

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DROSPORİN 50 mg yumuşak jelatin kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Siklosporin 50.00 mg

Yardımcı maddeler:

Etanol anhidr 50.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Yumuşak jelatin kapsül

Renksiz-sarımsı yağ çözeltisi içeren gri yumuşak kapsüller.

DROSPORİN, etkin madde siklosporinin, farmakokinetik parametreler arasındaki değişkenlikleri azaltan ve siklosporin maruziyetinin daha tutarlı bir emilim profili ve eş zamanlı besin alımından daha az etkilenen şekilde doz lineerliğini sağlayan, mikroemülsiyon prensibine dayanan bir farmasötik formdur. Formülasyon, farmakokinetik ve klinik çalışmaların en düşük konsantrasyon ile siklosporine maruziyet arasındaki korelasyonun siklosporin oral olarak verildiğinde infüzyon için konsantre çözelti halinde verildiğinden daha güçlü olduğunu gösterdiği konsantre halde bir mikroemülsiyondur. Mikroemülsiyonun oluşumu su varlığında (herhangi bir içecek ya da mide sıvısında) meydana gelir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- **Transplantasyon endikasyonları**

Organ transplantasyonu

Böbrek, karaciğer, kalp, akciğer, kalp-akciğer birlikte veya pankreasın allojenik transplantasyonlarında graft reddinin önlenmesinde.

Önceden diğer immünosupresif ilaçlarla tedavi görmüş hastalardaki organ reddinin tedavisinde.

- **Kemik iliği transplantasyonu**

Kemik iliği transplantasyonundan sonra graft reddinin önlenmesinde. Graft-versus-host hastalığı (GVHD)'nın önlenmesinde veya tedavisinde.

- **Otoimmün hastalıklar**

Endojen üveit

Konvansiyonel tedavinin başarısız olduğu veya istenmeyen yan etkilere yol açtığı, non-enfeksiyöz orjinli, aktif görme fonksiyonunu tehdit edici intermediyat veya posterior üveit. Retinayı da kapsayan, tekrarlayıcı inflamatuvar ataklı Behçet üveiti.

Nefrotik sendrom

Erişkinlerde ve çocuklarda; minimal değişiklik nefropatisi, fokal ve segmental glomerüloskleroz veya membranöz glomerülofrit gibi glomerüler hastalıklara bağlı steroid bağımlı ve steroide dirençli nefrotik sendrom olguları.

DROSPORİN, remisyonları sağlamak ve sürdürmek için kullanılabilir. Steroide bağlı olarak sağlanmış remisyonların idamesinde steroidlerin kesilmesine olanak sağlamak için de kullanılabilir.

Romatoid artrit

Klasik hastalık modifiye edici ilaçların (metotreksat dahil) etkisiz olduğu şiddetli, aktif romatoid artrit tedavisinde endikedir.

Psoriasis

DROSPORİN, konvansiyonel tedavinin yetersiz kaldığı veya uygun olmadığı şiddetli psoriasis hastalarında endikedir.

Atopik dermatit

DROSPORİN, sistemik tedavi gerektiren şiddetli atopik dermatitli hastaların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

DROSPORİN'in günlük dozları mutlaka iki doza bölünerek verilmelidir.

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:**• Transplantasyon****Organ transplantasyonu**

DROSPORİN başlangıçta operasyondan önceki 12 saat içinde 10-15 mg/kg dozunda ikiye bölünerek verilmelidir. Bu doza post-operatif dönemde 1-2 hafta boyunca devam edilir. Daha sonra doz kan düzeylerine göre tedricen azaltılarak, ikiye bölünerek verilen 2-6 mg/kg/gün'lük idame dozuna ulaşılır.

DROSPORİN diğer immünosupresanlarla birlikte verildiğinde (ör. kortikosteroidlerle birlikte veya üçlü ya da dördü ilaç tedavisi içinde yer aldığı), daha düşük dozlar (ör: başlangıç tedavisi ikiye bölünerek verilen 3-6 mg/kg) verilebilir.

Eğer infüzyon konsantratu kullanılıyorsa önerilen doz yaklaşık olarak uygun DROSPORİN dozunun üçte biridir ve hastaların mümkün olduğunca çabuk oral tedaviye geçirilmeleri önerilir.

Kemik iliği transplantasyonu

Başlangıç dozu, transplantasyondan önceki gün verilmelidir. Bu amaçla çoğu vakada i.v. infüzyon tercih edilir ve önerilen doz günde 3-5 mg/kg'dır. Bu doza, erken posttransplantasyon dönemi esnasında günlük dozu ikiye bölünerek verilen 12.5 mg/kg olan DROSPORİN idame tedavisine geçmeden önce, iki hafta kadar devam edilir. İdame tedavisi dozun transplantasyondan sonraki bir yıl içinde tedricen sıfıra doğru azalmasından önce, en az 3 ay (tercihen 6 ay) devam etmelidir. Başlangıçta DROSPORİN kullanılacaksa önerilen doz, transplantasyondan bir önceki gün başlamak üzere ikiye bölünerek verilen 12.5-15 mg/kg/gün'dür.

Absorbsiyonu azaltabilen gastrointestinal bozukluklarda DROSPORİN'in daha yüksek dozları ya da i.v. tedavinin kullanımı gerekli olabilir.

Bazı hastalarda oral uygulanan siklosporinin kesilmesinden sonra Graft-versus-host hastalığı (GVHD) meydana gelir ancak, bu genellikle tedavinin tekrarına oldukça iyi cevap verir. Hafif seyreden, kronik GVHD'nin tedavisinde düşük DROSPORİN dozları kullanılmalıdır.

- **Otoimmün hastalıklar**

Endojen üveit

Remisyonu sağlamak için, aktif uveal enflamasyon iyileşinceye ve görme keskinliğinde düzelme oluşuncaya kadar, başlangıç dozu olarak, ikiye bölünerek günde 5 mg/kg önerilir. Dirençli vakalarda sınırlı bir süre için doz günlük 7 mg/kg'a yükseltilebilir.

DROSPORİN ile yeterli kontrol sağlanamazsa, başlangıç remisyonuna ulaşmak veya enflamatuvar oküler ataklara karşı koymak için, günlük 0.2-0.6 mg/kg prednizon veya eşdeğeri kadar sistemik kortikosteroid tedaviye eklenebilir.

İdame tedavisi için, doz, yavaş bir şekilde etkili olan en düşük seviyelere kadar indirilmeli, remisyon fazlarında günlük 5 mg/kg'ı geçmemelidir.

Nefrotik sendrom

Remisyonun sağlanması için, proteinüri dışında renal fonksiyonların normal olması koşuluyla, önerilen doz ikiye bölünerek yetişkinler için 5 mg/kg/gün, çocuklar için 6 mg/kg/gün'dür. Yetersiz renal fonksiyonu hastalarda başlangıç dozu 2.5 mg/kg/gün'ü aşmamalıdır.

Özellikle steroide dirençli hastalarda tek başına kullanılan DROSPORİN ile yeterli sonuç alınamazsa, DROSPORİN'in düşük dozlarda kortikosteroidlerle kombinasyonu tavsiye edilir.

3 aylık tedaviden sonra bir gelişme sağlanamazsa, DROSPORİN tedavisi kesilmelidir.

Dozların, her hastadaki etkililiğe (proteinüri) ve güvenliğe (öncelikle serum kreatinin) göre ayarlanması gerekir, ancak yetişkinlerde 5 mg/kg/gün, çocuklarda 6 mg/kg/gün'lük dozlar aşılmamalıdır.

İdame tedavisi için, doz, etkili en düşük seviyeye kadar tedricen azaltılmalıdır.

Romatoid artrit

Tedavinin ilk 6 haftasında önerilen doz 3 mg/kg/gün'dür ve oral olarak ikiye bölünerek verilir. Tedavide bir yeterlilik sağlanamazsa tolerabilitenin imkan tanıdığı ölçüde (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) tedricen artırılır, ancak 5 mg/kg'ı geçmemelidir. Tam bir etkililiğin sağlanabilmesi için DROSPORİN tedavisine 12 haftaya kadar devam edilmelidir.

İdame tedavisi için doz tolerabilite durumuna göre her hasta için ayrı olarak düzenlenmelidir.

DROSPORİN düşük dozda uygulanan kortikosteroidler ve/veya non-steroid antiinflamatuvar ajanlarla kombine edilebilir. Ayrıca DROSPORİN metotreksatın tek başına yeterli cevap vermeyeceği hastalarda metotreksat ile birlikte kombine olarak kullanılabilir. DROSPORİN dozu günde iki doza bölünmüş olarak başlangıçta 2.5 mg/kg ile hematolojik parametrelerin ve özellikle serum kreatinin klerensinin normal düzeyde kalabildiği doza kadar artırılabilir.

Psoriasis

Bu durumun değişkenliği nedeniyle, tedavi bireye göre ayarlanmalıdır. Remisyonu sağlamak için tavsiye edilen başlangıç dozu, ikiye bölünmüş olarak verilen oral 2.5 mg/kg/gün'lük dozdur. Eğer bir ay sonra bir gelişme görülmezse günlük doz tedricen yükseltilebilir ancak 5 mg/kg'ı geçmemelidir. 6 hafta içinde 5 mg/kg/gün'lük dozla, psoriatik lezyonlara yeterli yanıtın alınmadığı veya etkili dozun emniyet verileriyle uygunsuzluğu durumunda tedavi kesilmelidir.

Durumları hızlı iyileşme gerektiren hastalarda 5 mg/kg'lık başlangıç dozu önerilir. İyileşme sağlanınca, DROSPORİN kesilebilir ve bunu izleyen relaps daha önceki etkin DROSPORİN dozunun yeniden uygulanmasıyla tedavi edilebilir. Bazı hastalarda devamlı olarak idame tedavisi gerekebilir.

İdame tedavisi için dozlar her hastada minimum etkin doz düzeyinde ayarlanmalı ve 5 mg/kg/gün dozunu geçmemelidir.

Atopik dermatit

Bu durumun değişkenliği nedeniyle tedavi bireye göre ayarlanmalıdır. Önerilen doz ikiye bölünmüş olarak oral 2.5-5 mg/kg/gün'dür. Eğer 2.5-5 mg/kg/gün başlangıç dozu iki hafta içinde yeterli cevap oluşturamazsa, günlük doz maksimum 5 mg/kg'a kadar artırılabilir. Ciddi olgularda, hastalığın hızlı ve yeterli bir biçimde kontrol altına alınabilmesi için 5 mg/kg/gün başlangıç dozu gerekebilir. Yeterli yanıt alındığında, doz dereceli olarak azaltılmalı ve mümkünse DROSPORİN tedavisi sona erdirilmelidir. Sonuç olarak izleyen relaps durumunda DROSPORİN tedavisi tekrarlanmalıdır.

DROSPORİN'in atopik dermatitte uzun süreli kullanımı ile ilgili deneyim henüz sınırlı olup, tedavi evresinin 8 haftayı aşmaması önerilir.

Uygulama Şekli:

DROSPORİN oral yolla kullanım içindir. DROSPORİN bütün olarak suyla yutulmalı, çiğnenmemeli, bölünmemeli ve ezilmemelidir.

DROSPORİN'in günlük alınması gereken miktar mutlaka iki doza bölünerek verilmelidir.

Kapsüller bütün olarak yutulmalıdır.

Oral siklosporin formülasyonları arasında geçiş:

Bir oral siklosporin formülasyonundan diğer bir oral siklosporin formülasyonuna geçiş doktor kontrolünde dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Yeni formülasyona geçildiğinde, geçişten önceki düzeylere ulaşıldığına emin olmak için kandaki siklosporin düzeyleri mutlaka takip edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Siklosporin tedavisinin ilk birkaç haftasında sık görülen ve ciddi bir komplikasyon olan, serum kreatinin ve üre miktarında yükselme meydana gelebilir. Bu fonksiyonel değişiklikler, genelde doz azalmasına cevap verecek şekilde, doza bağlı ve geri dönüşlüdür. Uzun süreli tedavide, bazı hastaların böbreklerinde yapısal değişiklikler (ör. interstisiyel fibrozis) gelişebilir, bunlar renal transplantasyonlu hastalardaki kronik rejeksiyona bağlı değişikliklerden ayrılmalıdır. Siklosporin, serumda bilirubin ve bazen karaciğer enzimlerinin geri dönüşlü ve doza bağlı olarak artmasına da neden olabilir. Renal ve hepatik fonksiyonların değerlendirilmesi için uygun parametrelerin yakın takibi gereklidir. Anormal değerler, doz azaltımını gerektirebilir.

Pediyatrik popülasyon:

Siklosporinin çocuklarda kullanımıyla ilgili deneyimler henüz sınırlıdır. Ancak standart oral uygulanan siklosporin dozu verilen 1 yaşın üzerindeki çocuklarda olağan dışı problemler gözlenmemiştir. Bazı çalışmalarda çocukların oral siklosporinin erişkinlere kg başına verilen dozlarından daha yüksek dozlara gereksinim gösterdikleri ve bu dozları daha iyi tolere ettikleri bulunmuştur.

Geriatrik popülasyon:

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

Siklosporinle yapılan romatoid artrit çalışmaları incelendiğinde çalışmalara katılan hastaların %17.5'inin az 65 yaş ve üzeri olduğu saptanmıştır. Tedavi sırasında sistolik hipertansiyon gelişme ve serum kreatinin düzeylerinin 3-4 aylık tedavi sonrası başlangıç değerinin en az %50'si kadar yükselme olasılığının, bu yaslardaki hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür.

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

4.3. Kontrendikasyonlar

DROSPORİN, siklosporine ya da yardımcı maddelerden herhangi birbirine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve nlemleri

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

Diğer immnosupresanlarda olduğu gibi siklosporin lenfoma ve diğer malign olayların özellikle ciltte gelişme riskini artırır. Artan risk spesifik ilaçlardan ziyade immnosupresyonun derecesi ve süresine bağlı olarak ortaya çıkar. Bu nedenle, lenfoproliferatif bozukluklar ve solid organ tümörleriyle birlikte bazılarında ölüm olayları da bildirilen multipl immünosupresan içeren tedavi şekli dikkatle uygulanmalıdır.

Deri malignitesi açısından potansiyel risk dikkate alınarak DROSPORİN alan hastalar aşırı ultraviyole ışığına maruz kalmamaları konusunda uyarılmalıdır.

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

Yaşlı hastalarda, böbrek fonksiyonları özel bir dikkatle takip edilmelidir.

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

Kan, plazma veya serumdaki sikloşporin konsantrasyonunun, hastanın klinik durumuna katkıda bulunan birçok faktörden sadece biri olduğu hatırlanmalıdır. Bu yüzden sonuçlar, sadece diğer klinik ve laboratuvar parametrelerinin çerçevesinde pozolojiye yol gösterici olarak değerlendirilmelidir.

DROSPORİN tedavisi esnasında düzenli kan basıncı kontrolleri gereklidir; eğer hipertansiyon gelişirse uygun antihipertansif tedaviye başlanmalıdır.

Oral uygulanan sikloşporinin nadiren kan lipid değerlerinde geri dönüşümlü artışa yol açtığı bildirildiğinden, tedavi öncesi ve tedavinin ilk ayı içerisinde lipid düzeylerinin takibi önerilir. Lipid değerlerinde artışa rastlanıldığında diyetle yağ alımının kısıtlanması ve uygun görüldüğü takdirde, doz indirimi göz önüne alınmalıdır.

Siklosporin özellikle renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda hiperpotasemi riskini artırır. Siklosporinin potasyum tutucu diüretiklerle, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ile birlikte kullanımında ve potasyum içeren ilaçlarla ve potasyumca zengin diyet uygulanan hastalarda dikkatli olmak gerekmektedir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Bu gibi durumlarda potasyum düzeylerinin kontrol edilmesi tavsiye edilir.

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

Hiperürisemili hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

Siklosporin tedavisi sırasında yapılan aşular; beklenenden daha az etkili olabilir; canlı zayıflatılmış asılardan kaçınılmalıdır.

Lerkanidipin siklosporin ile birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Otoimmün hastalıklar endikasyonda ilave uyarılar:

Renal fonksiyon yetmezliği olan hastalarda (belli derecede renal yetmezliği olan nefrotik sendromu olan hastalar hariç) kontrol edilemeyen hipertansiyon, kontrol edilemeyen enfeksiyonlar veya herhangi bir türde malignite durumunda siklosporin uygulanmamalıdır.

Endojen uveitte ilave uyarılar:

DROSPORİN, renal fonksiyonu bozabildiğinden renal fonksiyonların sık olarak takibi ve birden fazla ölçümde serum kreatinini başlangıç değerinin % 30'unun üzerine çıktığında DROSPORİN dozunun % 25-50 oranında azaltılması gereklidir. Bu öneriler, ölçümleri normal sınırlarda seyreden hastalar için de geçerlidir.

Endojen üveiti bulunan çocuklarda siklosporin kullanımıyla ilgili deneyim sınırlıdır.

Nefrotik sendromda ilave uyarılar:

DROSPORİN renal fonksiyonu bozabildiğinden, renal fonksiyonun sıklıkla takibi ve birden fazla ölçümde serum kreatinin başlangıç değerinin % 30 üzerine çıktığında DROSPORİN

dozunun % 25-50 oranında azaltılması gereklidir. Anormal bazal renal fonksiyonu olan hastalar, başlangıçta 2.5 mg/kg günlük dozla tedavi edilmeli ve çok dikkatli kontrol edilmelidir.

Bazı hastalarda renal fonksiyondaki değişikliklerin nefrotik sendromun kendisine bağlı olması yüzünden, DROSPORİN kaynaklı renal bozukluğun saptanması güç olabilir. Bu, bazı nadir vakalarda serum kreatininde yükselme olmadan, DROSPORİN kaynaklı yapısal böbrek değişikliklerinin görülmesini izah eder. DROSPORİN tedavisinin bir yıldan daha fazla uygulandığı steroid-bağımlı minimal değişiklik nefropatisi olan hastalarda renal biyopsi yapılması düşünülmelidir.

İmmünosupresanlarla tedavi edilen (siklosporin dahil) nefrotik sendromlu hastalarda nadiren malignitelerin (Hodgkin lenfoması dahil) meydana geldiği bildirilmiştir.

Romatoid artritte ilave uyarılar:

DROSPORİN renal fonksiyonu bozabildiğinden, tedavi öncesinde bazal serum kreatinin düzeylerini tespit etmek amacıyla en az 2 ölçüm yapılmalıdır. Ayrıca tedavinin ilk 3 ayında 2 haftalık aralarla serum kreatinin ölçümlerine devam edilmelidir ve bundan sonra ayda bir ölçülmelidir. 6 aylık tedaviden sonra, serum kreatinin hastalığın stabilitesine, aynı zamanda verilmekte olan ilaçlara ve eşlik eden hastalıklara bağlı olarak her 4-8 haftada bir ölçülmesi gereklidir. DROSPORİN dozu artırıldığında veya non-steroid antiinflatuvar bir ilaçla birlikte tedaviye başlandığında ya da bu ilaçta doz artırımına gidildiğinde daha sık ölçüm yapılmalıdır.

Ölçülen serum kreatinin değerleri, birden fazla ölçümde başlangıç değerinin % 30 üzerinde ölçülürse DROSPORİN dozu azaltılmalıdır. Serum kreatinin değeri %50'den daha fazla artmış olarak ölçülürse % 50 oranında doz azaltımına gidilmelidir. Bu öneriler normal değerlerdeki hastalar için de geçerlidir. Doz azaltılması, bir ay içinde düzeylerin düşmesini sağlayamazsa, DROSPORİN tedavisi kesilmelidir.

DROSPORİN tedavisi esnasında gelişen hipertansiyon uygun antihipertansiflerle kontrol altına alnamazsa DROSPORİN'in kesilmesi gerekebilir.

Diğer uzun süreli immünosupressif tedavilerde (siklosporin dahil) olduğu gibi lenfoproliferatif hastalıklar riskinin artışı dikkate alınmalıdır. Eğer DROSPORİN metotreksatla kombine olarak kullanılırsa, özel dikkat sarf edilmelidir.

Psoriasis'de ilave uyarılar;

DROSPORİN renal fonksiyonu bozabildiğinden tedavi öncesinde bazal serum kreatinin düzeylerini tespit etmek amacıyla en az 2 ölçüm yapılmalıdır. Ayrıca tedavinin ilk üç ayında 2 haftalık aralarla serum kreatinin ölçümlerine devam edilmelidir.

Daha sonraları eğer kreatinin sabit kalırsa ölçümler ayda bir yapılmalıdır. Serum kreatinini artarsa ve birden fazla ölçümde bazal düzeyin %30'unun üstüne çıkarsa DROSPORİN dozunun %25-50 azaltılması gereklidir. Bu öneriler, ölçümleri normal düzeylerde seyreden hastalar için de geçerlidir.

Doz azaltılması, bir ay içinde düzeylerin düşmesini sağlayamazsa, DROSPORİN tedavisi kesilmelidir.

DROSPORİN tedavisi sırasında, uygun tedavi ile kontrol edilemeyen hipertansiyon geliştiğinde de, DROSPORİN 'in kesilmesi tavsiye edilir.

Yaşlı hastalar, ancak hastanın günlük aktivitelerini engelleyecek boyutta psoriasis varlığında tedavi edilmeli ve renal fonksiyonları özel bir dikkatle takip edilmelidir.

Psoriazisi bulunan çocuklarda DROSPORİN kullanımıyla ilgili deneyim sınırlıdır.

Konvansiyonel immünosupressif tedavidekiler gibi, siklosporin tedavisi altında olan psoriatik hastalarda da malignite gelişimi (özellikle ciltte) bildirilmiştir. Psoriasis için tipik olmayan fakat malign veya premalign olduğundan şüphelenilen deri lezyonlarında oral uygulanan siklosporin tedavisine başlamadan önce biyopsi yapılmalıdır. Malign veya premalign cilt değişikliği olan hastalarda siklosporin uygulaması ancak bu lezyonların uygun tedavisinden sonra etkili tedavi için başka bir seçenek kalmadığı takdirde uygulanmalıdır.

Oral olarak siklosporin ile tedavi edilen birkaç psöriatik hastada lenfoproliferatif bozukluklar meydana gelmiştir. Bunlar, ilacın kesilmesiyle ortadan kalkmıştır

Atopik dermatitte ilave uyarılar:

DROSPORİN renal fonksiyonu bozabildiğinden, tedavi öncesinde bazal serum kreatinin düzeylerini tespit etmek amacıyla en az iki ölçüm yapılmalı ve serum kreatinini tedavinin ilk üç ayı süresince 2 haftalık aralarla izlenmelidir. Daha sonraları eğer serum kreatinini sabit kalırsa ölçümler ayda bir yapılmalıdır. Eğer serum kreatinini yükselir ve birden fazla ölçümde bazal değerlerin %30'undan daha fazla artış gösterirse DROSPORİN dozu % 25-50 oranında azaltılmalıdır. Bu öneriler, ölçümleri normal laboratuvar düzeylerinde seyreden

hastalar için de geçerlidir. Doz indirimi bir ay içinde düzeylerin düşmesini sağlayamazsa DROSPORİN tedavisi kesilmelidir.

DROSPORİN tedavisi sırasında, uygun tedavi ile kontrol edilemeyen hipertansiyon geliştiğinde de, DROSPORİN'in kesilmesi tavsiye edilir.

DROSPORİN ile atopik dermatitli çocuklardaki deneyimler henüz sınırlıdır.

Yaşlı hastalar, ancak hastanın günlük aktivitelerini engelleyecek boyutta atopik dermatit varlığında tedavi edilmeli ve renal fonksiyon özel bir dikkatle takip edilmelidir.

Benign lenfadenopati sıklıkla atopik dermatitin alevlenmesi ile birlikte ve hastalığındaki genel iyileşmeyi takiben kendiliğinden düzelir. Siklosporin tedavisi ile ortaya çıkan lenfadenopati düzenli olarak takip edilmelidir. Hastalığın iyileşmesine rağmen devam eden adenopati durumunda lenfoma yokluğundan emin olmak amacıyla biyopsi yapılmalıdır.

DROSPORİN ile tedaviye başlamadan önce aktif herpes simplex enfeksiyonları tedavi edilmelidir. Ancak, tedavi sırasında gelişen bir enfeksiyon ciddi olmadığı sürece ilacın bırakılmasını gerektirmez.

Staphylococcus aureus'a bağlı deri enfeksiyonları, DROSPORİN tedavisi için mutlak bir kontrendikasyon oluşturmamakla beraber, uygun antibakteriyel ilaçlarla tedavi edilmelidir. Siklosporinin kan konsantrasyonlarını artırdığı bilinen (bkz., Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri bölümü) eritromisin kullanımından kaçınılmalıdır veya eğer başka seçenek yoksa, siklosporinin kan düzeylerinin, renal fonksiyonların ve siklosporine bağlı yan etkilerin yakından izlenmesi önerilir.

DROSPORİN almakta olan hastalar aynı zamanda ultraviyole B radyasyonu veya PUVA fotokemoterapisi almamalıdır.

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

Bu tıbbi ürün gliserol ve propilen glikol içermektedir. Dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Gıda Etkileşimleri:

Greyfurt suyuyla birlikte kullanımının siklosporinin biyoyararlanımını artırdığı bildirilmiştir.

İlaç Etkileşimleri:

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

Birçok bileşenin siklosporin metabolizmasında özellikle CYP3A4 enziminin inhibisyonu veya indüksiyonunu sağlayarak plazma veya tam kan siklosporin düzeylerini artırdığı veya azalttığı bilinmektedir. Siklosporin, aynı zamanda, CYP3A4 enziminin ve birçok ilacın dışa yönelik taşıyıcısı olan P-glikoprotein inhibitörüdür ve birlikte uygulanan ve bu enzimin ve/veya taşıyıcının substratları olan ilaçların plazma düzeylerini artırabilir.

Siklosporin düzeylerini azaltan ilaçlar:

Barbitüratlar, karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin; nafsillin, sulfadimidin i.v; rifampisin; oktreotid; probukol; orlistat, *hypericum perforatum* (St. John's wort); tiklodipin, sülfonpirazon, terbinafin, bosentan.

Siklosporin düzeylerini artıran ilaçlar:

Makrolid antibiyotikleri (başlıca eritromisin, azitromisin ve klaritromisin); ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol; diltiazem, nikardipin, verapamil; metoklopramid; oral kontraseptifler; danazol; metilprednizolon (yüksek doz); allopurinol; amiodaron; kolik asid ve türevleri; proteaz inhibitörleri, imatinib, kolşisin, nefazodon.

Diğer ilgili ilaç etkileşimleri:

Nefrotoksik sinerji gösteren aminoglikozitler (gentamisin, tobramisin dahil), amfoterisin B, siprofloksasin, vankomisin, trimetoprim (+ sulfametoksazol); non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (diklofenak, naproksen, sulindak dahil) ve melfalan, histamin H₂ reseptör

antagonistleri (örn. simetidin, ranitidin), metotreksat siklosporinle birlikte kullanırken dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Nefrotoksisite potansiyelindeki artış nedeniyle siklosporinin, takrolimusla birlikte kullanılmasından sakınmak gerekir.

Siklosporinle nifedipinin birlikte kullanımı ile tek başına siklosporin kullanımıyla gözlenenenden daha fazla oranda jiniyal hiperplazide artış meydana gelmiştir.

Siklosporin ve lerkanidipinin birlikte kullanılmasından sonra, lerkanidipinin EAA değeri üç kat artarken, siklosporinin EAA değeri %21 oranında artmıştır. Bu nedenle, siklosporin ve lerkanidipin birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

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

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

Siklosporinin lovastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin ve ender olarak da fluvastatin ile birlikte kullanılması durumunda kas ağrısı ve dermansızlık, miyozit ve rabdomiyoliz gibi miyotoksik etkilerin görüldüğü, literatürde yayınlanmış ve pazara verilme sonrası bazı hastalarda bildirilmiştir. Bu statinler siklosporinle birlikte kullanılacaksa, söz konusu

statinlerin dozajı, prospektüs önerileri uyarınca azaltılmalıdır. Miyopati belirtileri ve semptomları veren hastalarda veya rabdomiyoliz nedeniyle, böbrek yetmezliği dahil şiddetli böbrek hasarına zemin hazırlayan risk faktörleri mevcut olanlarda statin tedavisinin geçici olarak durdurulması veya statin tedavisinden vazgeçilmesi gerekebilir.

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

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

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

Tavsiyeler:

Eğer siklosporinle etkileşmeye gireceği bilinen ilaçların birlikte kullanımı engellenemezse aşağıdaki tavsiyelere uyulmalıdır:

Nefrotoksik sinerji gösterebilecek ilaçlarla birlikte kullanımında:

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

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

Siklosporinin biyoyararlanımını artırdığı veya azalttığı bilinen ilaçlar:

Transplant hastalarında siklosporin düzeyleri sık sık ölçülmeli ve eğer gerekliyse birlikte kullanılacak olan ilacın başlanmasında veya sona erdirilmesi sırasında siklosporin doz

ayarlaması yapılmalıdır. Transplantasyon yapılmayan otoimmün hastalarda siklosporin kan düzeyinin izlenmesinin önemi bu hastalarda kan düzeyi ve klinik etkiler arasındaki ilişki yeterli olarak kanıtlanmadığından şüphelidir. Siklosporin düzeylerini artırdığı bilinen ilaçların birlikte uygulanması durumunda sık sık renal fonksiyonların değerlendirilmesi ve siklosporinle ilgili yan etkilerin dikkatli bir şekilde monitorizasyonu kan düzeyi ölçümlerine göre daha yararlı olabilir.

Siklosporin kullanan hastalarda yan etki olarak jinjival hiperplazi gelişirse nifedipinle birlikte kullanımından kaçınmak gerekir.

Yüksek ilk-geçiş metabolizmasına sahip (ör:diklofenak) non-steroid antiinflamatuar ilaçlar, siklosporin kullanan hastalarda daha düşük dozda uygulanmalıdır.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Siklosporinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Transplantasyon sonrasında siklosporin ve siklosporin içeren rejimler dahil olmak üzere immünosupresif tedavi uygulanan gebe kadınlar prematüre doğum (<37 hafta) riski altındadır.

Siklosporine in utero maruz kalan yaklaşık 7 yaşa kadar olan çocuklarda yapılan sınırlı sayıda çalışmalar bulunmaktadır. Bu çocuklarda renal fonksiyon ve kan basıncı normal bulunmuştur.

Ancak gebe kadınlarda kullanımla ilgili yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar bulunmadığından, DROSPORİN annede beklenen yararın, fetüste beklenen risklerden fazla olduğu durumlar dışında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Siklosporin anne sütüne geçer. DROSPORİN'in terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır. DROSPORİN ile tedavi sırasında emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Dişi ve erkek sıçanlarda yapılan çalışmalarda doğurganlığın azaldığı gösterilmemiştir (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DROSPORİN'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisine ait bilgi bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

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

Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar

Siklosporin ve siklosporin içeren rejimler dahil olmak üzere immünosupresif tedavi uygulanan hastalarda enfeksiyon (viral, bakteriyel, fungal, parazitik) riski artmıştır (bkz.

Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Hem yaygın hem de lokalize enfeksiyonlar oluşabilir. Aynı zamanda, daha önceden var olan enfeksiyonlar da şiddetlenebilir ve Polyomavirüs enfeksiyonlarının reaktivasyonu Polyomavirüs ile ilişkili nefropatiye (PVAN) ya da JC virüsü ile ilişkili progresif multifokal lökoensefalopatiye (PML) neden olabilir. Ciddi ve/veya ölümlerle sonuçlanan vakalar bildirilmiştir.

Benign, malign ve hangi gruba girdiği belirlenmemiş neoplazmalar (kistler ve polipler dahil)

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

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

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anemi, trombositopeni.

Seyrek: Mikro-anjiyopatik hemolitik anemi, hemolitik üremik sendrom.

Endokrin hastalıklar

Seyrek: Menstrüel rahatsızlıklar, jinekomasti.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hiperlipidemi.

Yaygın: Anoreksi, hiperürisemi, hiperkalemi ve hipomagnezemi.

Seyrek: Hiperglisemi.

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Tremor, baş ağrısı

Yaygın: Parestezi

Yaygın olmayan: Konvülsiyonlar, konfüzyon, dezoryantasyon, dış uyarıya cevap vermede azalma, ajitasyon, uykusuzluk, vizüel rahatsızlıklar, kortikal körlük, koma, parezi, serebellar ataksi gibi ensefalopati belirtileri

Seyrek: Motor polinöropati

Çok seyrek: Benign intrakraniyal hipertansiyona sekonder olası görme bozukluğuyla birlikte papilla ödemi de içeren optik disk ödemi.

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hipertansiyon.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare, gingival hiperplazi.

Seyrek: Pankreatit.

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Hepatik disfonksiyon.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Hipertrikoz.

Yaygın olmayan: Alerjik döküntü.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas krampları, miyalji.

Seyrek: Kas zayıflığı ve miyopati.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk.

Yaygın olmayan: Ödem, kiloda artış.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

Semptomlar:

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

Tedavi:

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER:

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmünosupresif ajanlar, kalsinörin inhibitörleri

ATC Kodu: L04AD01

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

Çeşitli çalışmalar siklosporinin allograft immünite, geç kutanöz aşırı duyarlılık, deneysel allerjik ansefalomyelit, Freund adjuvan artriti, graft-versus-host hastalığı (GVHD) gibi hücre-aracılı reaksiyonların gelişmesini ve T-hücrelerine bağımlı antikör oluşumunu inhibe ettiğini göstermektedir. Aynı zamanda hücre düzeyinde interleukin-2 (T-hücreyi büyüme faktörü, TCGF) de dahil olmak üzere, lenfokin üretimini ve serbestlenmesini inhibe etmektedir. Siklosporinin hücre siklusunun G₀ ya da G₁ fazlarında istirahat halindeki

lenfositleri bloke ettiği görülür ve aktif T hücrelerinin antijen uyarımlı lenfokin salınımını inhibe eder.

Eldeki tüm veriler, siklosporinin spesifik olarak ve reversibl bir biçimde lenfositler üzerinde etkin olduğunu göstermektedir. Sitostatik ajanların aksine, siklosporin hemotopoiezisi deprese etmemekte ve fagosit hücrelerin işlevleri üzerinde de etkisi bulunmamaktadır. Siklosporin tedavisindeki hastalar, diğer immünosupressif tedaviler altındaki hastalara kıyasla enfeksiyonlara karşı daha az duyarlıdırlar.

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler:

Emilim:

DROSPORİN alındıktan sonra, oral uygulanan siklosporine göre siklosporinin gün boyunca ölçülen kan düzeyleri (EAA_B) uygulanan doz ile daha fazla paralellik, daha kararlı bir absorpsiyon profili, yiyeceklerden ve diurnal ritimden daha az etkilenme gösterir. Bu özelliklerin birleşmesi sonucunda siklosporinin farmakokinetiğinde aynı hastada gözlenen değişkenlikler azalır ve çukur düzey (tedavi sırasında hasta ilacını almadan hemen önce ölçülen kan düzeyi) ile EAA_B (kan düzeyi-zaman eğrisinin altında kalan alan) arasında daha iyi bir korelasyon sağlanır. Eklenen bu üstünlükler sonucunda, DROSPORİN uygulama zamanlarının ayarlanmasında yemek saatlerini dikkate almak gerekmez. Ayrıca, DROSPORİN gün boyunca ve idame tedavisi sırasındaki günler arasında daha kararlı kan düzeyleri sağlar.

Oral uygulanan siklosporinden oral siklosporine bire bir geçişte çukur kan düzeylerinin benzer olduğu ve böylece istenen terapötik çukur düzeyi sınırları içinde kalındığı gösterilmiştir. Diğer oral formları ile karşılaştırıldığında, DROSPORİN daha çabuk emilir

(1-6 saat arasında pik kan konsantrasyonu elde edilir) (ortalama t_{max} 1 saat daha kısadır ve ortalama C_{max} %59 artar) ve ortalama olarak %29 daha yüksek bir biyoyararlanım gösterir.

Dağılım:

Siklosporin kan hacmi dışında yaygın bir şekilde dağılıma gösterir. Kanda; plazmada %33-47, lenfositlerde % 4-9, granülositlerde %5-12 ve eritrositlerde %41-58 oranlarında bulunur. Plazmada yaklaşık %90'ı proteinlere ve daha çok lipoproteinlere bağlı olarak bulunur.

Biyotransformasyon:

Siklosporin, büyük oranda 15 kadar metabolitine dönüşür. Tek bir major metabolik yolu yoktur. Metabolizma karaciğerde sitokrom P450'ye bağımlı mono-oksijenaz sistemde gerçekleşir ve ana metabolizma yolu molekülün değişik pozisyonlarında mono ve dihidroksilasyon ve N-demetilasyona uğrar. Sitokrom P450'ye bağımlı enzim sistemini inhibe veya indüksiyona uğratacağı bilinen bileşiklerin siklosporin düzeylerini artıracığı veya azaltacağı bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.5). Bugüne kadar tanımlanan metabolitlerin ana bileşiğin bozulmamış peptid yapıları olduğu ve bazısının zayıf immünosupresif aktiviteye sahip olduğu (değişmemiş bileşiğin onda biri kadar) bulunmuştur.

Eliminasyon:

Eliminasyonu esas olarak safra yolu ile olup, oral dozun yalnız %6'sı idrarla atılmakta ve bunun da ancak %0.1'i değişmemiş halde itrah olmaktadır.

Siklosporinin terminal safhadaki yarılanma ömrü uygulanan miktar tayini yöntemine ve ölçüm yapılan gruba göre yüksek değişkenlik gösterir. Terminal yarılanma ömrü 6.3 saatten (sağlıklı gönüllülerde) 20.4 saate (ağır karaciğer hastalarında) kadar değişir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

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

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

Bu bulgular diğer türlerde kanıtlanmamıştır ve insanlarla ilişkisi bilinmemektedir.

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

Dişi ve erkek sıçanlarda yapılan çalışmalarda doğurganlığın azaldığı gösterilmemiştir.

Farelerde ve Çin hemstirlerinde yapılan Ames testi, v79-hgprt testi, mikronükleus testi, Çin hemstirleri kemik iliğinde yapılan kromozom sapma testi, fare dominant letal çalışma ve tedavi edilen farelerde spermlerde DNA düzeltme testlerinde siklosporininin mutajenik/genotoksik olmadığı saptanmıştır. İnsan lenfositlerinin kullanıldığı, *in vitro* olarak yapılan ve siklosporinin kardeş kromatid değişimini (SCE) teşvik edilmesini inceleyen bir çalışmada, bu sistemde yüksek konsantrasyonlarda pozitif etki (örn.: SCE'nin teşvik edilmesi) belirlenmiştir.

Organ transplantasyonu yapılan hastalarda, malignansların görülme sıklığının artması immünoşpresyonun bilinen bir komplikasyonudur. Neoplazmaların en sık görülen formları non-Hodgkin lenfoma ve deri karsinomalarıdır. Siklosporin tedavisi sırasında malignitelerin görülmesi normal, sağlıklı kişilerde görülmesinden daha yüksek, ancak diğer immünoşpresif tedavi gören hastalardakine benzerdir. İmmünoşpresyonun kesilmesi ya da azaltılmasının lezyonlarda azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Etanol anhidr

Tokoferol asetat

Dietilen glikol monoetil eter (Transcutol)

Oleoil makrogolgliserid

Makrogolgliserol Hidroksistearat(Cremophor RH 40)

Jelatin

Gliserol

Propilen glikol

Titanyum dioksit

Saflaştırılmış Su

6.2. Geçimsizlikler

DROSPORİN'in herhangi bir ilaç ya da madde ile geçimsizliği olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Siklosporin mikroemülsiyon yumuşak kapsüller alüminyum/alüminyum blisterlerde ambalajlanmıştır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Drogsan İlaçları San. ve Tic. A.Ş.

Oğuzlar Mah. 1370. Sok 7/3

Balgat-ANKARA

Tel : 0 312 287 74 10

Faks: 0 312 287 61 15

8. RUHSAT NUMARASI

133/55

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.07.2012

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ

—