

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SANDİMMUN 50 mg/ml ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

1 ml'lik steril ampulde;

Etkin madde :

Siklosporin 50 mg

Yardımcı maddeler:

Etanol % 94'lük (a/a) 278 mg

Polioksietillenmiş kastor yağı 650 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Steril ampul (konsantre infüzyon solüsyonu)

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Transplantasyon

• Organ transplantasyonu

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

Önceden diğer immünosupressif ilaçlarla tedavi görmüş hastalardaki organ reddinin tedavisi.

• Kemik iliği transplantasyonu

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

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Anafilaksi riski nedeniyle (bkz. Bölüm 4.4), SANDİMMUN konsantre infüzyon solüsyonu, bu ilacı oral olarak kullanamayan (örn. operasyondan hemen sonra) organ transplantasyon hastalarında veya gastrointestinal problemlerden dolayı oral formların absorpsiyonunun zayıf olduğu durumlarda kullanılmalıdır. Bu gibi olgularda, mümkün olan en kısa süre içinde oral forma geçilmesi önerilmektedir.

SANDİMMUN i.v. infüzyon konsatrati bundan başka kemik iliği transplantasyonu olan hastaların başlangıç tedavisinde kullanılmaktadır.

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

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

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

Endikasyona özel dozaj önerileri

Organ transplantasyonu:

SANDİMMUN başlangıçta operasyondan önceki 4-12 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.

SANDİMMUN 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.

SANDİMMUN konsantre infüzyon solüsyonu kullanan hastalar; tavsiye edilen oral dozun üçte birini kullanmalıdırlar.

Kemik iliği transplantasyonu

SANDİMMUN tedavisinde başlangıçta i.v. infüzyon yolu tercih edilir. Önerilen i.v. dozu transplantasyondan bir gün önce başlanarak günde 3-5 mg/kg olup oral idame tedavisine geçmeden 2 hafta boyunca devam edilir (gastrointestinal absorpsiyon yetersizliği olan veya ağızdan ilaç alamayan hastalarda daha uzun süre i.v. infüzyon tedavisine gerek duyulabilir). Eğer ilave immünosupresan bileşikler kullanılıyorsa, başlangıç tedavisinde SANDİMMUN dozunda azaltmaya gidilmemelidir.

Oral idame tedavisinde tavsiye edilen başlangıç dozu günde 10-12.5 mg/kg'dır. Bu doz siklosporin kan düzeyleri, klinik etkinlik ve tolerabiliteye göre ayarlanmalıdır. İdame tedavisine en az 3 ay, tercihen 6 ay devam etmelidir. Daha sonra doz kademeli olarak azaltılmalı ve transplantasyondan 1 yıl sonra tedavi kesilmelidir. Doz azaltma sürecinde eğer graft-versus-host hastalığı (GVHD) oluşursa, SANDİMMUN dozu idame tedavisinde daha önceki etkin bulunan doz seviyesine çıkartılmalıdır.

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

Uygulama şekli:

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

Ampul bir kez açıldıktan sonra içeriği hemen kullanılmalıdır.

Seyreltilmiş çözeltiler 24 saatten sonra atılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi için uygun parametrelerin yakın takibi gereklidir. Anormal değerler, doz düşürülmesini gerektirebilir.

SANDİMMUN 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. interstisyel fibrozis) gelişebilir, renal transplantasyonlu hastalarda bunlar kronik rejeksiyona bağlı değişikliklerden ayrılmalıdır. SANDİMMUN, serumda bilirubin ve bazen karaciğer enzimlerinin geri dönüşlü ve doza bağlı olarak artmasına da neden olabilir. Hepatik fonksiyonların değerlendirilmesi için uygun parametrelerin yakın takibi gereklidir. Anormal değerler, doz azaltımını gerektirebilir.

Pediyatrik popülasyon: Yapılan birçok çalışmada çocukların yetişkinlere uygulanan dozlardan daha yüksek dozlara gereksinim gösterdikleri ve bu dozları daha iyi tolere ettikleri saptanmasına rağmen, çocuklarda yetişkinlerdeki ile aynı SANDİMMUN dozu ve dozlama rejimi kullanılabilir.

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

4.3. Kontrendikasyonlar

- Siklosporine ya da SANDİMMUN'un içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılıkta,
- Polioksietillenmiş kastor yağına (Cremophor EL'e) karşı aşırı duyarlılıkta (bkz. Bölüm 4.4) kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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

Deri malignitesi açısından potansiyel risk dikkate alınarak SANDİMMUN alan hastalar aşırı ultraviyole ışığına maruz kalmamaları konusunda uyarılmalıdır ve eşzamanlı olarak ultraviyole B ya da PUVA fotokemoterapisi almamalıdırlar.

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

Yaşlı hastalarda, böbrek fonksiyonları özel bir dikkatle takip edilmelidir.

Transplantasyon hastalarında SANDİMMUN kullanıldığında düzenli kan basıncı kontrolleri önemli bir güvenlik ölçüsüdür (bkz. Bölüm 4.2).

SANDİMMUN tedavisi esnasında düzenli kan basıncı kontrolleri gereklidir; eğer hipertansiyon gelişirse uygun antihipertansif tedaviye başlanmalıdır. Siklosporinin farmakokinetiği ile etkileşime girmeyen antihipertansif bileşikler (örn. İsradipin veya nifedipin) tercih edilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

SANDİMMUN'un 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 birlikte kullanımında ve potasyum içeren ilaçlarla ve potasyumca zengin diyet uygulanan hastalarda dikkatli olmak gerekmektedir (bkz. Bölüm 4.5). 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 aşılarda; beklenenden daha az etkili olabilir; canlı-zayıflatılmış aşılarından kaçınılmalıdır.

Lerkanidipin siklosporin ile birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

SANDİMMUN konsantre infüzyon solüsyonu, anaflaktoid reaksiyonlara neden olduğu bildirilmiş olan polioksietillenmiş kastor yağı içermektedir (bkz. Bölüm 6.1). Bu reaksiyonlar yüzün ve göğsün üst bölgesinde kızarma, dispne, akut solunum güçlüğüne eşlik ettiği kardiyogenik olmayan pulmoner ödem, hırıltı ve kan basıncı değişiklikleri ve taşikardi gibi belirtilerden oluşabilir. Bu yüzden, polioksietillenmiş kastor yağı (örneğin, Cremophor EL içeren preparatlar) içeren maddeleri geçmişte i.v. enjeksiyon ya da infüzyon biçiminde almış hastalarda veya allerjiye eğilimli olan hastalarda özel dikkat gösterilmelidir. Bu nedenle, i.v. yoldan SANDİMMUN uygulanan hastalar, infüzyonun başlamasıyla birlikte ilk 30 dakika içinde sürekli olarak, daha sonra da sık aralıklarla sürekli gözetim altında bulundurulmalıdır. Eğer anaflaktoid reaksiyonlar oluşursa infüzyon durdurulmalıdır. Yatak başında 1:1000 adrenalin içeren bir sulu çözelti ve bir oksijen kaynağı hazır bulunmalıdır. Antihistaminik ile ön tedavi anafilaktoid reaksiyonları önleyebilir.

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

Bu tıbbi ürün az miktarda –her 1 mililitrede 100 mg’ dan daha az- etanol (alkol) içerir.

Eğer anafilaktoid reaksiyonlar oluşursa infüzyon kesilmelidir ve hasta yaygın klinik deneyime göre kontrol altına alınmalıdır. Antihistaminik ile ön tedavi anafilaktoid reaksiyonları önleyebilir.

Başlanmış olan tedavinin kesilmesi, ve/veya benzer ilaç / müstahzarlarla tedaviye devam edilmesi veya preparat değiştirilmesi ciddi durumlar yaratabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Gıda etkileşimleri:

Greyfurt suyuyla ya da yağ bakımından zengin bir diyetle birlikte kullanımın siklosporinin biyoyararlanımını artırdığı bildirilmiştir.

İlaç etkileşimleri:

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

Birçok bileşenin siklosporin metabolizmasında rol oynayan enzimlerinin, 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 dışı 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; nefsillin, sulfadimidin i.v; rifampisin; oktreotid; probukol; orlistat, hypericum perforatum (St. John's wort); tiklopidin, sülfınpirazon, terbinafin, bosentan.

Siklosporin düzeylerini artıran ilaçlar:

Makrolid antibiyotikleri (başlıca eritromisin, azitromisin ve klaritromisin); ketokonazol, flukonazol, itakonazol, 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 antiinflatuar ilaçlar (diklofenak, naproksen, sulindak dahil); melfalan, histamin H₂ reseptör antagonistleri (örn. simetidin, ranitidin), metotreksat siklosporinle birlikte kullanılırken dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

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

Siklosporinle nifedipinin birlikte kullanımı ile tek başına siklosporin kullanımıyla gözlenen daha fazla oranda jıjival 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).

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

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

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

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

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).

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 başlanması 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 jinjaal hiperplazi gelişirse nifedipinle birlikte kullanımından kaçınmak gerekir.

Yüksek ilk-geçiş metabolizmasına sahip (ör:diklofenak) non-steroid antiinflamatuvar 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.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C.

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.

SANDİMMUN, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Sıçan ve tavşanlarda yapılan hayvan çalışmaları üreme toksisitesini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

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, SANDİMMUN annede beklenen yararın, fetüste beklenen risklerden fazla olduğu durumlar dışında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Siklosporin, anne sütüne geçer. SANDİMMUN'un terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır. SANDİMMUN, emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Dişi ve erkek sıçanlarda yapılan çalışmalarda doğurganlığın azaldığı gösterilmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SANDİMMUN'un 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). Hem yaygın hem de lokalize enfeksiyonlar oluşabilir. Aynı zamanda, daha önceden var olan enfeksiyonlar da şiddetlenebilir ve Polyomavirüs enfeksiyonlarının reaktivasyonu Polyomavirüs ile ilişkili nefropatiye (PVAN) ya da JC virüsü ile ilişkili progresif multifokal lökoensefalopatiye (PML) neden olabilir. Ciddi ve/veya ölümlü sonuçlanan vakalar bildirilmiştir.

Benign, malign ve 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). 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 $< 1/1000$); 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.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

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

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 150 mg/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 yenidoğanlarda yanlılıkla uygulanan parenteral doz aşımını takiben ciddi intoksikasyon semptomları bildirilmiştir.

Tedavi:

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmüno-supresif ajanlar, kalsinörin inhibitörleri
ATC kodu: L04A D01

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

Çeşitli çalışmalar siklosporinin allograft immünite, geç kutanöz aşırı duyarlılık, deneysel allerjik ansefalomyelit, Freund adjuvan artrit, graft-versus-host hastalığı (GVHD) gibi hücre-aracılı reaksiyonların gelişmesini ve T-hücresine bağımlı antikor oluşumunu inhibe ettiğini göstermektedir. Aynı zamanda hücre düzeyinde interleukin-2 (T-hücresi 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.

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

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

SANDİMMUN için uygulama yönteminden ötürü emilim bilgileri bulunmamaktadır.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Siklosporin, büyük oranda 15 kadar metabolitine dönüşür. 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 eliminasyon yarılanma ömrü uygulanan miktar tayini yöntemine ve ölçüm yapılan hedef popülasyona göre yüksek değişkenlik gösterir. Terminal yarılanma ömrü 6.3 saatten (sağlıklı gönüllülerde) 20.4 saate (ağır karaciğer hastalarında) kadar değişir.

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 siklosporinin embriyotoksik ve fetotoksik etkileri belirlenmiştir.

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

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

Bu bulgular diğer türlerde kanıtlanmamıştır ve insanlarla ilişkisi bilinmemektedir.

Erkek ve dişi 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 hemstiralarında yapılan Ames testi, v79-hgprt testi, mikronükleus testi, Çin hemstiraları kemik iliğinde yapılan kromozom sapma testi, fare dominant letal çalışma ve tedavi edilen farelerde spermelerde 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 immünosupresyonun 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 immünosupresif tedavi gören hastalardakine benzerdir. İmmünosupresyonun kesilmesi ya da azaltılmasının lezyonlarda azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

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

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

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

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

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Ürünleri
34912 Kurtköy – İstanbul
Tel no: 0216 560 10 00
Faks no:0216 482 64 08

8. RUHSAT NUMARASI
102-26

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.07.1997

Ruhsat yenileme tarihi: 29.07.2007

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
28.10.2010