu useissa *in vitro* ja *in vivo* -kokeissa, eikä kliinisesti merkityksellistä mutageenistä potentiaalia ole havaittu.

Karsinogeenisuustutkimuksia on tehty naaras- ja urosrotilla sekä naaras- ja uroshiirillä. Hiirellä tehdyssä, 78 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa annoksilla 1, 4 ja 16 mg/kg/vrk havaittiin tilastollisesti merkitsevää lymfosyyttisten lymfoomien kehittymistä naarailla. Hepatosellulaariset karsinoomat keskiannosryhmän uroksilla ylittivät merkitsevästi kontrolliarvon. Rotalla tehdyssä, 24 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa annoksilla 0,5, 2 ja 8 mg/kg/vrk, haiman saarekesolujen adenoomia esiintyi merkitsevästi enemmän kuin kontrolliryhmässä pienillä annoksilla. Hepatosellulaariset karsinoomat ja haiman saarekesoluadenoomat eivät olleet annoksesta riippuvaisia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vedetön etanoli, makrogoliglyserolirisiniioleaatti (polyoksyli 35 risiiniöljy).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Sandimmun-infuusiokonsentraatti sisältää makrogoliglyserolirisiniioleaattia (polyoksyli 35 risiiniöljyä), joka saattaa aiheuttaa ftalaattien vapautumista PVC:stä. Mikäli mahdollista, infuusion annossa olisi käytettävä lasipulloja. Muovipulloja tulisi käyttää ainoastaan, jos ne täyttävät voimassaolevan Euroopan farmakopean ”steriileille muovisille ihmisen veren ja veren aineosien säilytysastioille” ja vastaavasti ”tyhjille, steriileille, muovisesta polyvinyylikloridista valmistetuille ihmisen veren ja veren aineosien säilytysastioille” asettamat vaatimukset. Pulloissa ja tulpissa ei saisi olla silikoniöljyä eikä rasvaisia aineita.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

Käytettävä välittömästi ampullin avaamisen jälkeen.

Käytettävä välittömästi laimentamisen jälkeen tai säilytettävä jääkaapissa (2 °C–8 °C) enintään 24 tuntia, ellei laimentamista ole suoritettu kontrolloiduissa ja validoiduissa, aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä valmiste ei vaadi erityistä säilytyslämpötilaa. Säilytys laimentamisen ja ensimmäisen avaamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Väritön (tyypin I) lasiampulli. Pakkauskoko on 10 x 1 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Infuusiokonsentraatti laimennetaan suhteeseen 1:20 - 1:100 tavallisella fysiologisella keittosuolaliuoksella tai 5 % glukoosiliuoksella ja laimennos annetaan hitaana infuusiona laskimoon noin 2 - 6 tunnin kuluessa. Valmiiksi laimennetut infuusionesteet on hävitettävä 24 tunnin kuluttua laimentamisesta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

8569

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.09.1983 / 22.8.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.5.2022

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sandimmun 50 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Koncentratet till infusionsvätska, lösning innehåller 50 mg/ml. Varje ampull med 1 ml innehåller 50 mg ciklosporin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Etanol: 278 mg/ml. Sandimmun 50 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller cirka 34 volymprocent etanol (27,8 viktprocent etanol).

Makrogolglycerolricinoleat/ polyoxyl 35 ricinolja: 650 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Klart, brungult oljehaltigt koncentrat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Transplantationsindikationer

Organtransplantation

För prevention av transplantatavstötning efter organtransplantation.

Behandling av cellmedierad transplantatavstötning hos patienter som tidigare fått annan immunsuppressiv behandling.

Benmärgstransplantation

För prevention av transplantatavstötning efter allogen benmärgs- och stamcellstransplantation.

Profylax eller behandling av graft-versus-host disease (GVHD).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dosangivelserna för administrering är endast avsedda som riktlinjer.

Sandimmun ska endast förskrivas av, eller i nära samarbete med, läkare med erfarenhet av immunsuppressiv behandling och/eller organtransplantation.

Transplantation

Organtransplantation

Den rekommenderade dosen av Sandimmun koncentrat till infusionsvätska, lösning är cirka en tredjedel av motsvarande oral dos. Patienter rekommenderas ett byte till oral behandling så snart som möjligt.

För referens är den orala initialdosen av Sandimmun eller Sandimmun Neoral 10–15 mg/kg uppdelat på 2 doseringstillfällen, vilket ska initieras inom 12 timmar före operationen. Denna dos ska bibehållas som dygnsdos i 1–2 veckor efter operationen, varefter den gradvis sänks beroende på blodnivåerna enligt lokala immunsuppressiva protokoll, tills en rekommenderad underhållsdos har uppnåtts på omkring 2–6 mg/kg, uppdelat på 2 doseringstillfällen.

När oral Sandimmun eller Sandimmun Neoral ges tillsammans med andra immunsuppressiva medel (t.ex. kortikosteroider eller som en del av kombinationsbehandling med tre eller fyra läkemedel), kan lägre doser användas (t.ex. 3–6 mg/kg i två separata doser som initial behandling).

Benmärgstransplantation

Behandlingen bör starta dagen före transplantationen. I de flesta fall startas behandlingen med Sandimmun koncentrat till infusionsvätska. Den rekommenderade intravenösa dosen är 3–5 mg/kg/dygn. Infusionen ges med denna dos omedelbart efter transplantationen i upp till 2 veckor innan man övergår till peroral underhållsbehandling med Sandimmun eller Sandimmun Neoral med orala dygnsdoser på cirka 12,5 mg/kg uppdelat på 2 doseringstillfällen.

Underhållsbehandlingen ska fortsätta i minst 3 månader (helst 6 månader) innan dosen gradvis minskats till noll ett år efter transplantationen.

Om oral Sandimmun eller Sandimmun Neoral används som initial behandling är den rekommenderade dygnsdosen 12,5–15 mg/kg uppdelat på 2 doseringstillfällen, med början dagen före transplantationen.

Vid gastrointestinala besvär som kan medföra sämre absorption kan högre doser av oral Sandimmun eller Sandimmun Neoral, eller intravenös behandling med Sandimmun behövas.

Hos en del patienter inträffar GVHD när behandlingen med ciklosporin sätts ut. Oftast får man positiv respons när behandlingen åter sätts in. I sådana fall ska en initial oral laddningsdos om 10–12,5 mg/kg ges, följt av daglig oral administrering av den underhållsdos som tidigare funnits vara tillfredsställande. Låga doser av Sandimmun bör användas för att behandla mild, kronisk GVHD.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Samtliga indikationer

Den renala elimineringen av ciklosporin är minimal och dess farmakokinetik påverkas inte i någon större omfattning av nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Noggrann övervakning av njurfunktionen rekommenderas dock på grund av dess nefrotoxiska potential (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ciklosporin metaboliseras i hög utsträckning i levern. En cirka 2 till 3-faldig ökning av ciklosporinexponering kan observeras hos patienter med nedsatt leverfunktion. Dosen kan behöva sänkas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion för att bibehålla blodkoncentrationen inom det rekommenderade intervallet (se avsnitt 4.4 och 5.2), och kontroller av ciklosporinnivån i blodet rekommenderas tills stabila nivåer uppnås.

Pediatrisk population

Barn från 1 års ålder har inkluderats i studier. I flera studier behövde och tolererade pediatrika patienter högre doser ciklosporin per kilo kroppsvikt än vuxna.

Användning av Sandimmun till barn för andra icke-transplantationsindikationer än nefrotiskt syndrom kan inte rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Äldre personer (från 65 år)

Erfarenhet av behandling av äldre personer med Sandimmun är begränsad.

I kliniska prövningar av ciklosporin till patienter med reumatoid artrit var patienterna som var 65 år eller äldre mer benägna att utveckla högt systoliskt blodtryck vid behandlingen och hade även större benägenhet att få förhöjt serumkreatinin ≥ 50 % över baslinjevärdet efter 3-4 månaders behandling.

Val av dos för äldre patienter ska göras med försiktighet och som regel börja i det lägre intervallet på grund av den högre frekvensen av nedsatt lever-, njur- och hjärtfunktion och samtidiga sjukdomar eller läkemedelsbehandlingar samt ökad mottaglighet för infektioner.

Administreringssätt

Intravenös användning.

Behållare som är lämpliga för infusionslösningen anges i avsnitt 6.2.

På grund av risken för anafylaktiska reaktioner (se avsnitt 4.4) ska Sandimmun infusionskoncentrat endast ges vid organtransplantation till patienter som inte kan ta läkemedlet peroralt (t.ex. kort tid efter operation), eller till patienter vars absorption från orala läkemedelsformer kan vara nedsatt vid händelse av gastrointestinal störning. Vid sådana fall rekommenderas ett byte till oral administrering så snart det är möjligt. En annan väletablerad användning av infusionskoncentratet är initial behandling av patienter som undergår benmärgstransplantation.

Infusionskoncentratet ska spädas i förhållandet 1:20 till 1:100 med koksalt- eller 5 % glukoslösning och ges som långsam intravenös infusion under 2 till 6 timmar.

När en ampull har öppnats ska innehållet användas omedelbart. Färdigberedd infusionslösning måste kasseras efter 24 timmar.

Försiktighetsåtgärder innan hantering eller administrering av läkemedlet

För spädningsinstruktioner av läkemedlet innan administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kombination med produkter som innehåller *Hypericum perforatum* (johannesört) (se avsnitt 4.5).

Kombination med läkemedel som är substrat för transportproteinet P-glykoprotein eller organiskt anjoniskt transportprotein (OATP), för vilka förhöjda plasmakoncentrationer är associerade med allvarliga och/eller livshotande händelser, t.ex. bosentan, dabigatranetexilat och aliskiren (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Medicinsk övervakning

Sandimmun ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av immunsuppressiv behandling och som kan tillhandahålla adekvat uppföljning med fullständig fysisk undersökning, blodtrycksmätning och kontroll av laboratorievärden avseende säkerhetsparametrar. Transplanterade patienter som får detta läkemedel ska skötas på enheter som har adekvata laboratorieresurser och understödjande medicinska resurser. Läkaren som ansvarar för underhållsbehandling ska få fullständig information för uppföljning av patienten.

Makrogolglycerolricinoleat (polyoxyl ricinolja) och anafylaktoida reaktioner

Sandimmun koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller makrogolglycerolricinoleat (polyoxyl ricinolja), vilket har rapporterats orsaka anafylaktoida reaktioner efter intravenös administrering. Dessa reaktioner kan ge symtom som rodnad i ansiktet och på övre delen av bröstkorgen och lungödem (icke kardiellt) med akuta andningssvårigheter, dyspné, pipande andning och blodtrycksförändring och takykardi. Det är därför nödvändigt att iaktta särskild försiktighet vid behandling av patienter som tidigare erhållit beredning med makrogolglycerolricinoleat (polyoxyl

ricinolja, t.ex. beredning med Cremophor® EL) via intravenös injektion eller infusion och patienter med allergisk predisponering. Patienter som får Sandimmun infusionskoncentrat ska således övervakas kontinuerligt under åtminstone de första 30 minuter efter påbörjad infusion och vid frekventa tillfällen därefter. Om anafylaxi inträffar ska infusionen avbrytas. En vattenlösning av adrenalin 1:1000 och syrgas bör finnas vid sängen. Profylaktisk administrering av antihistamin (H₁ + H₂ blockerare) före infusionen av Sandimmun koncentrat till infusionsvätska, lösning har också lyckats förhindra uppkomst av anafylaktoida reaktioner.

Lymfom och andra maligna sjukdomar

I likhet med andra immunsuppressiva medel ökar ciklosporin risken att utveckla lymfom och andra maligna sjukdomar, särskilt i huden. Den ökade risken förefaller ha samband med immunsuppressionens grad och varaktighet snarare än användningen av specifika läkemedel.

Försiktighet ska därför iakttas vid samtidig behandling med flera immunsuppressiva medel (inklusive ciklosporin) eftersom det kan leda till lymfoproliferativa störningar och solida organ tumörer, av vilka några lett till dödsfall.

Med anledning av den potentiella risken för hudmaligniteter bör patienter som behandlas med Sandimmun, särskilt de som behandlas för psoriasis och atopisk dermatit, uppmanas att undvika överdriven solexponering. De bör inte heller samtidigt utsättas för ultraviolett B-strålning eller PUVA-fotokemoterapi.

Infektioner

I likhet med andra immunsuppressiva medel kan ciklosporin göra patienterna mer mottagliga för ett antal olika bakteriella, svamp-, parasit- och virusinfektioner, ofta med opportunistiska patogener. Aktivering av latent polyomavirusinfektioner som kan leda till polyomavirusassocierad nefropati (PVAN), särskilt BK-virusnefropati (BKVN), eller till JC-virusassocierad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har observerats hos patienter som behandlas med ciklosporin. Dessa tillstånd har ofta samband med en hög immunsuppressiv belastning och bör övervägas som differentialdiagnoser hos immunsupprimerade patienter vars njurfunktion försämras eller vid nyttillkomna neurologiska symtom. Allvarliga fall och/eller dödsfall har rapporterats. Effektiva förebyggande och behandlingsstrategier ska användas, särskilt till patienter som står på långtidsbehandling med flera immunsuppressiva preparat.

Njurtoxicitet

En vanlig och potentiellt allvarlig komplikation är ökning av serumkreatinin och urea, som kan inträffa under behandling med Sandimmun. Förändringarna är dosberoende och initialt reversibla och svarar oftast på dosreducering. Vid långtidsbehandling kan en del patienter utveckla strukturella förändringar i njuren (t.ex. interstitiell fibros), som måste särskiljas från förändringar på grund av kronisk avstötning hos transplanterade patienter. Täta kontroller av njurfunktionen enligt lokala riktlinjer för aktuell indikation fordras (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Levertoxicitet

Sandimmun kan också orsaka dosberoende och reversibla öknningar av serumbilirubin och leverenzymerna (se avsnitt 4.8). Hepatotoxicitet och leverskada, inklusive kolestas, gulsot, hepatit och leversvikt hos patienter som behandlas med ciklosporin har rapporterats i spontana och efterfrågade rapporter. De flesta rapporter gällde patienter med signifikanta komorbiditeter, underliggande tillstånd och andra påverkande faktorer inklusive infektiösa komplikationer och samtidig behandling med läkemedel med hepatotoxisk potential. Vissa fall med dödlig utgång har rapporterats, främst hos transplanterade patienter (se avsnitt 4.8). Noggrann kontroll av parametrar för utvärdering av leverfunktionen fordras och onormala värden kan kräva dosminskning (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Äldre personer (från 65 år)

Hos äldre patienter bör njurfunktionen kontrolleras särskilt noga.

Kontroll av ciklosporinnivån (se avsnitt 4.2)

När Sandimmun används till transplanterade patienter är rutinemässiga kontroller av ciklosporinnivån i blodet en viktig säkerhetsåtgärd. För bestämning av ciklosporinnivån i helblod rekommenderas en specifik monoklonal antikropp (mätning av moderssubstans). En HPLC-metod (high-performance liquid chromatography), som också mäter moderssubstansen, kan också användas. Om plasma eller serum används ska ett standard-separationsprotokoll (tid och temperatur) följas. Vid de initiala kontrollerna av levertransplanterade patienter ska antingen den specifika monoklonala antikroppen användas, alternativt ska parallella mätningar med både den specifika monoklonala antikroppen och den icke-specifika monoklonala antikroppen utföras för att säkerställa en dos som ger adekvat immunsuppression.

Hypertoni

Blodtrycket ska kontrolleras regelbundet under behandling med Sandimmun. Vid hypertoni måste lämplig antihypertensiv behandling sättas in. I första hand rekommenderas ett antihypertensivt medel som inte interfererar med ciklosporins farmakokinetik, t.ex. isradipin (se avsnitt 4.5).

Förhöjda blodfetter

Eftersom Sandimmun har rapporterats inducera en reversibel lätt ökning av blodfetterna rekommenderas att en lipidmätning görs före behandling och efter en månads behandling. Vid förhöjda blodfetter ska restriktioner avseende intag av fettrik föda och, om lämpligt, dosreducering övervägas.

Hyperkalemi

Ciklosporin ökar risken för hyperkalemi, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet ska även iaktas när ciklosporin administreras samtidigt som kaliumsparande läkemedel (t.ex. kaliumsparande diuretika, angiotensinkonverterande enzymhämmare (ACE-hämmare), angiotensin II-receptorantagonister) och kaliuminnehållande läkemedel, liksom för patienter som står på kaliumrik kost. Kontroll av kaliumnivån rekommenderas i dessa fall.

Hypomagnesemi

Ciklosporin ökar elimineringen av magnesium. Detta kan leda till symtomatisk hypomagnesemi, särskilt vid tiden kring transplantationen. Kontroll av magnesiumnivån rekommenderas därför under denna period, särskilt vid neurologiska symtom eller tecken. Vid behov ska magnesiumtillskott ges.

Hyperurikemi

Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med hyperurikemi.

Levande försvagade vacciner

Under behandling med ciklosporin kan en vaccination bli mindre effektiv. Användning av levande, försvagade vacciner ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Interaktioner

Försiktighet ska iaktas vid samtidig administrering av ciklosporin med läkemedel som väsentligt ökar eller minskar plasmakoncentrationer av ciklosporin genom hämning eller inducering av CYP3A4 och/eller P-glykoprotein (se avsnitt 4.5).

Njurtoxicitet ska kontrolleras när användning av ciklosporin initieras tillsammans med aktiva substanser som ökar ciklosporinnivån eller med substanser som uppvisar nefrotisk synergism (se avsnitt 4.5). Patientens kliniska tillstånd ska noga övervakas. Övervakning av nivåerna av ciklosporin i blodet och justering av ciklosporindosen kan behövas.

Samtidig administrering av ciklosporin och takrolimus ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Ciklosporin är en hämmare av CYP3A, transportproteinet P-glykoprotein och organiskt anjoniskt transportprotein (OATP) och kan öka plasmanivåer av läkemedel som ges samtidigt och som är substrat för detta enzym och/eller transportprotein. Försiktighet ska iaktas vid samtidig administrering av ciklosporin med sådana läkemedel, alternativt ska samtidig användning undvikas (se avsnitt och

4.5). Ciklosporin ökar exponeringen för HMG-CoA reductashämmare (statiner). Dosen för statiner ska minskas om de ges samtidigt med ciklosporin och samtidig användning av vissa statiner ska undvikas enligt respektive statins produktinformation. Statinbehandlingen måste tillfälligt avbrytas eller sättas ut helt hos patienter med tecken och symtom på myopati, eller hos dem med riskfaktorer som predisponerar för allvarlig njurskada, däribland njursvikt sekundärt till rabdomyolys (se avsnitt och 4.5).

Efter samtidig administrering av ciklosporin och *lerkanidipin* ökade AUC för lerkanidipin 3-faldigt och AUC för ciklosporin ökade med 21 %. Samtidig kombination av ciklosporin med lerkanidipin ska därför undvikas. Administrering av ciklosporin 3 timmar efter lerkanidipin gav ingen förändring i AUC för lerkanidipin, men AUC för ciklosporin ökade med 27 %. Kombinationen ska därför ges med försiktighet och med intervall om minst 3 timmar.

Pediatrik användning vid andra indikationer än vid transplantation

Förutom som behandling av nefrotiskt syndrom finns ingen adekvat erfarenhet av Sandimmun. Användning till barn under 16 år för andra indikationer än vid transplantation, undantaget nefrotiskt syndrom, kan inte rekommenderas.

Särskilda hjälpämnen: Makrogolglycerolricinoleat (polyoxyl 35 ricinolja)

Sandimmun innehåller Makrogolglycerolricinoleat (polyoxyl 35 ricinolja) vilket kan ge allvarliga allergiska reaktioner.

Särskilda hjälpämnen: Etanol

Sandimmun innehåller 278 mg alkohol (etanol) per ml, motsvarande 34,4 % v/v. En 100 mg-dos av Sandimmun innehåller 556 mg etanol, motsvarande nästan 14 ml öl eller 6 ml vin. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner med läkemedel

Av de många läkemedel som rapporterats interagera med ciklosporin redovisas nedan de där interaktionerna är väl underbyggda och bedöms ge kliniska konsekvenser.

Det är känt att olika preparat ökar eller minskar ciklosporinnivån i plasma eller helblod, oftast genom hämning eller induktion av enzymer som deltar i elimineringen av ciklosporin, särskilt CYP3A4.

Ciklosporin hämmar också CYP3A4, transportproteinet P-glykoprotein samt organiskt anjoniskt transportprotein (OATP) och kan öka plasmanivåer av läkemedel som ges samtidigt och som är substrat för detta enzym och/eller transportprotein.

Läkemedel som är kända för att minska eller öka ciklosporins biotillgänglighet: Hos transplanterade patienter måste ciklosporinnivån kontrolleras ofta och vid behov ska ciklosporindosen justeras, särskilt vid in- eller utsättning av ett samadministrerat läkemedel. Hos icke-transplanterade patienter är sambandet mellan blodnivå och klinisk effekt inte helt fastställt. Om läkemedel som höjer ciklosporinnivån ges samtidigt kan täta utvärderingar av njurfunktionen och noggrann övervakning av ciklosporinrelaterade biverkningar vara mer lämpligt än kontroller av ciklosporinnivån i blodet.

Läkemedel som sänker ciklosporinnivån

Alla inducerare av CYP3A4 och/eller P-glykoprotein förväntas minska ciklosporinnivån. Exempel på läkemedel som minskar ciklosporinnivån är:

Barbiturater, karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin; nafcillin, intravenöst sulfamidin; probukol, orlistat, Hypericum perforatum (johannesört), tiklopidin, sulfipyrazon, terbinafin och bosentan.

Produkter som innehåller *Hypericum perforatum* (johannesört) får inte användas samtidigt med Sandimmun på grund av risken för minskade ciklosporinnivåer i blodet och därigenom minskad effekt (se avsnitt 4.3).

Rifampicin inducerar metabolismen av ciklosporin i såväl tarm som lever. Ciklosporindosen kan behöva ökas 3- till 5-faldigt vid samadministrering.

Oktreotid minskar oral absorption av ciklosporin och en 50 % ökning av ciklosporindosen eller övergång till intravenös administrering kan bli nödvändigt.

Läkemedel som höjer ciklosporinnivån

Alla hämmare av CYP3A4 och/eller P-glykoprotein kan leda till ökad ciklosporinnivå, t.ex.: *Nikardipin, metoklopramid, p-piller, metylprednisolon (i hög dos), allopurinol, cholsyra och derivat av denna, proteashämmare; imatinib; kolchicin, nefazodon.*

Makrolidantibiotika: Erytromycin kan 4- till 7-faldigt öka ciklosporinexponeringen, i vissa fall med njurtoxicitet som följd. *Klaritromycin* har rapporterats öka ciklosporinexponeringen tvåfaldigt. *Azitromycin* ökar ciklosporinnivån cirka 20 %.

Azolantimykotika: Ketokonazol, flukonazol, itraconazol och vorikonazol kan mer än 2-faldigt öka ciklosporinexponeringen.

Verapamil ökar 2- till 3-faldigt blodkoncentrationen av ciklosporin.

Samtidig administrering med *telaprevir* ledde till en cirka 4,64-faldig ökning av dosnormaliserad exponering (AUC) för ciklosporin.

Amiodaron ökar plasmakoncentrationen av ciklosporin kraftigt samtidigt som en stegring av serumkreatinin ses. Interaktioner kan inträffa lång tid efter utsättning av preparatet eftersom amiodaron har en mycket lång halveringstid (ca 50 dagar).

Danazol har rapporterats öka blodkoncentrationen av ciklosporin med ca 50 %.

Diltiazem (vid doser om 90 mg/dygn) kan öka plasmakoncentrationen av ciklosporin med upp till 50 %.

Imatinib kan öka ciklosporinexponering och C_{max} med cirka 20 %.

Cannabidiol (P-gp-hämmare): Förhöjda nivåer av en annan kalcineurinhämmare i blodet har rapporterats vid samtidig användning med cannabidiol. Denna interaktion kan bero på hämning av utflödet av intestinalt P-glykoprotein, med ökad biotillgänglighet av kalcineurinhämmaren som följd. Samtidig administrering av ciklosporin och cannabidiol ska därför utföras med försiktighet, med noggrann övervakning av biverkningar. Hos transplanterade patienter ska dalkoncentrationerna av ciklosporin i helblod övervakas och ciklosporindosen justeras vid behov. Hos patienter som inte har genomgått transplantation ska övervakning av nivåerna av ciklosporin i blodet övervägas, vid behov med dosjustering (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Interaktioner med födoämnen

Samtidigt intag av grapefrukt och grapefruktjuice har rapporterats öka ciklosporins biotillgänglighet.

Kombinationer med ökad risk för nefrotoxicitet

Försiktighet ska iakttas vid användning av ciklosporin tillsammans med andra aktiva substanser som uppvisar nefrotoxiska synergieffekter, till exempel: *aminoglykosider (inklusive gentamycin, tobramycin), amfotericin B, ciprofloxacin, vankomycin, trimetoprim (+ sulfametoxazol); fibrinsyraderivat (t.ex. bezafibrat, fenofibrat); NSAID (inklusive diklofenak, naproxen, sulindak); melfalan, histamin H₂-receptorantagonister (t.ex. cimetidin, ranitidin) och metotrexat (se avsnitt 4.4).*

Vid samtidig användning av läkemedel som uppvisar nefrotoxiska synergieffekter, ska njurfunktionen noggrant kontrolleras. Om njurfunktionen påtagligt försämras, ska läkemedlet ges samtidigt med ciklosporin ges i lägre dos alternativt annan behandling övervägas.

Samtidig användning av ciklosporin och takrolimus ska undvikas på grund av risken för nefrotoxicitet och farmakokinetisk interaktion via CYP3A och/eller Pgp (se avsnitt 4.4).

Effekter av DAA terapi

Farmakokinetiken för ciklosporin kan påverkas av förändringar i leverfunktionen under DAA-terapi, relaterat till clearance av HCV-virus. En noggrann övervakning och potentiell dosjustering av ciklosporin är motiverat för att säkerställa fortsatt effekt.

Effekter av ciklosporin på andra läkemedel

Ciklosporin är en hämmare av CYP3A, transportproteinet P-glykoprotein (Pgp) och organiskt anjoniskt transportprotein (OATP). Samtidig administrering av läkemedel som är substrat för CYP3A, Pgp och OATP och ciklosporin kan öka plasmanivåerna av de läkemedel som ges samtidigt och som är substrat för detta enzym och/eller transportprotein.

Vissa exempel anges nedan:

Ciklosporin kan minska clearance av *digoxin*, *kolchicin*, *HMG-CoA reductashämmare (statiner)* och *etoposid*. Om några av dessa läkemedel används samtidigt med ciklosporin är en noggrann klinisk observation nödvändig för att möjliggöra tidig upptäckt av toxiska manifestationer av läkemedlen, följt av dosreduktion eller utsättning. Dosen för statiner ska minskas och samtidig användning av vissa statiner ska undvikas enligt respektive statins produktinformation om de ges samtidigt med ciklosporin. Förändringar i exponeringen av statiner som vanligen används med ciklosporin finns sammanställda i tabell 1. Statinbehandlingen måste tillfälligt avbrytas eller sättas ut helt hos patienter med tecken och symtom på myopati, eller hos dem med riskfaktorer som predisponerar för allvarlig njurskada, däribland njursvikt sekundärt till rabdomyolys.

Tabell 1 Sammanställning av förändringar i exponeringen av statiner som vanligen används med ciklosporin

Statin	Tillgängliga doser	Förändring i exponering med ciklosporin (faldig ökning)
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

Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av ciklosporin och lerkanidipin (se avsnitt 4.4).

Efter samtidig administrering av ciklosporin och *aliskiren* ökade C_{max} för aliskiren (ett Pgp-substrat) cirka 2,5 gånger och AUC cirka 5 gånger. Den farmakokinetiska profilen för ciklosporin förändrades dock inte signifikant. Samtidig administrering av ciklosporin och aliskiren rekommenderas inte (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering med dabigatranetexilat rekommenderas inte på grund av ciklosporins Pgp-hämmande aktivitet (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av *nifedipin* och ciklosporin kan resultera i en ökad frekvens av gingivahyperplasi jämfört med vad som setts när ciklosporin ges ensamt.

Samtidig användning av *diklofenak* och ciklosporin har visats ge en signifikant ökning av diklofenaks biotillgänglighet, som skulle kunna leda till reversibel nedsättning av njurfunktionen. Den ökade biotillgängligheten för diklofenak orsakas sannolikt av en minskning av dess höga första passage-effekt. Om NSAID-preparat med låg första passage-effekt (t.ex. acetylsalicylsyra) ges tillsammans med ciklosporin förväntas ingen ökning av deras biotillgänglighet.

Ökningar av serumkreatinin har observerats i studier där *everolimus* eller *sirolimus* användes i kombination med max-dos ciklosporin mikroemulsion. Effekten är ofta reversibel vid sänkning av ciklosporindosen. Everolimus och sirolimus hade endast obetydlig inverkan på ciklosporins farmakokinetik. Samtidig administrering av ciklosporin ökar signifikant blodnivåerna av everolimus och sirolimus.

Försiktighet ska iakttas när ciklosporin används samtidigt som kaliumsparande läkemedel (t.ex. kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister) eller *kaliuminnehållande läkemedel*, eftersom dessa kan leda till betydande öknings av serumkalium (se avsnitt 4.4).

Ciklosporin kan ge ökade plasmakoncentrationer av *repaglinid* och därigenom öka risken för hypoglykemi.

Samtidig administrering av *bosentan* och ciklosporin till friska frivilliga ledde till en flerfaldig ökning av bosentanexponeringen och en 35 % sänkning av ciklosporinexponeringen. Samtidig administrering av ciklosporin och bosentan rekommenderas inte (se stycket ovan ”Läkemedel som sänker ciklosporinnivån” och avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av multipla doser *ambrisentan* och ciklosporin till friska frivilliga ledde till en cirka 2-faldig ökning av ambrisentanexponeringen, medan ciklosporinexponeringen ökade marginellt (cirka 10 %).

En signifikant förhöjd exponering för *antracyklinantibiotika* (t.ex. *doxorubicin*, *mitoxantron*, *daunorubicin*) sågs hos onkologipatienter som samtidigt behandlades intravenöst med antracyklinantibiotika och mycket höga doser ciklosporin.

Under behandling med ciklosporin kan en vaccination bli mindre effektiv och användning av levande, försvagade vacciner ska undvikas.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter hos råtta och kanin.

Erfarenhet med Sandimmun vid graviditet är begränsad. Gravida kvinnor som får immunsuppressiv behandling efter transplantation, däribland ciklosporin och behandlingsregimer med ciklosporin, löper risk för prematur förlossning (<37 veckor).

Det finns ett begränsat antal observationer på barn upp till en ålder av 7 år som exponerats för ciklosporin i uterus. Dessa barn uppvisade normal njurfunktion samt normalt blodtryck. Eftersom adekvata och välkontrollerade studier av gravida kvinnor saknas ska Sandimmun inte användas under graviditet såvida inte den potentiella fördelen för modern överväger den potentiella risken för fostret. Etanolinnehållet i Sandimmun-beredningarna ska också beaktas för gravida kvinnor (se avsnitt 4.4).

Amning

Ciklosporin passerar över i bröstmjolk. Etanolinnehållet i Sandimmun-beredningarna ska också beaktas för kvinnor som ammar (se avsnitt 4.4). Mödrar som behandlas med Sandimmun ska inte

amma på grund av risken för allvarliga läkemedelsbiverkningar av Sandimmun hos nyfödda/spädbarn som ammas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avstå från läkemedelsbehandlingen efter att man tagit hänsyn till fördelen med behandling för modern.

Fertilitet

Det finns begränsad mängd data om effekten av Sandimmun på fertilitet hos människa (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga data om Sandimmun har effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De viktigaste biverkningarna som observerats i kliniska prövningar och har samband med administrering av ciklosporin omfattar nedsatt njurfunktion, tremor, hirsutism, hypertoni, diarré, anorexi, illamående och kräkningar.

Många biverkningar associerade med ciklosporinbehandling är dosberoende och svarar på dosreduktion. Det totala biverkningsspektrat för de olika indikationerna är i princip detsamma, men det föreligger dock skillnader i incidens och allvarlighetsgrad. Som följd av de högre initialdoserna och längre underhållsbehandling som är nödvändig efter transplantation förekommer biverkningar mer frekvent och är vanligtvis allvarligare hos transplanterade patienter än hos patienter som behandlas för andra indikationer.

Anafylaktoida reaktioner har observerats efter intravenös administrering (se avsnitt 4.4).

Infektioner och infestationer

Patienter som får immunsuppressiv behandling, inklusive ciklosporin och behandlingsregimer med ciklosporin, löper ökad risk för infektioner (virala, bakteriella, svampinfektioner, parasitinfektioner) (se avsnitt 4.4). Såväl generaliserade som lokala infektioner kan förekomma. Redan existerande infektioner kan också förvärras och reaktivering av polyomavirusinfektioner kan leda till polyomavirusassocierad nefropati (PVAN) eller till JC-virusassocierad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Allvarliga fall och/eller dödsfall har rapporterats.

Neoplasier: benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)

Patienter som får immunsuppressiv behandling, inklusive ciklosporin och behandlingsregimer med ciklosporin, löper ökad risk att utveckla lymfom eller lymfoproliferativa sjukdomar och andra maligniteter, särskilt i huden. Malignitetsfrekvensen ökar med behandlingens intensitet och längd (se avsnitt 4.4). Vissa maligniteter kan vara dödliga.

Sammanfattning i tabellform av biverkningar vid kliniska studier

Biverkningar från kliniska prövningar (tabell 2) är förtecknade efter MedDRA-databasen om klassificering av organsystem. Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens med de vanligast förekommande biverkningarna först. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Dessutom bygger frekvenskategorin för respektive biverkning på följande konvention (CIOMS III): mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2: Läkemedelsbiverkningar vid kliniska prövningar

Blodet och lymfsystemet

Vanliga	Leukopeni
Mindre vanliga	Trombocytopeni, anemi
Sällsynta	Hemolytiskt uremiskt syndrom, mikroangiopatisk hemolytisk anemi

Ingen känd frekvens* Trombotisk mikroangiopati, trombotisk trombocytopen purpura

Metabolism och nutrition

Mycket vanliga Hyperlipidemi

Vanliga Hyperglykemi, anorexi, hyperurikemi, hyperkalemi, hypomagnesemi

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga Tremor, huvudvärk

Vanliga Konvulsioner, parestesi

Mindre vanliga Encefalopati inklusive posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), tecken och symtom som konvulsioner, konfusion, desorientering, sänkt medvetandegrad, agitation, insomni, synrubbingar, kortikal blindhet, koma, pares och cerebellär ataxi

Sällsynta Motorisk polyneuropati

Mycket sällsynta Optiskt disködem inklusive papillödem, eventuellt med försämrad syn sekundärt till godartad intrakraniell tryckstegring

Ingen känd frekvens* Migrän

Blodkärl

Mycket vanliga Hypertoni

Vanliga Blodvallningar

Magtarmkanalen

Vanliga Illamående, kräkningar, obehag/smärtor i buken, diarré, gingivahyperplasi, peptiskt ulcus

Sällsynta Pankreatit

Lever och gallvägar

Vanliga Störd leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Ingen känd frekvens* Hepatotoxicitet och leverskador inklusive kolestas, gulsot, hepatit och leversvikt, i vissa fall fatal (se avsnitt 4.4)

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga Hirsutism

Vanliga Akne, hypertrikos

Mindre vanliga Allergiska hudutslag

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga Muskelkrampor, myalgi

Sällsynta Muskelsvaghet, myopati

Ingen känd frekvens* Smärta i nedre extremiteter

Njurar och urinvägar

Mycket vanliga Nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4)

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Sällsynta Menstruationsrubbingar, gynekomasti

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga Pyrex, trötthet

Mindre vanliga Ödem, viktökning

* Biverkningar som rapporterats efter godkännandet för försäljning där biverkningsfrekvensen inte är känd på grund av avsaknad en reell nämnare.

Andra biverkningar efter godkännande för försäljning

Hepatotoxicitet och leverskada, inklusive kolestas, gulsot, hepatit och leversvikt hos patienter som behandlas med ciklosporin har rapporterats i spontana och efterfrågade rapporter. De flesta rapporterna gällde patienter med signifikanta komorbiditeter, underliggande tillstånd och andra påverkande faktorer inklusive infektiösa komplikationer och samtidig behandling med läkemedel med hepatotoxisk potential. Vissa fall med dödlig utgång har rapporterats, främst hos transplanterade patienter (se avsnitt 4.4).

Patienter som behandlas med kalcineurinhämmare (CNI), inklusive ciklosporin och behandlingsregimer med ciklosporin, löper ökad risk för akut eller kronisk nefrototoxicitet. Rapporter

från kliniska prövningar och efter marknadsgodkännandet har förekommit i samband med användning av Sandimmun. Vid fall av akut nefrotoxicitet rapporterades rubbningar av jonhomeostasen såsom hyperkalemi, hypomagnesemi och hyperurikemi. Rapporterade fall av kroniska morfologiska förändringar omfattade hyalinos i arterioler, tubulär atrofi och interstitiell fibros (se avsnitt 4.4).

Smärta i nedre extremiteter

Enstaka fall av smärta i nedre extremiteter har rapporterats i samband med ciklosporin. Smärta i nedre extremiteter har också noterats som en del av smärtsyndrom inducerad av kalcineurinhämmare (Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome (CIPS)).

Pediatrisk population

Barn från 1 års ålder har inkluderats i kliniska studier där standarddoser av oralt ciklosporin användes. Säkerhetsprofilen var jämförbar med den för vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

LD₅₀ för ciklosporin oralt är 2 329 mg/kg hos mus, 1 480 mg/kg hos råtta och >1 000 mg/kg hos kanin. LD₅₀ intravenöst är 148 mg/kg hos mus, 104 mg/kg hos råtta och 46 mg/kg hos kanin.

Symtom

Erfarenhet av akut överdosering av ciklosporin är begränsad. Perorala doser av ciklosporin på upp till 10 g (cirka 150 mg/kg) har tolererats med relativt lindriga kliniska symtom, såsom kräkningar, sömnhet, huvudvärk, takykardi och, hos ett fåtal patienter, relativt allvarlig men reversibel njurfunktionsnedsättning. Svåra symtom på intoxikation har emellertid rapporterats efter oavsiktlig parenteral överdosering av ciklosporin till prematura barn.

Behandling

Vid all överdosering ska allmänna understödande åtgärder sättas in och symptomatisk behandling ges. Framkallad kräkning och ventrikelsköljning kan vara av värde inom de första timmarna efter peroralt intag. Ciklosporin är inte dialyserbart i någon större utsträckning och elimineras inte heller väl genom hemoperfusion med aktivt kol.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, kalcineurinhämmare, ATC-kod: L04AD01

Ciklosporin (även känt som cyklosporin A) är en cyklisk polypeptid innehållande 11 aminosyror. Det är ett potent immunsuppressivt medel, som hos djur förlänger överlevnaden av allogena transplantat av hud, hjärta, njurar, pankreas, benmärg, tunntarm och lungor. Studier visar att ciklosporin hämmar utvecklingen av cellmedierade reaktioner, inklusive avstötning av allogena transplantat, fördröjd kutan överkänslighet, experimentell allergisk encefalomyelit, Friends adjuvant artrit, graft-versus-host disease (GVHD) och T-cellsberoende antikroppsproduktion. På cellnivå hämmar ciklosporin produktion och frisättning av lymfokiner, inklusive interleukin 2 (T-cell growth factor, TCGF). Ciklosporin

förefaller blockera vilande lymfocyter i G₀- eller G₁-fas i cellcykeln, samt hämma den antigeninducerade frisättningen av lymfokiner från aktiverade T-celler.

Alla tillgängliga fakta visar att ciklosporin har en specifik och reversibel verkan på lymfocyter. Till skillnad från cytostatika hämmar det inte hematopoesen eller fagocyternas funktion.

Lyckade transplantationer av organ och benmärg har utförts på människa där man använt ciklosporin för att förhindra och behandla avstötning och GVHD. Ciklosporin har med framgång använts vid levertransplantation till såväl hepatit C-positiva som -negativa patienter. Gynnsamma effekter av ciklosporinbehandling har också visats vid flera olika tillstånd som är kända för eller anses vara av autoimmunt ursprung.

Pediatrik population

Ciklosporin har visats vara effektivt vid steroidberoende nefrotiskt syndrom.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Ciklosporin distribueras till stor del utanför blodbanan, med en skenbar distributionsvolym om 3,5 l/kg. I blodet återfinns 33–47 % i plasma, 4–9 % i lymfocyter, 5–12 % i granulocyter och 41–58 % i erythrocyter. I plasma är ciklosporin till 90 % proteinbundet, framför allt till lipoproteiner.

Metabolism

Ciklosporin metaboliseras i stor utsträckning till omkring 15 metaboliter. Metabolism sker huvudsakligen i levern via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4), och de huvudsakliga metaboliseringsvägarna är mono- och dihydroxylering samt N-demetylering vid olika platser på molekylerna. Alla metaboliter som hittills identifierats innehåller den intakta peptidstrukturen av modersubstansen, varav vissa har svag immunsuppressiv aktivitet (upp till en tiondel av oförändrat läkemedel).

Eliminering

Vad gäller terminal halveringstid för ciklosporin är rapporterade data mycket varierande beroende på använd analysmetod och målpopulation. Den terminala halveringstiden varierade mellan 6,3 timmar hos friska frivilliga och 20,4 timmar hos patienter med svår leversjukdom. Eliminering sker huvudsakligen via gallan. Endast 6 % av en oral dos utsöndras i urinen och mindre än 1 % som oförändrad substans (se avsnitt 4.2 och 4.4). Elimineringshalveringstiden hos njurtransplanterade patienter var cirka 11 timmar med en spridning mellan 4 och 25 timmar.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

I en studie på patienter med terminal njursvikt var systemiskt clearance ungefär två tredjedelar av genomsnittligt systemiskt clearance hos patienter med normal njurfunktion. Mindre än 1 % av administrerad dos avlägsnas genom dialys.

Patienter med nedsatt leverfunktion

En cirka 2 till 3-faldig ökning av ciklosporinexponering kan observeras hos patienter med nedsatt leverfunktion. I en studie på patienter med svår leversjukdom och biopsibekräftad cirros var terminal halveringstid 20,4 timmar (mellan 10,8 och 48,0 timmar) jämfört med 7,4–11,0 timmar hos friska försökspersoner.

Pediatrik population

Farmakokinetiska data från pediatrika patienter som fått Sandimmun Neoral eller Sandimmun är mycket begränsade. Hos 15 njurtransplanterade patienter i åldern 3–16 år var ciklosporins blodclearance efter intravenös administrering 10,6±3,7 ml/min/kg (analysmetod: Cyclo-trac specifik RIA). I en studie med 7 njurtransplanterade patienter i åldern 2–16 år var intervallet för ciklosporin-clearance 9,8–15,5 ml/min/kg. Hos 9 levertransplanterade patienter i åldern 0,5–5,6 år var clearance 9,3±5,4 ml/min/kg (analysmetod: HPLC). Jämfört med transplanterad vuxenpopulation är skillnaden i

biotillgänglighet mellan Sandimmun Neoral och Sandimmun hos barn jämförbar med den som observerats hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I standardtester av ciklosporin sågs inga tecken på mutagena eller teratogena effekter vid oral administrering (till råttor upp till 17 mg/kg/dygn och till kanin upp till 30 mg/kg/dygn peroralt). I toxiska doser (hos råttor 30 mg/kg/dygn och hos kanin 100 mg/kg/dygn peroralt) var ciklosporin embryo- och fetotoxiskt vilket visades av ökad prenatal och postnatal mortalitet samt lägre fostervikt med relaterad skeletal tillväxthämning.

I två publicerade studier uppvisade kaniner som exponerats för ciklosporin i uterus (10 mg/kg/dygn subkutant) ett minskat antal nefron, njurhypertrofi, systemisk hypertension och progressiv njurinsufficiens upp till 35 veckors ålder. Hos dräktiga råttor som fick ciklosporin 12 mg/kg/dygn intravenöst (den dubbla rekommenderade intravenösa dosen till människa) hade avkomman en ökad incidens av ventrikulär septumdefekt. Dessa fynd har inte visats hos andra arter och relevansen för människa är okänd. Ingen nedsatt fertilitet har visats i studier av han- och honråttor.

Ciklosporin har testas i ett antal *in vitro* och *in vivo* genotoxicitetsstudier. Ingen kliniskt relevant mutagen potential påvisades.

Karcinogenicitetsstudier har utförts på han- och honråttor och möss. Under en 78 veckor lång studie på möss som fick doser om 1, 4 och 16 mg/kg/dygn, fann man en statistiskt signifikant tendens till lymfocytiskt lymfom hos honorna. Incidensen av hepatocellulära karcinom till hanmöss som fick medeldosen översteg kontrollvärdet signifikant. I 24-månadersstudien på råttor som fick 0,5, 2 och 8 mg/kg/dygn översteg antalet fall av öcellsadenom i pankreas signifikant kontrollfrekvensen vid den låga dosen. De hepatocellulära karcinomen och öcellsadenomen var inte dosrelaterade.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etanol, vattenfri
Makrogolglycerolricinoleat/polyoxyl 35 ricinolja

6.2 Inkompatibiliteter

Sandimmun koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller makrogolglycerolricinoleat (polyoxyl35 ricinolja) som kan medföra att ftalater löses ut ur polyvinylklorid (PVC-plast). Glasbehållare bör om möjligt användas. Plastbehållare ska endast användas om kraven för "Sterila plastbehållare för humant blod och blodkomponenter" respektive "Tomma sterila behållare av plastbelagd PVC för humant blod och blodkomponenter" i aktuell Ph.Eur. uppfylls. Behållare och proppar ska inte innehålla silikonolja och fettlösliga ämnen.

6.3 Hållbarhet

4 år.

Använd omedelbart efter ampullens första öppnande.

Använd omedelbart efter utspädning eller förvara i kylskåp (2°C - 8°C) högst 24 timmar såvida inte utspädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaringsanvisningar efter utspädning och första öppnande av detta läkemedel, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglös glas (typ I) ampull.

Förpackningsstorlek: ampuller 10 x 1 ml

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Infusionskoncentratet ska spädas i förhållandet 1:20 till 1:100 med koksalt- eller 5 % glukoslösning och ges som långsam intravenös infusion under cirka 2 till 6 timmar. Färdigberedd infusionslösning måste kasseras efter 24 timmar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Finland Oy, Skogsjungfrugränden 10, FI-02130 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8569

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

21.09.1983 / 22.8.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

4.5.2022

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas webbplats.