

VALMISTEYHTEEN VETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sandimmun Neoral 100 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml oraaliliuosta sisältää 100 mg siklosporiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Etanoli: 94,70 mg/ml. Sandimmun Neoral -oraaliliuos sisältää 12 % (v/v) etanolia (9,5 % m/v).

Propyleeniglykoli: 94,70 mg/ml.

Makrogoliglyserolihydroksistearaatti/ Polyoksyli 40 hydrogenoitu risiiniöljy: 383,70 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Kirkas, heikosti keltainen tai kellertävänruskea liuos.

Sandimmun Neoral on mikroemulsioprekonsentraatti.

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.

Muut käyttöaiheet

Endogeeninen uveiitti

Sokeuttava, intermediaarinen tai posteriorinen, ei-infektioperäinen uveiitti, johon konventionaalinen hoito ei tehoa tai se aiheuttaa ei-hyvaksyttäviä haittavaikutuksia.

Behçetin uveiitti, johon liittyy toistuvia verkkokalvon tulehduksia potilailla, joilla ei ole neurologisia oireita.

Nefroottinen oireyhtymä

Steroidiriippuvainen ja steroideille resistentti nefrootinen oireyhtymä, jonka syynä on jokin primaarinen munuaiskerässairaus, kuten "minimal change" -nefropatia, fokaalinen ja segmentaalinen glomeruloskleroosi tai membranootinen glomerulonefriitti.

Sandimmun Neoralia voidaan käyttää remissioiden aikaansaamiseksi ja niiden ylläpitämiseen. Valmistetta voidaan myös käyttää steroideilla saavutetun remission ylläpitämiseen, jolloin steroidihoito on mahdollista lopettaa.

Nivelreuma

Vaikean, aktiivisen nivelreuman hoito.

Psoriaasi

Vaikean psoriaasin hoito potilailla, joille tavanomainen hoito ei sovi tai ei tehoa.

Atooppinen dermatiitti

Sandimmun Neoralin käyttö on aiheellista vaikeaa atooppista dermatiittia sairastaville potilaille, kun tarvitaan systeemistä hoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tässä ilmoitetut suun kautta otetuksi tarkoitetut annokset ovat vain ohjeellisia.

Sandimmun Neoralin vuorokausiannokset on annettava jaettuna kahteen yhtä suureen osa-annokseen päivässä. Sandimmun Neoral suositellaan annosteltavaksi tasaisin väliajoin vuorokaudenaikojen ja aterioiden suhteen.

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

Elinsiirto

Kiinteän elimen siirto

Sandimmun Neoral-hoito tulisi aloittaa leikkausta edeltävän 12 tunnin kuluessa annoksella 10–15 mg/kg jaettuna kahteen osa-annokseen. Tämä vuorokausiannos jatkuu yhdestä kahteen viikkoon leikkauksen jälkeen. Annosta pienennetään vähitellen lääkeaineen 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 Sandimmun Neoralia annetaan yhdessä muiden immunosuppressiivisten aineiden kanssa (esim. kortikosteroidien kanssa tai kolmesta tai neljästä valmisteesta koostuvan yhdistelmähoiton osana) voidaan käyttää pienempiä annoksia (alkuhoitona esim. 3–6 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen).

Luuytimensiirto

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 peroraaliseen ylläpitohoitoon 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 Sandimmun Neoralilla, suositeltu vuorokausiannos on 12,5–15 mg/kg jaettuna kahteen osa-annokseen ja hoito aloitetaan siirtoa edeltävänä päivänä.

Suuremmat 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 käänteishyljintää 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 käänteishyljinnän hoidossa käytetään pieniä Sandimmun Neoral -annoksia.

Muut käyttöaiheet

Kun Sandimmun Neoral -valmistetta käytetään johonkin muuhun vakiintuneeseen käyttöaiheeseen kuin elinsiirtoon, hoidossa on noudatettava seuraavia yleisohjeita:

Luotettava munuaistoiminnan lähtöarvo on määritettävä mittaamalla pitoisuus vähintään kahdesti ennen hoidon aloittamista. MDRD-kaavan avulla arvioitua glomerulusten laskennallista suodatusnopeutta (eGFR) voidaan käyttää munuaistoiminnan arviointiin aikuisilla. Lapsipotilaiden eGFR-arvoa on arvioitava siihen soveltuvalla kaavalla. Koska Sandimmun Neoral saattaa heikentää munuaisten toimintaa, on tarpeen arvioida munuaisten toimintakyky säännöllisesti. Sandimmun Neoralin annosta on syytä pienentää 25–50 %, jos eGFR:n lasku on useammassa kuin yhdessä perättäisessä määrittämisessä yli 25 % lähtöarvon alapuolella. Jos eGFR on laskenut lähtöarvosta yli 35 %, on Sandimmun Neoral -annoksen pienentämistä edelleen harkittava. Näitä suosituksia on sovellettava, vaikka potilaan arvot olisivatkin edelleen laboratorioarvojen viiterajoissa. Jos annoksen pienentämisellä ei onnistuta parantamaan eGFR-arvoa yhden kuukauden kuluessa, Sandimmun Neoral -hoito on lopetettava (ks. Kohta 4.4).

Verenpainetta on seurattava säännöllisesti.

Ennen hoidon aloittamista on määritettävä bilirubiini ja maksan toimintakokeet, ja hoidon aikana suositellaan näiden arvojen tarkkaa seuranta. Seerumin lipidien, kaliumin, magnesiumin ja virtsahapon määrittäminen on suositeltavaa ennen hoidon aloittamista sekä säännöllisesti hoidon aikana.

Muilla kuin elinsiirtopotilailla suositellaan ajoittaista siklosporiinipitoisuuksien seuranta verestä, esimerkiksi kun Sandimmun Neoralia annetaan yhdessä sellaisten aineiden kanssa, joilla voi olla vaikutusta siklosporiinin farmakokinetiikkaan, tai jos kliininen vaste on epätavallinen (esim. tehonpuute tai lisääntynyt lääkeaineintoleranssi, kuten munuaisten toimintahäiriö).

Normaali antoreitti on anto suun kautta. Jos käytetään infuusiokonsentraattia liuosta varten, on noudatettava huolellisuutta määrittäessä sopivaa, suun kautta otettavaa annosta vastaavaa, laskimon sisäistä annosta. On suositeltavaa konsultoida lääkäriä, jolla on kokemusta siklosporiinin käytöstä.

Kokonaisvuorokausiannos ei saa koskaan ylittää 5 mg/kg, lukuun ottamatta potilaita, joilla on näköä uhkaava endogeeninen uveiitti ja lapsia, joilla on nefroottinen oireyhtymä.

Ylläpito hoidon aikana alhaisin tehokas ja hyvin siedetty annos pitää määrittellä yksilöllisesti.

Sandimmun Neoral -hoito on lopetettava, jos riittävä vastetta ei saavuteta tietyn ajan kuluessa (ks. tarkemmat tiedot myöhemmin) tai jos tehokas annos on ristiriidassa vakiintuneiden turvallisuusohjeiden kanssa.

Endogeeninen uveiitti

Remission aikaansaamiseksi alkuannokseksi suositellaan 5 mg/kg/vrk suun kautta kahteen osa-annokseen jaettuna, kunnes aktiivinen silmän keskikalvon tulehdus lievenee ja näöntarkkuus paranee. Refraktaarisissa tapauksissa annosta voidaan lyhyeksi ajaksi suurentaa annokseen 7 mg/kg/vrk.

Remission saavuttamiseksi hoidon alkuvaiheessa tai inflammatoristen okulaaristen kohtausten torjumiseksi voidaan hoitoon lisätä systeemisiä kortikosteroideja, esim. prednisonia 0,2–0,6 mg/kg/vrk, jos Sandimmun

Neoral ei yksin riitä tilanteen saattamiseksi hallintaan. Kolmen kuukauden jälkeen kortikosteroidien annosta voidaan laskea pienimpään tehokkaaseen annokseen.

Ylläpito­hoidossa annosta pienennetään hitaasti pienimpään tehokkaaseen annokseen. Remissio­vaiheiden aikana annos ei saa ylittää 5 mg/kg/vrk.

Infektiot uveitiin aiheuttajana on suljettava pois ennen immunosuppressantti­hoidon aloittamista.

Nefroottinen oireyhtymä

Remission aikaansaamiseksi suositeltu vuorokausi­annos jaetaan kahteen suun kautta annettavaan osa­annokseen.

Jos munuaisten toiminta (proteinuriaa lukuun ottamatta) on normaali, suositellut vuorokausi­annokset ovat

- aikuisille: 5 mg/kg
- lapset: 6 mg/kg

Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, alku­annos ei saa ylittää 2,5 mg/kg/vrk.

Sandimmun Neoralin yhdistämistä pieniin suun kautta annettaviin kortikosteroidi­annoksiin suositellaan, jos Sandimmun Neoralin teho yksinään ei ole riittävä erityisesti steroideille resistentillä potilailla.

Paranemiseen kuuluva aika vaihtelee kolmesta kuuteen kuukauteen glomerulussaira­uden tyypistä riippuen. Jos tänä aikana ei ole havaittu mitään paranemista, Sandimmun Neoral -hoito on lopetettava.

Annokset on sovitettava yksilöllisesti tehon (proteinuria) ja turvallisuuden mukaan, mutta ne eivät saa ylittää 5 mg/kg/vrk aikuisilla ja 6 mg/kg/vrk lapsilla.

Ylläpito­hoidossa annosta pienennetään vähitellen pienimpään tehokkaaseen annokseen.

Nivelreuma

Hoidon ensimmäisten 6 viikon aikana suositeltu annos on 3 mg/kg/vrk jaettuna kahteen suun kautta annettuun osa­annokseen. Jos teho ei ole riittävä, vuorokausi­annosta voidaan asteittain suurentaa siedettävyyden mukaan, mutta annos ei saa ylittää 5 mg/kg. Sandimmun Neoral -hoitoa voidaan joutua jatkamaan jopa 12 viikon ajan ennen kuin lääke saavuttaa täyden tehon.

Ylläpito­hoitoon annos on sovitettava yksilöllisesti pienimpään tehokkaaseen annokseen siedettävyyden mukaan.

Sandimmun Neoralia voidaan antaa yhdessä pienen kortikosteroidi­annoksen ja/tai tulehduskipulääkkeiden (NSAIDit) kanssa (ks. kohta 4.4). Sandimmun Neoralia voidaan myös käyttää yhdistelmänä pienen viikoittaisen metotreksaatti­annoksen kanssa potilaille, joiden vaste pelkkään metotreksaattiin on riittämätön, antamalla aluksi Sandimmun Neoralia 2,5 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa­annokseen ja tarvittaessa annosta voidaan suurentaa siedettävyyden mukaan.

Psoriaasi

Sandimmun Neoral -hoidon saa aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta psoriaasin diagnosoinnista ja hoidosta. Taudinkuvan vaihtelevuuden vuoksi hoito on sovitettava yksilöllisesti potilaan mukaan. Remission aikaansaamiseksi hoitoa aloitettaessa suositeltu vuorokausi­annos on 2,5 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa­annokseen. Jos 1 kuukauden hoidon jälkeen ei ole tapahtunut mitään paranemista, vuorokausi­annosta voidaan vähitellen nostaa, mutta se ei saa ylittää 5 mg/kg. Hoito on lopetettava, jos psoriaattiset leesiot eivät ole parantuneet riittävästi annoksella 5 mg/kg/vrk 6 viikon hoidon jälkeen tai jos tehokas annos on ristiriidassa annettujen turvallisuusohjeiden kanssa (ks. kohta 4.4).

Jos potilaan tila vaatii nopeaa paranemista, hoito voidaan aloittaa annoksella 5 mg/kg/vrk. Kun tyydyttävä tulos on saavutettu, Sandimmun Neoralin antaminen voidaan lopettaa ja psoriaasin uusiutuessa sitä hoidetaan

antamalla Sandimmun Neoralia edellisellä hoitokerralla tehokkaaksi osoittautuneella annoksella. Jotkut potilaat saattavat tarvita jatkuvaa ylläpitohoitoa.

Ylläpitoannoksen ajaksi annos on sovitettava yksilöllisesti pienimpään tehokkaaseen annokseen, eikä se saa ylittää 5 mg/kg/vrk.

Atooppinen dermatiitti

Sandimmun Neoral-hoidon saa aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta atooppisen dermatiitin diagnosoinnista ja hoidosta. Taudinkuvan vaihtelevuuden vuoksi hoito on sovitettava yksilöllisesti potilaan mukaan. Suositeltu annos on 2,5–5 mg/kg/vrk suun kautta, jaettuna kahteen osa-annokseen. Jos aloitusannoksella 2,5 mg/kg/vrk ei saavuteta tyydyttävää vastetta ensimmäisten kahden hoitoviikon kuluessa, vuorokausiannos voidaan nopeasti suurentaa enintään annokseen 5 mg/kg. Kun kyseessä on erittäin vaikea-asteinen tauti, se saadaan todennäköisemmin nopeasti ja riittävästi hallintaan aloittamalla hoito annoksella 5 mg/kg/vrk. Kun tyydyttävä vaste on saavutettu, annosta pienennetään asteittain ja, jos mahdollista, Sandimmun Neoral-hoito lopetetaan. Taudin uusiutuminen voidaan hoitaa antamalla uusi Sandimmun Neoral -hoitajakso.

Vaikka 8 viikon hoito saattaa riittää tilan paranemiseen, jopa yhden vuoden pituisen hoidon on osoitettu olevan tehokas ja hyvin siedetty edellyttäen, että potilaan seuranta koskevia ohjeita noudatetaan.

Siirtyminen suun kautta otettavasta Sandimmun-valmisteesta Sandimmun Neoraliin

Saatavilla oleva tieto viittaa siihen, että vaihdettaessa suun kautta otettavasta Sandimmunista samassa suhteessa Sandimmun Neoraliin (vaihto 1:1), siklosporiinin minimipitoisuudet kokoveressä ovat vastaavat. Monilla potilailla voidaan kuitenkin todeta suurempia huippupitoisuuksia (C_{max}) ja kasvanutta altistusta vaikuttavalle aineelle (AUC). Pienellä osalla potilaista nämä muutokset ovat tuntuvampia ja voivat olla kliinisesti merkitseviä. Lisäksi siklosporiinin imeytyminen Sandimmun Neoralista on tasaisempaa ja siklosporiinin minimipitoisuuden ja kokonaisaltistuksen (AUC) välinen korrelaatio on vahvempi kuin suun kautta otettavalla Sandimmunilla.

Koska siirtyminen suun kautta otettavasta Sandimmunista Sandimmun Neoralin käyttöön saattaa aiheuttaa lisääntyntä siklosporiinialtistusta, seuraavia sääntöjä on noudatettava:

Elinsiirtopotilaille Sandimmun Neoral aloitetaan samalla vuorokausiannoksella kuin suun kautta otettava Sandimmun käyettäessä. Siklosporiinin minimipitoisuuksia kokoveressä on seurattava aluksi 4–7 vuorokauden ajan Sandimmun Neoralin käyttöön siirtymisen jälkeen. Ensimmäisten 2 kuukauden ajan vaihdon jälkeen on myös seurattava kliinisiä turvallisuusparametrejä, kuten munuaistoimintaa ja potilaan verenpainetta. Jos siklosporiinin minimipitoisuus ylittää terapeuttisen alueen ja/tai kliinisten turvallisuusparametrien tulokset huononevat, annosta on muutettava sen mukaan.

Muita käyttöaiheita hoidettaessa Sandimmun Neoral aloitetaan samalla vuorokausiannoksella kuin suun kautta otettava Sandimmun käyettäessä. Munuaisten toimintaa ja verenpainetta on seurattava 2, 4 ja 8 viikon kuluttua vaihdosta. Jos verenpaine on merkittävästi korkeampi kuin ennen vaihtoa, tai jos havaitaan yli 25 % lasku eGFR:ssä ennen suun kautta otettua Sandimmun-hoitoa todettuun arvoon nähden useammin kuin yhdessä määrittäksessä, annosta on pienennettävä (ks. myös Lisävarotoimet kohdassa 4.4). Jos ilmenee odottamatonta toksisuutta tai siklosporiinin tehon puutetta, myös minimipitoisuutta veressä on seurattava (ks. kohta 4.4).

Vaihto toisesta suun kautta otettavasta siklosporiinivalmisteesta

Vaihto yhdestä oraalista siklosporiinivalmisteesta toiseen on tehtävä lääkärin valvonnassa, ja vaihdon yhteydessä on seurattava elinsiirtopotilaiden siklosporiinipitoisuuksia veressä.

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).

Muut käyttöaiheet

Nefroottiseen oireyhtymään hoitoa saavia potilaita lukuun ottamatta, siklosporiinia ei pidä antaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. alakohta lisävarotoimista muuhun kuin elinsiirtoon hoitoa saavien potilaiden osalta kohdasta 4.4). Jos nefroottista oireyhtymää sairastavan potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, alkuannos ei saa ylittää 2,5 mg/kg/vrk.

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.

Sandimmun Neoralin käyttöä lapsille muihin elinsiirtokäyttöaiheen ulkopuolisiin käyttöaiheisiin kuin nefroottisen oireyhtymään, ei voi suositella (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

Kokemuksia Sandimmun Neoralin käytöstä iäkkäille on vähän.

Siklosporiinilla tehdyissä kliinisissä nivelreumatutkimuksissa systolisen hypertension kehittyminen ja kreatiinipitoisuuden suurentuminen seerumissa $\geq 50\%$ lähtötilanteeseen verrattuna 3–4 kuukauden kuluttua lääkehoidon 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

Suun kautta

Sandimmun Neoral-oraaliliuos laimennetaan mieluiten appelsiini- tai omenamehulla, mutta myös muita juomia, kuten virvoitusjuomia, voidaan käyttää mieltymyksen mukaan. Välittömästi ennen nauttimista juoma sekoitetaan hyvin. Koska greippi ja greippimehu saattavat häiritä P-450-riippuvaista entsyymijärjestelmää, niitä ei pidä käyttää laimentamiseen (ks. kohta 4.5). Annosteluruisku ei saa joutua kosketuksiin laimentimen kanssa. Jos ruisku täytyy puhdistaa, sitä ei saa huuhtoa vaan ruiskun ulkopuoli pyyhittää kuivalla pyyhkeellä (ks. kohta 6.6).

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varoitimet

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

Sandimmun Neoralia 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-hoidosta vastaavan lääkärin on saatava täydelliset tiedot potilaan seuranta varten.

Lymfoomat ja muut pahanlaatuiset kasvaimet

Kuten muutkin immunosuppressiiviset lääkeaineet, myös siklosporiini lisää lymfoomien ja muiden pahanlaatuisten 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 Sandimmun Neoralia käytäviä, 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 opportunististen patogeenien aiheuttamien, bakteeri-, sieni-, parasitti- 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 leukoenkefaloopatiaan (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 Neoral-hoidon aikana saattaa ilmetä seerumin kreatiiniini- 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 munuaissierpotilailta on erotettava kroonisen hylkimisen aiheuttamista muutoksista. Munuaistoiminnan säännöllinen seuraaminen paikallisten ohjeiden mukaisesti on siksi välttämätöntä (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Maksatoksisuus

Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoralia annetaan elinsiirtopotilaille, siklosporiinipitoisuuden rutiinomainen 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.

Muilla kuin elinsiirtopotilailla suositellaan ajoittaista siklosporiinipitoisuuksien seurantaa verestä, esimerkiksi kun Sandimmun Neoralia annetaan yhdessä sellaisten aineiden kanssa, joilla voi olla vaikutusta siklosporiinin farmakokinetikkaan, tai jos kliininen vaste on epätavallinen (esim. tehonpuute tai lisääntynyt lääkeaineintoleranssi, kuten munuaisen toimintahäiriö).

On muistettava, että siklosporiinipitoisuus veressä, plasmassa tai seerumissa on vain yksi monesta tekijästä, jotka vaikuttavat potilaan kliiniseen tilaan. Tästä syystä pitoisuusmäärittysten tuloksia pitäisi käyttää annostuksen määrittämiseen vain ohjeellisinä yhdessä muiden kliinisten parametrien ja laboratorioparametrien kanssa.

Kohonnut verenpaine

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

Veren rasva-arvojen suureneminen

Koska Sandimmun Neoralin 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 annettaessa siklosporiinia sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka merkittävästi suurentavat tai pienentävät siklosporiinin pitoisuuksia plasmassa CYP3A4-entsyymien ja/tai P-glykoproteiinin eston tai induktion kautta (ks. kohta 4.5).

Munuaistoksisuutta on seurattava, kun siklosporiinin käyttö aloitetaan yhdessä siklosporiinin pitoisuuksia suurentavien tai nefrotoksista potentioivaa yhteisvaikutusta osoittavien vaikuttavien aineiden kanssa (ks. kohta 4.5).

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 entsyymien 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 rabdomyolyyysin 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.

Erityiset apuaineet: Polyoksyyli 40 hydrogenoitu risiiniöljy

Sandimmun Neoral sisältää polyoksyyli 40 hydrogenoitua risiiniöljyä, joka saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

Erityiset apuaineet: Etanoli

Sandimmun Neoral sisältää noin 12 tilavuus-% etanolia. 500 mg:n annos Sandimmun Neoralia sisältää 500 mg etanolia joka vastaa noin 15 ml olutta tai 5 ml viiniä. Tämä saattaa olla haitallista alkoholista riippuvaisille potilaille ja pitää ottaa huomioon myös raskaana olevien tai imettävien potilaiden, samoin kuin sellaisten potilaiden kohdalla, joilla on maksavaurio tai epilepsia, tai jos lääkettä annetaan lapselle.

Lisävaroitukset muissa kuin elinsiirtoindikaatioissa

Siklosporiinia ei saa antaa potilaalle, jolla heikentynyt munuaisten toiminta (paitsi nefroottista oireyhtymää sairastaville potilaille, joilla on sallituissa rajoissa oleva munuaisten vajaatoiminta), hallitsematon verenpainetauti, hoitamattomia infektioita tai jokin pahanlaatuinen kasvain.

Luotettava munuaistoiminnan lähtöarvo tulee määrittää vähintään kahdella eGFR:n mittauksella ennen hoidon aloittamista. Munuaistoimintaa on seurattava säännöllisesti koko hoidon ajan annoksen säätämiseksi (ks. Kohta 4.2).

Lisävaroitukset endogeenisessä uveitissa

Sandimmun Neoral-valmistetta on annettava varoen potilaille, joilla on neurologinen Behçetin oireyhtymä. Näiden potilaiden neurologista tilaa on seurattava huolellisesti.

Sandimmun Neoralin käytöstä endogeenista uveiittia sairastaville lapsille on vain vähän kokemusta.

Lisävarotoimet nefroottisessa oireyhtymässä

Jos munuaisten toiminta ennen hoidon aloittamista on epänormaalia, potilasta on aluksi hoidettava annoksella 2,5 mg/kg/vrk ja häntä on seurattava erittäin huolellisesti.

Joidenkin potilaiden kohdalla Sandimmun Neoralin munuaisvaikutukset saattaa olla vaikeaa havaita, koska myös itse nefroottinen oireyhtymä aiheuttaa munuaisten toiminnan heikkenemistä. Tämä selittää ne harvat tapaukset, joissa on havaittu Sandimmun Neoraliin liittyviä munuaisten rakenteellisia muutoksia ilman kreatiniinipitoisuuden kohoamista seerumissa. Munuaisbiopsiaa on harkittava, kun potilaalla on steroidihoitoa vaativa "minimal change" nefropatia ja Sandimmun Neoral -hoitoa on annettu yli vuoden ajan.

Potilailla, joilla on immunosuppressiivisilla aineilla (mukaan lukien siklosporiini) hoidettu nefroottinen oireyhtymä, on joskus raportoitu maligniteetteja (mukaan lukien Hodgkinin lymfooma).

Lisävarotoimet niveltreumassa

Kuuden kuukauden hoidon jälkeen munuaistoiminta tulee arvioida joka 4. - 8. viikko riippuen sairauden tasapainosta, muista samanaikaisesti käytetyistä lääkkeitä ja samanaikaisista sairauksista. Jos Sandimmun Neoralin annosta suurennetaan, samanaikainen hoito tulehduskipulääkkeellä aloitetaan tai tulehduskipulääkkeen annosta suurennetaan, tiheimmin tapahtuvat määritykset ovat tarpeen. Lääkityksen lopettaminen saattaa myös olla tarpeen, jos Sandimmun Neoral -hoidon aikana kehittyä verenpainetauti, jota ei saada hallintaan asianmukaisella hoidolla.

Kuten muidenkin pitkäaikaisten immunosuppressiivisten hoitojen aikana, lymfoproliferatiivisten sairauksien riski on pidettävä mielessä. Nefrotoksisen yhteisvaikutuksen vuoksi erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos Sandimmun Neoralia käytetään yhdessä metotreksaatin kanssa.

Lisävarotoimet psoriaasissa

Lääkityksen lopettamista suositellaan, jos Sandimmun Neoral -hoidon aikana kehittyä verenpainetauti, jota ei saada hallintaan asianmukaisella hoidolla.

Iäkkäitä potilaita saa hoitaa vain, jos psoriaasi on invalidisoiva. Munuaisten toimintaa on seurattava erityisen tarkasti.

Sandimmun Neoralin käytöstä psoriaasia sairastaville lapsille on vain vähän kokemusta.

Siklosporiinia saavilla psoriaasipotilailla, kuten myös tavanomaista immunosuppressiivista hoitoa saavilla, on raportoitu pahanlaatuisen kasvainten (erityisesti ihon kasvainten) kehittymistä. Ihovaurioista, jotka eivät ole psoriaasille tyypillisiä, vaan joiden epäillään olevan maligneja tai premaligneja, on otettava koepala ennen Sandimmun Neoral -hoidon aloittamista. Jos potilaalla on maligneja tai premaligneja ihomuutoksia, Sandimmun Neoral -hoito aloitetaan vasta näiden vaurioiden asianmukaisen hoitamisen jälkeen ja jos muuta vaihtoehtoja tehokasta hoitoa ei ole.

Muutamilla Sandimmun Neoralilla hoidetuilla psoriaasipotilailla on esiintynyt lymfoproliferatiivisia sairauksia, nämä reagoivat hoidon välittömään lopettamiseen

Sandimmun Neoralia saaville potilaille ei pidä antaa samanaikaisesti ultraviolettia B-säteilyä tai PUVA-fotokemoterapiaa.

Lisävarotoimet atooppisessa dermatiitissa

Lääkityksen lopettamista suositellaan, jos Sandimmun Neoral -hoidon aikana kehittyä verenpainetauti, jota ei saada hallintaan asianmukaisella hoidolla.

Kokemuksia Sandimmun Neoralin käytöstä lapsille, joilla on atooppinen dermatiitti, on vähän.

Iäkkäitä potilaita saa hoitaa vain, jos atooppinen dermatiitti on invalidisoiva. Munuaisten toimintaa on seurattava erityisen tarkasti.

Hyvänlaatuinen lymfadenopatia liittyy yleisesti atooppisen dermatiitin leimahtamiseen. Se häviää poikkeuksetta spontaanisti tai taudin yleisen paranemisen myötä.

Siklosporiinihoidon aikana havaittua lymfadenopatiaa tulisi seurata säännöllisesti.

Lymfadenopatia, joka jatkuu taudin paranemisesta huolimatta, tulisi varotoimenpiteenä tutkia koepalalla, jotta voidaan varmistaa, ettei kyseessä ole lymfooma.

Aktiivisten herpes simplex -infektioiden pitää antaa parantua ennen Sandimmun Neoral-hoidon aloittamista. Hoidon aikana ilmaantuessaan ne eivät kuitenkaan välttämättä anna aiheutta lääkityksen lopettamiseen, ellei infektio ole vaikea.

Sandimmun Neoral-hoito ei ole ehdottomasti vasta-aiheista *Staphylococcus aureuksen* aiheuttamissa ihotulehduksissa, mutta tulehdukset pitää hoitaa sopivilla antibakteerisilla aineilla. Suun kautta annettavaa erytromysiiniä, jonka tiedetään voivan suurentaa siklosporiinin pitoisuutta veressä (ks. kohta 4.5), pitää välttää. Jos vaihtoehtoja hoitoa ei ole, suositellaan, että siklosporiini-pitoisuuksia veressä, munuaisten toimintaa ja siklosporiinin aiheuttamia haittavaikutuksia, seurataan tarkkaan.

Sandimmun Neoralia saaville potilaille ei pidä antaa samanaikaisesti ultraviolettia B-säteilyä tai PUVA-fotokemoterapiaa.

Käyttö lapsille muissa kuin elinsiirtoindikaatioissa

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

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 siklosporiini-pitoisuuksien usein toistuva määrittäminen ja tarvittaessa siklosporiiniannoksen 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.

Lääkevalmisteet, jotka pienentävät siklosporiinin pitoisuutta

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 Neoral -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.

Lääkevalmisteet, jotka suurentavat siklosporiinin pitoisuutta

Kaikki CYP3A4:n ja/tai P-glykoproteiinin estäjät voivat suurentaa siklosporiinin pitoisuuksia. Esimerkkejä ovat: *Nikardipiini, metoklopramidi, oraaliset ehkäisyvalmisteet, metyyliiprednisoloni (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 % ,

Atsolit: 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 % ,

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 lääkevalmisteiden annosta on pienennettävä tai on harkittava vaihtoehtoisia hoitoa.

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

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 merkitsevästi 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. asetyylisalisyylihappo), annetaan yhdessä siklosporiinin kanssa, niiden hyötyosuuden suurentumista ei ole odotettavissa.

Seerumin kreatiiniipitoisuuden suurentumista todettiin tutkimuksissa, joissa *everolimuusia* tai *sirolimuusia* käytettiin yhdessä täysimääräisen siklosporiinimikroemulsioannoksen 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 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta rotilla ja kaneilla.

Kokemuksia Sandimmun Neoralin 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, Sandimmun Neoralia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei hoidosta äidille mahdollisesti koituva hyöty ole selvästi suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva haitta. Myös Sandimmun Neoralin sisältämä etanoli pitää ottaa huomioon raskaana olevien naisten kohdalla (ks. kohta 4.4).

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sandimmun Neoralin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tietoa.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Tärkeimpiä kliinisissä tutkimuksissa havaittuja siklosporiiniin 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 ylläpitoehdosta 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 infektioita 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 polyyypit)

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. Pahanlaatuisien 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 1) 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 arviointiin).

Taulukko 1: Kliinisissä tutkimuksissa todetut haittavaikutukset

Veri ja imukudos

Yleinen	Leukopenia
Melko harvinainen	Trombositopenia, anemia
Harvinainen	Hemolyttis-ureeminen oireyhtymä, mikroangiopaattinen hemolyttinen 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 papilledeema, 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).

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 Sandimmun Neoralin käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Akuuttina nefrotoksisuutena on raportoitu ionitasapainon häiriöitä, kuten hyperkalemiaa, hypomagneemiaa ja

hyperurikemiaa. Kroonisia morfologisia muutoksia olivat muun muassa pikkuvaltimoiden hyalinoosi, tubulaarinen atrofia ja interstitiaalinen fibroosi (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).

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-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www.sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-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 ennen aikaisesti 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 hematopoesia 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 Farmakokineetikka

Imeytyminen

Kun Sandimmun Neoralia annostellaan suun kautta, siklosporiinin huippupitoisuudet veressä saavutetaan 1-2 tunnin kuluessa. Siklosporiinin absoluuttinen peroraalinen hyötyosuus Sandimmun Neoralin annostelun jälkeen on 20–50 %. AUC laski noin 13 % ja C_{max} noin 33 %, kun Sandimmun Neoral annosteltiin hyvin rasvapitoisen aterian yhteydessä. Siklosporiinin annoksen ja altistuksen välinen suhde (AUC) on lineaarinen terapeuttisella annosalueella. Yksilöiden välinen ja yksilön sisäinen vaihtelu AUC- ja C_{max}-arvoissa on noin 10-20 %, Sandimmun Neoral oraaliuusi ja Sandimmun Neoral pehmeät kapselit ovat bioekvivalentteja.

Sandimmun Neoralia käytettäessä C_{max}-arvo on 59 % suurempi ja biologinen hyötyosuus keskimäärin 29 % suurempi Sandimmuniin verrattuna. Käytettävissä oleva tieto osoittaa, että vaihdettaessa Sandimmun pehmeistä kapseleista samassa suhteessa Sandimmun Neoral pehmeisiin kapseleihin (vaihto 1:1) minimipitoisuudet kokoveressä ovat verrannolliset ja pysyvät halutulla terapeuttisella alueella. Sandimmun Neoralin annostelu parantaa siklosporiinin altistuksen annosvasteen (AUC_B) lineaarisuutta. Sandimmun Neoralin imeytymisprofiili on tasaisempi ja aterioilla sekä päivärytmillä on siihen vähemmän vaikutusta Sandimmuniin verrattuna.

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 metaboliarit 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

Eliminaatio tapahtuu pääasiallisesti sapen kautta ja ainoastaan 6 % peroraalisesta annoksesta erittyy virtsaan ja vain 0,1 % erittyy virtsaan muuttumattomana kanta-aineena.

Siklosporiinin terminaalista puoliintumisajasta raportoidut tiedot vaihtelevat suuresti riippuen käytetystä menetelmästä ja kohderyhmästä. Terminaalinen puoliintumisaika vaihteli 6,3 tunnista (terveet vapaaehtoiset)

20,4 tuntiin (potilaat, joilla oli vaikea maksasairaus) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Eliminaation puoliintumisaika munuaissiirtopotilailla oli 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 siklosporiinialtistuksen 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 – valmisteen 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 käsitäneessä 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 hyötyosuusien erot ovat lapsipotilailla samankaltaiset kuin aikuisillakin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Siklosporiinilla ei ole ollut mutageenista tai teratogeenista vaikutusta tavanomaisissa koejärjestelyissä oraalisella 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 kehitysviivästymiä.

Kahdessa julkaistussa tutkimuksessa, jossa kanit altistuiivat siklosporiinille kohdussa (10 mg/kg/vrk s.c.), todettiin nefronien määrän pienenemistä, munuaisten hypertrofiaa, systeemistä hypertoniaa ja progressiivista munuaisten vajaatoimintaa 35 viikon ikään saakka. Tiineillä 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 naaraila. 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

All-rac-alfa-tokoferoli,
vedetön etanoli,
propyleeniglykoli,
maissiöljyn mono-di-triglyseridit,
makrogoliglyserolihydroksistearaatti / polyoksyli 40 hydrogenoitu risiiniöljy.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Sandimmun Neoral-oraaliliuos tulee säilyttää 15 - 30 °C asteen lämpötilassa, mieluiten enintään 1 kuukauden ajan alle 20 °C:ssa, koska sen sisältämät luonnosta peräisin olevat öljymäiset aineet jähmettyvät alhaisissa lämpötiloissa. Alle 20 °C:ssa valmiste saattaa hyytelöityä, mikä kuitenkin häviää lämpötilan noustessa korkeintaan 30 °C:een. Lääkkeessä saattaa vielä näkyä pienehköjä hiutaleita tai vähäisiä saostumia. Nämä ilmiöt eivät vaikuta tuotteen tehoon tai turvallisuuteen, ja pipetin ansiosta annostelu pysyy tarkkana. Sandimmun Neoral-oraaliliuos tulee käyttää 2 kuukauden kuluessa avaamisesta.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

50 ml:n ruskea lasipullo, jossa on alumiinikorkki ja kumitulppa. Pakkauksen mukana on myös annosteluvälineet.
Pakkauskoko on 50 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Sandimmun Neoral-oraaliliuoksen mukana on kaksi annosteluiskua. 1 ml:n ruiskua käytetään mittaamaan annoksia jotka ovat suuruudeltaan enintään 1 ml (kukin 0,05 ml annosteluväli vastaa 5 mg siklosporiinia). 4 ml:n ruiskua käytetään mittaamaan annoksia jotka ovat suuruudeltaan yli 1 ml:n aina 4 ml:aan asti (kukin 0,1 ml:n annosteluväli vastaa 10 mg siklosporiinia).

Sandimmun Neoral -oraaliliuoksen ensimmäinen käyttökerta

1. Nosta metallisen sinetöintisuojauskeskellä oleva korkki.



2. Poista sinetöintisuojaus kokonaan.



3. Poista musta tulppa ja heitä se pois.



4. Paina putkiosan valkoinen tulppa tiiviisti pullon suuhun.



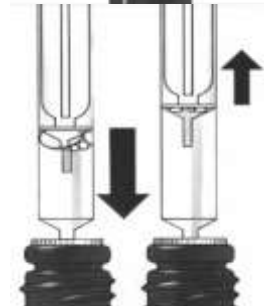
- 5. • Valitse ruisku määrätystä annoksesta riippuen: Jos annos on 1 ml tai vähemmän, käytä 1 ml:n ruiskua ja jos enemmän kuin 1 ml, käytä 4 ml:n ruiskua. Työnnä ruiskun suutin valkoiseen tulppaan.



6. Vedä ruiskuun tarvittava määrä liuosta (asetä männän alin rengasosa määrättyä volyymia vastaavaan kohtaan asteikolle).



7. Poista suuret kuplat painamalla mäntä alas ja vetämällä ylös muutamia kertoja ennen kuin poistat pullosta ruiskun, jossa on tarvittava annos. Muutamat pienet kuplat eivät haittaa eivätkä ne vaikuta annostarkkuuteen millään tavoin.



8. Paina lääke ulos ruiskusta lasiin, jossa on pieni määrä nestettä (ei greippimehua). Annosteluruisku ei saa joutua kosketuksiin nesteen kanssa. Lääke voidaan valmistaa juuri ennen nauttimista. Sekoita ja nauti koko liuos välittömästi. Annos on otettava välittömästi valmistamisen jälkeen.



9. Pyyhi ruisku käytön jälkeen vain ulkopuolelta kuivalla pyyhkeellä ja aseta ruisku takaisin koteloon. Jätä valkoinen tulppa ja putki paikalleen pulloon. Sulje pullo mukana olevalla kierrekorkilla.

Seuraavat käyttökerrat

Aloita kohdasta 5.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

11606

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

07.11.1994 / 22.8.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.7.2015

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