# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SANDİMMUN® NEORAL 25 mg yumuşak jelatin kapsül

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:**

| | |
|---|---|
| Siklosporin | 25 mg |

**Yardımcı maddeler:**

| | |
|---|---|
| Polioksil 40 hidrojene kastor yağı | 101,25 mg |
| Absolü etanol | 25 mg |
| Sodyum | yeterli miktarda |

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

## 3. FARMASÖTİK FORM

Yumuşak jelatin kapsül.

Mavi-gri renkli, oval, uzunluğu en çok 14,0 mm ve çapı en çok 8,2 mm olan, üzerinde kırmızı renkte "NVR 25 mg" basılı yumuşak jelatin kapsüller.

## 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 immünosupressif ilaçlarla tedavi görmüş hastalardaki organ reddinin tedavisinde.

**Kemik iliği transplantasyonu**

Kemik iliği transplantasyonundan sonra graft reddinin önlenmesinde.

Graft-versus-host hastalığının (GVHD) önlenmesinde veya tedavisinde.

- **Transplantasyon dışı endikasyonlar**

**Endojen üveit**

Konvansiyonel tedavinin başarısız olduğu veya istenmeyen yan etkilere yol açtığı,non-enfeksiyöz orijinli, aktif görme fonksiyonunu tehdit edici intermediyat veya posterior üveit.

Nörolojik tutulumu olmayan hastalarda, Retinayı da kapsayan, tekrarlayıcı inflamatuvar ataklı Behçet üveiti

**Nefrotik sendrom**

Erişkin ve çocuklarda; minimal değişiklik nefropatisi, fokal ve segmental glomerüloskleroz veya membranöz glomerülonefrit gibi primer glomerüler hastalıklara bağlısteroid bağımlı ve steroide dirençli nefrotik sendrom olguları.

SANDİMMUN NEORAL, remisyonları sağlamak ve sürdürmek için kullanılabilir. Steroid ile indüklenen remisyonların idamesinde steroidlerin kesilmesine olanak sağlamak için de kullanılabilir.

**Romatoid artrit**

Şiddetli, aktif romatoid artrit tedavisinde endikedir.

**Psoriasis**

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

**Atopik dermatit**

SANDİMMUN NEORAL, sistemik tedavi gerektiren şiddetli atopik dermatitli hastaların tedavisinde endikedir.

## 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Oral uygulama için verilen doz aralıkları sadece kılavuz bilgi olarak verilmektedir.

SANDİMMUN NEORAL'in günlük dozları mutlaka iki eşit doza bölünerek verilmelidir. SANDİMMUN NEORAL'ın gün içinde alındığı saat ve öğünle ilişki açısından istikrarlı bir planla uygulanması önerilmektedir.

SANDİMMUN NEORAL sadece immünosupresif tedavi ve/veya organ transplantasyonu deneyimi olan bir hekim tarafından ya da böyle bir hekim ile yakın işbirliği içerisinde reçete edilmelidir.

Kişiler arasında emilim ve atılım açısından önemi değişkenlikler ve farmakokinetik ilaç etkileşimleri olasılığı nedeniyle (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri) dozlar, klinik yanıta ve tolerabiliteye göre kişi bazında titre edilmelidir. Bu transplantasyon hastalarında, yüksek düzeylere bağlı advers etkilerden kaçınmak ve düşük düzeylere bağlı organ reddini önlemek üzere siklosporinin çukur serum düzeylerinin rutin olarak izlenmesi gerekmektedir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Transplantasyon harici endikasyonlar için tedavi edilen hastalarda, beklenmeyen tedavi başarısızlığı ya da relaps durumları haricinde siklosporinin kan düzeylerinin izlemi kısıtlı değere sahiptir; tedavi başarısızlığı ya da relaps durumlarında tedaviye uyumsuzluk, gastrointestinal emilimde bozulma ya da farmakokinetik etkileşimlerden kaynaklanabilecek çok düşük düzeyler olasılığını tespit etme amacıyla izlem uygun olabilir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

SANDİMMUN NEORAL ile tedavinin başlatılmasını takiben, farklı oral siklosporin formülasyonlarının farklı biyoyararlanımları nedeniyle hastalar, siklosporin kan konsantrasyonları, serum kreatinin düzeyleri ve kan basıncı uygun şekilde takip edilmeden başka bir oral siklosporin formülasyonuna transfer edilmemelidir. Bu durum SANDİMMUN NEORAL Yumuşak Jelatin Kapsül ve SANDİMMUN NEORAL Oral Çözelti arasındaki dönüşüm için geçerli değildir; çünkü bu iki form biyoeşdeğerdir.

Farklı oral siklosporin formülasyonları arasında biyoyararlanım açısından farklılıklar nedeniyle, reçete yazan hekimler, eczacılar ve hastaların, SANDİMMUN NEORAL'in başka bir oral siklosporin formülasyonu ile değiştirilmesinin önerilmediğini anlamaları önemlidir; çünkü bu, siklosporin kan düzeylerinde değişikliklere yol açabilir. Bu nedenle markaya göre reçete yazmak uygun olabilir.

**Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:**

Genel hedef popülasyon:

•Transplantasyon

Organ transplantasyonu

SANDİMMUN NEORAL 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. Siklosporinin serum çukur düzeyleri izlenerek ve böbrek fonksiyonlarına göre doz ayarlanmalıdır.

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

Kemik iliği transplantasyonu

Başlangıç dozu, transplantasyondan önceki gün verilmelidir. Bu amaçla çoğu vakada i.v. infüzyon tercih edilir ve önerilen doz i.v. olarak günde 3-5 mg/kg'dır. Bu doza, erken posttransplantasyon dönemi esnasında günlük dozu ikiye bölünerek verilen 12.5 mg/kg olan SANDİMMUN NEORAL 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 SANDİMMUN NEORAL kullanılacaksa önerilen doz, transplantasyondan bir önceki gün başlamak üzere ikiye bölünerek verilen 12.5-15 mg/kg/gün'dür.

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

Bazı hastalarda SANDİMMUN NEORAL'in kesilmesinden sonra GVHD meydana gelir ancak, bu genellikle tedavinin tekrarına oldukça iyi cevap verir. Bu gibi durumlarda, 10 ila 12.5 mg/kg'lık başlangıç oral yükleme dozu verilmeli, bunu takiben, önceden yeterli olduğu bulunmuş olan oral idame dozunun günlük uygulamaları yapılmalıdır. Hafif seyreden, kronik GVHD'nin tedavisinde düşük SANDİMMUN NEORAL dozları kullanılmalıdır.

•Transplantasyon dışı endikasyonlar

Transplantasyon dışı SANDİMMUN NEORAL, belirlenmiş olan transplantasyon dışı endikasyonlardan herhangi biri için kullanılırken, aşağıdaki genel kurallara bağlı kalınmalıdır:

- Tedavi başlatılmadan önce en az iki ölçüm ile başlangıç serum kreatinin düzeyi güvenilir bir şekilde belirlenmelidir. Yetişkinlerde böbrek fonksiyonunun hesaplanması için MDRD formülü tarafından tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) kullanılabilir ve pediyatrik hastalarda eGFR'yi değerlendirmek için uygun bir formül kullanılmalıdır. SANDİMMUN NEORAL böbrek fonksiyonlarını bozabileceği için, böbrek fonksiyonunun sıklıkla değerlendirilmesi gerekir. eGFR, birden fazla ölçümde başlangıç değerinin %25'inin altına düşerse, SANDİMMUN NEORAL dozu %25 ile %50 oranında azaltılmalıdır. eGFR azalması başlangıç düzeyine göre %35'i geçerse, SANDİMMUN NEORAL dozunda daha fazla azaltma düşünülmelidir. Hastanın değerleri hala laboratuvarın normal aralığında olsa dahi bu öneriler geçerlidir. Eğer doz azaltımı eGFR'yi iyileştirmede bir ay içerisinde başarılı

olmazsa, SANDİMMUN NEORAL tedavisi kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

- Kan basıncının düzenli takibi gereklidir.
- Tedaviye başlanmadan önce bilirubin ölçümü ve hepatik fonksiyonu değerlendiren parametrelerin ölçümü gereklidir ve tedavi süresince yakın izlem önerilir. Tedaviye başlanmadan önce ve tedavi süresince düzenli aralıklarla serum lipitleri, potasyum, magnezyum ve ürik asit tayinleri tavsiye edilir.
- Transplant harici endikasyonlarda, örneğin SANDİMMUN NEORAL, siklosporinin farmakokinetik özelliklerine etki edebilecek maddelerle bir arada uygulandığında ya da alışılmadık klinik yanıtlar söz konusu olduğunda (örn., etkisizlik veya böbrek fonksiyon bozukluğu gibi artmış ilaç intoleransı), kandaki siklosporin düzeylerinin ara sıra izlenmesi yerinde olabilir.
- Normal uygulama yolu ağızdandır. Eğer konsantre infüzyon çözeltisi kullanılıyorsa, oral doza karşılık gelen yeterli bir intravenöz dozun uygulanması konusu dikkatle ele alınmalıdır. Siklosporin kullanımı konusunda deneyim sahibi bir hekime danışılması önerilir.
- Görüşü tehdit eden endojen üveit hastaları ve nefrotik sendromlu çocuklar hariç, toplam günlük doz 5 mg/kg'ı aşmamalıdır.
- İdame tedavisinde etkili ve iyi tolere edilebilen en düşük doza kişi bazında karar verilmelidir.

Belirli bir süre içerisinde yeterli bir yanıta ulaşılamayan ya da etkili dozun yerleşik güvenlilik kılavuzları ile uyumlu olmadığı hastalarda, SANDİMMUN NEORAL tedavisi durdurulmalıdır.

Endojen üveit

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

SANDİMMUN NEORAL'le 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. Üç aydan sonra kortikosteroidlerin dozu, azaltılarak en düşük etkili doza düşürülebilir.

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

İmmünosupresanlar kullanılmadan önce üveitin enfeksiyöz nedenleri dışlanmalıdır.

Nefrotik sendrom

Remisyonun sağlanması için, önerilen günlük doz ikiye bölünerek oral yoldan alınır. Renal fonksiyonların (proteinüri dışında) normal olması koşuluyla, önerilen doz yetişkinler için 5 mg/kg/gün, çocuklar için 6 mg/kg/gün'dür. Böbrek işlevi bozulmuş olan hastalarda başlangıç dozu 2.5 mg/kg/ gün'ü aşmamalıdır.

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

İyileşme süresi, glomerülopatinin türüne bağlı olarak 3 ile 6 ay arasında değişir. Tedavi süresi sonrası bir gelişme sağlanamazsa, SANDİMMUN NEORAL tedavisi kesilmelidir.

Dozların, her hastadaki etkililiğe (proteinüri) ve güvenliliğe 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 3mg/kg/gün'dür ve oral olarak ikiye bölünerek verilir. Tedavide yeterli bir etki sağlanamazsa tolerabilitenin imkan tanıdığı ölçüde (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) doz tedricen artırılır, ancak 5mg/kg'ı geçmemelidir. Tam bir etkililiğin sağlanabilmesi için SANDİMMUN NEORAL tedavisine 12 haftaya kadar devam edilmelidir.

İdame tedavisi için doz tolerabilite durumuna göre etkili en düşük dozda, her hasta için bireysel olarak düzenlenmelidir.

SANDİMMUN NEORAL düşük dozda uygulanan kortikosteroidler ve/veya non-steroid antiinflamatuvar ilaçlarla (NSAİİ) kombine edilebilir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Ayrıca SANDİMMUN NEORAL metotreksatın tek başına yeterli cevap vermeyeceği hastalarda metotreksat ile birlikte kombine olarak kullanılabilir. SANDİMMUN NEORAL 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

SANDİMMUN NEORAL tedavisi, psoriasis tanı ve tedavisinde deneyim sahibi hekimler tarafından başlatılmalıdır. 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 geçerli güvenlilik kılavuzları ile uygunsuzluğu durumunda tedavi kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Durumları hızlı iyileşme gerektiren hastalarda 5 mg/kg'lık başlangıç dozu uygundur. İyileşme sağlanınca, SANDİMMUN NEORAL kesilebilir ve bunu izleyen relaps daha önceki etkin SANDİMMUN NEORAL 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**

SANDİMMUN NEORAL tedavisi, atopik dermatit tanı ve tedavisinde deneyim sahibi hekimler tarafından başlatılmalıdır. Bu durumun değişkenliği nedeniyle tedavi bireye göre ayarlanmalıdır. Önerilen doz ikiye bölünmüş olarak oral 2.5-5 mg/kg/gün'dür. Eğer 2.5 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 SANDİMMUN NEORAL tedavisi sona erdirilmelidir. Sonuç olarak izleyen relaps durumunda SANDİMMUN NEORAL tedavisi tekrarlanmalıdır.

Sekiz haftalık bir tedavi, temizlenme açısından yeterli olmakla birlikte, izlem kılavuzlarına uyulması şartıyla 1 yıla kadar tedavinin etkili olduğu ve iyi tolere edildiği gösterilmiştir.

**Uygulama şekli:**

SANDİMMUN NEORAL kapsüller bütün olarak su ile ağızdan yutulmalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:**

Tüm endikasyonlar

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

Transplantasyon dışı endikasyonlar

Nefrotik sendromlu hastalar hariç olmak üzere böbrek fonksiyonu bozulmuş olan hastalar siklosporin almamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Böbrek fonksiyonu bozulmuş olan nefrotik sendrom hastalarında başlangıç dozu günde 2.5 mg/kg'ı aşmamalıdır.

**Karaciğer yetmezliği:**

Siklosporin büyük ölçüde karaciğer tarafından metabolize edilir. Karaciğer bozukluğu olan hastalarda siklosporin maruziyetinde yaklaşık 2-3 kat artış gözlenebilir. Kan düzeylerini önerilen hedef aralıkta tutmak için şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun azaltılması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve Bölüm 5 Farmakolojik özellikler) ve stabil düzeylere ulaşılıncaya kadar siklosporin kan düzeylerinin izlenmesi önerilir.

**Pediyatrik popülasyon:**

Klinik çalışmalara, 1 yaş ve üzeri çocuklar alınmıştır. Çeşitli çalışmalarda çocuklar, erişkinlerde kullanılandan daha yüksek siklosporin dozlarına (kg beden ağırlığı başına) gereksinim duymuş ve bu dozları tolere etmiştir.

Çocuklarda nefrotik sendrom hariç transplantasyon dışı endikasyonlarda SANDİMMUN NEORAL kullanımı önerilemez (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri - Transplantasyon dışı endikasyonlarda ek önlemler alt bölümü).

**Geriyatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri):**

SANDİMMUN NEORAL'in yaşlılarda kullanımıyla ilgili deneyim sınırlıdır.

Oral siklosporinle yapılan romatoid artrit çalışmaları incelendiğinde, tedavi sırasında sistolik hipertansiyon gelişme ve serum kreatinin düzeylerinin 3-4 aylık tedavi sonrası başlangıç değerinin en az %50'si kadar yükselme olasılığının, 65 yaş ve üzeri yaşlardaki hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür.

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.

Oral SANDİMMUN'dan SANDİMMUN NEORAL'e geçiş:

Eldeki veriler SANDİMMUN'dan SANDİMMUN NEORAL'e bire bir geçişten sonra siklosporinin çukur kan düzeylerinin benzer olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte birçok hastada daha yüksek doruk konsantrasyonları ($C_{maks}$) ve ilaca maruziyette (EAA= plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan) bir artış söz konusu olabilir. Ancak, bu durum hastaların yalnızca çok düşük bir yüzdesinde daha belirgin olup klinik bir anlam taşır. Ek olarak SANDİMMUN'e oranla, SANDİMMUN NEORAL'de siklosporin absorpsiyonunun daha az değişken ve siklosporin çukur kan düzeyleri ile EAA değerleri arasındaki ilişkinin daha güçlü olduğunu vurgulamak gereklidir.

SANDİMMUN'dan SANDİMMUN NEORAL'e geçiş EAA'da bir artışa neden olabileceğinden, aşağıdaki kurallar göz önüne alınmalıdır:

Transplantasyon yapılan hastalarda; SANDİMMUN NEORAL'e daha önce kullanılan SANDİMMUN günlük dozunun aynısı olacak biçimde başlanmalıdır. SANDİMMUN NEORAL'e geçişinden sonraki 4-7 gün boyunca, siklosporinin tam kan çukur düzeyleri izlenmelidir. Ek olarak, geçişten sonraki ilk 2 ay boyunca, serum kreatinin ve kan basıncı gibi klinik güvenlilik parametreleri takip edilmelidir. Eğer siklosporinin çukur kan düzeyleri terapötik sınırın üstündeyse ve/veya klinik güvenlilik parametrelerinde bozulma varsa, dozaj uygun biçimde ayarlanmalıdır.

Otoimmün endikasyonlarda; SANDİMMUN NEORAL'e SANDİMMUN günlük dozunun aynısı olacak biçimde başlanmalıdır. Geçişten 2, 4 ve 8 hafta sonra serum kreatinin düzeyleri ve kan basıncı izlenmelidir. Eğer serum kreatinin düzeyleri veya kan basıncı, geçişten önceki düzeylerden anlamlı olarak yüksekse ya da birden fazla ölçümde serum kreatinin düzeyleri, SANDİMMUN tedavisi öncesindeki kreatinin düzeylerinin %25'inden fazla üstüne çıkmışsa, doz azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları). Beklenmeyen toksisite veya etkisizlik halinde siklosporinin kan çukur düzeyleri de izlenmelidir.

Oral siklosporin formülasyonları arasında geçiş:

Bir oral siklosporin formülasyonundan diğer bir oral siklosporin formülasyonuna geçiş doktor kontrolünde dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Yeni formülasyona geçildiğinde, kandaki siklosporin düzeyleri mutlaka takip edilmelidir.

## 4.3. Kontrendikasyonlar

SANDİMMUN NEORAL, siklosporine ya da içerdiği yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

*Hypericum perforatum* (Sarı Kantaron) içeren ürünlerle kombinasyon (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Çoklu ilaç dışa akış (eflü) taşıyıcısı P-glikoprotein (P-gp) veya organik anyon taşıyıcı proteinlerin (OATP) substratları olan ilaçlarla ve yüksek plazma konsantrasyonları ciddi ve/veya yaşamı tehdit edici olaylarla ilişkilendirilen bosentan, dabigatran eteksilat ve aliskiren gibi ilaçlarla kombinasyon (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

## 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tıbbi gözetim

SANDİMMUN NEORAL sadece, immünosupresif tedavide deneyimli ve laboratuvar güvenlilik 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.

Lenfomalar ve diğer maligniteler

Diğer immünosupresanlarda olduğu gibi siklosporin lenfoma ve özellikle cilttekiler olmak üzere diğer malign olayların gelişme riskini artırır. Artan risk spesifik ilaçlardan ziyade immünosupresyonun derecesi ve süresine bağlı olarak ortaya çıkar. Bu nedenle, lenfoproliferatif bozukluklar ve bazılarında ölüm olayları da bildirilen solid organ tümörlerine yol açma potansiyeli yüzünden birlikte multipl immünosupresan (siklosporin dahil) içeren tedavi rejimi dikkatle uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Deri malignitesi açısından potansiyel risk dikkate alınarak SANDİMMUN NEORAL alan özellikle psoriatik ya da atopik dermatitli hastalar eş-zamanlı olarak aşırı ultraviyole B radyasyonuna maruz kalmamaları ve güneşe maruziyet veya PUVA fotokemoterapiden sakınmaları konusunda uyarılmalıdır.

Enfeksiyonlar

Diğer immünosupresanlarla olduğu gibi, siklosporin hastalarda oportunistik patojenlere ek olarak, değişik bakteriyel, fungal, parazitik ve viral enfeksiyonların oluşmasına neden olur. Siklosporin alan hastalarda, başta BK virüsü nefropatisi (BKVN) olmak üzere polyomavirüs ile ilişkili nefropatiye (PVAN) ya da JC virüsü ile ilişkili progresif multifokal lökoensefalopatiye (PML) yol açan latent Polyomavirüs enfeksiyonu aktivasyonları gözlenmiştir. Bu rahatsızlıklar sıklıkla yüksek total immünosupresif yük ile ilişkilidir ve renal fonksiyonunda ya da nörolojik semptomlarında bozulma olan immün sistemi baskılanmış hastaların ayırt edici tanısında göz önünde bulundurulmalıdır. Ciddi ve/veya ölümle sonuçlanan vakalar bildirilmiştir. Özellikle uzun süreli çoklu immünosupresif tedavi (siklosporin dahil) gören hastalarda etkili profilaktik ve terapötik stratejiler uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Renal toksisite

SANDİMMUN NEORAL tedavisi sırasında, sık ve potansiyel olarak ciddi bir komplikasyon olarak serum kreatinini ve üre düzeyinde artış meydana gelebilir. Bu fonksiyonel değişiklikler doza bağımlı ve geri dönüşlü olup, genellikle dozun azaltılmasına yanıt verir. Uzun süreli tedavi sırasında, bazı hastalarda böbrekte yapısal değişiklikler gelişebilir (örn., interstisyel fibrozis) ki bu, böbrek nakli hastalarında kronik retten kaynaklanan değişikliklerden ayırt edilmelidir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Düşünülen endikasyon için renal fonksiyonu değerlendiren parametreler yerel kılavuzlara göre yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Hepatotoksisite

SANDİMMUN NEORAL aynı zamanda serum bilirubini ve karaciğer enzimlerinde doza bağımlı, geri dönüşlü artışlara neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Siklosporin ile tedavi edilen hastalarda kolestaz, sarılık, hepatit ve karaciğer yetmezliğini de içeren, spontan pazarlama sonrası hepatotoksisite ve karaciğer hasarı raporları alınmıştır. Çoğu rapor önemli ko-morbiditeler, altta yatan hastalıklar ve enfeksiyöz komplikasyonlar ve hepatotoksik potansiyeli olan, eşzamanlı kullanılan ilaçlar gibi diğer komplike edici faktörlere sahip hastaları içermiştir. Başlıca nakil hastaları olmak üzere bazı vakalarda, ölümcül sonuçlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Hepatik fonksiyonu değerlendiren parametrelerde yakın takip gereklidir. Anormal değerler dozda azaltmayı gerektirebilir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Geriatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri)

Yaşlı hastalarda, böbrek fonksiyonları özel bir dikkatle takip edilmelidir.

Siklosporin düzeylerinin izlemi (bkz. bölüm 4.2)

SANDİMMUN NEORAL transplantasyon hastalarında kullanıldığında, siklosporinin kan düzeylerinin izlemi, önemli bir güvenlilik önlemidir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). Siklosporinin total kan değerlerini tayin için, ana ilacın ölçümüne elverişli spesifik monoklonal antikor tercih edilmekle beraber, ana ilacı ölçen bir HPLC metodu da kullanılabilir. Eğer plazma veya serum kullanılırsa standart bir seperasyon (ayrıştırma) protokolü (zaman ve sıcaklık) takip edilmelidir. Karaciğer transplantasyonlu hastaların başlangıçtaki takibinde yeterli immünosupresyon oluşturan dozajı belirlemek için, ya spesifik monoklonal antikorlar kullanılmalı ya da hem spesifik monoklonal antikorlar hem de non-spesifik monoklonal antikorlar kullanılarak paralel ölçümler yapılmalıdır.

Transplant hastaları dışındaki hastalarda siklosporin kan düzeylerinin ara sıra izlenmesi önerilir: örn., SANDİMMUN NEORAL, siklosporinin farmakokinetik özelliklerine etki edebilecek maddelerle bir arada uygulandığında ya da alışılmadık klinik yanıtlar söz konusu olduğunda (örn., etkisizlik veya böbrek fonksiyon bozukluğu gibi artmış ilaç intoleransı).

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

Hipertansiyon

SANDİMMUN NEORAL tedavisi esnasında düzenli kan basıncı kontrolleri gereklidir; eğer hipertansiyon gelişirse uygun antihipertansif tedaviye başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). İsradipin gibi, siklosporinin farmakokinetiğine etki etmeyen bir antihipertansif ilaç tercih edilmelidir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Kan lipit değerlerinde yükselme

SANDİMMUN NEORAL'in kan lipit değerlerinde geri dönüşlü artışa yol açtığı bildirildiğinden, tedavi öncesi ve tedavinin ilk ayı içerisinde lipid düzeylerinin takibi önerilir. Lipit değerlerinde artışa rastlanıldığında diyette yağ alımının kısıtlanması ve

uygun görüldüğü takdirde, doz azaltılması göz önüne alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Hiperpotasemi

Siklosporin özellikle renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda hiperpotasemi riskini artırır (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Siklosporinin potasyum tutucu diüretiklerle, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri ve potasyum içeren ilaçlar ile birlikte kullanımında ve potasyumca zengin diyet uygulanan hastalarda kullanımında dikkatli olmak gerekmektedir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Bu gibi durumlarda potasyum düzeylerinin kontrol edilmesi tavsiye edilir.

Hipomagnezemi

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

Hiperürisemi

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

Canlı-zayıflatılmış aşılar

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

Etkileşimler

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

Siklosporin düzeylerini artıran etkin maddelerle ya da nefrotoksik sinerji gösteren maddelerle bir arada siklosporin kullanımına başlanırken renal toksisite izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Hastanın klinik durumu yakından takip edilmelidir. Siklosporin kan seviyelerinin izlenmesi ve siklosporin dozunun ayarlanması gerekebilir.

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

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

hasarına yatkınlığa sebep olan rabdomiyolize sekonder böbrek yetmezliği gibi faktörleri olan hastalarda statin tedavisinin geçici olarak durdurulması gerekir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

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

Transplantasyon dışı endikasyonlarda 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.

Tedaviye başlanmadan önce, en az iki eGFR (tahmini glomerüler filtrasyon hızı) ölçümü ile böbrek fonksiyonunun güvenilir bir başlangıç değerlendirmesi yapılmalıdır. Dozaj ayarlamasına olanak tanımak için tedavi boyunca böbrek fonksiyonu sık sık değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Endojen uveitte ilave uyarılar

SANDİMMUN NEORAL, nörolojik Behçet sendromu olan kişilerde dikkatle kullanılmalıdır. Behçet sendromu olan hastaların nörolojik durumu dikkatle izlenmelidir.

Endojen üveiti bulunan çocuklarda SANDİMMUN NEORAL kullanımıyla ilgili deneyim sınırlıdır.

Nefrotik sendromda ilave uyarılar

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, SANDİMMUN NEORAL kaynaklı renal bozukluğun saptanması güç olabilir. Bu, bazı nadir vakalarda serum kreatininde yükselme olmadan, SANDİMMUN NEORAL kaynaklı yapısal böbrek değişikliklerinin görülmesini izah eder. Bu nedenle, SANDİMMUN NEORAL 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

6 aylık tedaviden sonra, hastalığın stabilitesine, aynı zamanda verilmekte olan ilaçlara ve eşlik eden hastalıklara bağlı olarak her 4-8 haftada bir serum kreatinin düzeyinin ölçülmesi gereklidir. SANDİMMUN NEORAL dozu artırıldığında veya non-steroid antiinflamatuvar bir ilaçla birlikte tedaviye başlandığında ya da bu ilaçta doz artırımına gidildiğinde daha sık ölçüm yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

SANDİMMUN NEORAL tedavisi esnasında gelişen hipertansiyon uygun antihipertansiflerle kontrol altına alınamazsa SANDİMMUN NEORAL'in kesilmesi gerekebilir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Diğer uzun süreli immünosupresif tedavilerde (siklosporin dahil) olduğu gibi lenfoproliferatif hastalıklar riskinin artışı dikkate alınmalıdır. Eğer SANDİMMUN NEORAL metotreksatla kombine olarak kullanılırsa, özel dikkat sarfedilmelidir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Psoriasis'de ilave uyarılar

SANDİMMUN NEORAL tedavisi sırasında, uygun tedavi ile kontrol edilemeyen hipertansiyon geliştiğinde de, SANDİMMUN NEORAL'in kesilmesi tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

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

Psoriazisi bulunan çocuklarda SANDİMMUN NEORAL kullanımıyla ilgili deneyim sınırlıdır.

Konvansiyonel immünosupresif 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 SANDİMMUN NEORAL tedavisine başlamadan önce biyopsi yapılmalıdır. Malign veya premalign cilt değişikliği olan hastalarda SANDİMMUN NEORAL uygulaması ancak bu lezyonların uygun tedavisinden sonra etkili tedavi için başka bir seçenek kalmadığı takdirde uygulanmalıdır.

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

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

Atopik dermatitte ilave uyarılar

SANDİMMUN NEORAL tedavisi sırasında, uygun tedavi ile kontrol edilemeyen hipertansiyon geliştiğinde de, SANDİMMUN NEORAL'in kesilmesi tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

SANDİMMUN NEORAL 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 birliktedir ve hastalıktaki 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.

SANDİMMUN NEORAL 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, SANDİMMUN NEORAL tedavisi için mutlak bir kontrendikasyon oluşturmamakla beraber, uygun antibakteriyel ilaçlarla tedavi edilmelidir. Siklosporinin kan konsantrasyonlarını artırdığı bilinen (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri bölümü) eritromisininbirlikte kullanımından kaçınılmalıdır veya eğer başka seçenek yoksa,

siklosporinin kan düzeylerinin, renal fonksiyonların ve siklosporine bağlı yan etkilerin yakından izlenmesi önerilir.

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

Transplantasyon dışı endikasyonlarda pediyatrik kullanım

Nefrotik sendromun tedavisi dışında SANDİMMUN NEORAL ile ilgili yeterli deneyim bulunmamaktadır. 16 yaşın altındaki çocuklarda nefrotik sendrom hariç transplantasyon dışı endikasyonlarda kullanılması önerilmez.

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

Özel yardımcı maddeler: Polioksil 40 hidrojene Hint yağı

SANDİMMUN NEORAL, mide bozukluklarına ve ishale neden olabilecek polioksil 40 hidrojene Hint yağı içerir.

Özel yardımcı maddeler: Etanol

SANDİMMUN NEORAL, her 25 mg ve 100 mg SANDİMMUN NEORAL kapsülde, %11.8 h/h'ye eşdeğer olmak üzere, sırasıyla 25 mg ve 100 mg alkol (etanol) içerir. 500 mg'lık bir SANDİMMUN NEORAL dozu, yaklaşık 13 ml bira veya 5 ml şaraba eşdeğer olan 500 mg etanol içerir. Bu ilaçtaki az miktardaki alkolün gözle görülür herhangi bir etkisi olmayacaktır.

Özel yardımcı maddeler: Sodyum

Bu ilaç her 25 mg ve 100 mg kapsülde 1 mmol'den (23 mg) daha az Sodyum içerir; yani esasen "sodyum içermez".

## 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İlaç Etkileşimleri

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

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

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

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

Siklosporin düzeylerini azaltan etkileşimler

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

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

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

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

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

Siklosporin düzeylerini artıran etkileşimler

Tüm CYP3A4 ve/veya P-gp indükleyicileri siklosporin düzeylerininde artışa yol açabilir. Siklosporin düzeylerini artıran ilaçlara örnekler:

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

*Makrolid antibiyotikler*: Eritromisin, siklosporin maruziyetini 4-7 kat artırabilir ki bu durum bazen nefrotoksisite ile sonuçlanabilir. Klaritromisinin, siklosporin maruziyetini iki katına çıkardığı bildirilmiştir. Azitromisin, siklosporin düzeyini yaklaşık %20 arttırır.

*Azol antibiyotikler:* Ketokonazol, flukonazol, itrakonazol ve vorikonazol, siklosporin maruziyetini iki kattan fazla artırabilir.

*Verapamil,* siklosporin kan konsantrasyonlarını 2-3 kat arttırır.

*Telaprevir* ile birlikte uygulama, siklosporinin doza normalize maruziyetinde (EAA) yaklaşık 4.64 kat artışa neden olmuştur.

*Amiodaron*, serum kreatininindeki artışla eşzamanlı olarak plazma siklosporin konsantrasyonunu arttırır. Çok uzun yarılanma ömrü (yaklaşık 50 gün) nedeniyle bu etkileşim, amiodaronun çekilmesini takiben uzun bir süre boyunca ortaya çıkabilir.

*Danazolun* siklosporin kan konsantrasyonlarını yaklaşık %50 arttırdığı bildirilmiştir.

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

*İmatinib*, siklosporin maruziyetini ve $C_{maks}$ değerini %20 oranında artırabilir.

*Kannabidiol (P-gp inhibitörü):* Kannabidiol ile eşzamanlı kullanım sırasında başka bir kalsinörin inhibitörünün kan düzeylerinin arttığına dair raporlar mevcuttur. Bu etkileşim, kalsinörin inhibitörü biyoyararlanımının artmasına yol açacak şekilde intestinal P-gp eflüksünün inhibisyonu nedeniyle ortaya çıkabilir. Bu nedenle siklosporin ve kannabidiol birlikte dikkatle uygulanmalı ve yan etkiler yakından izlenmelidir. Transplant alıcılarında siklosporin tam kan çukur konsantrasyonlarını izleyin ve gerekirse siklosporin dozunu ayarlayın. Transplant dışı hastalarda siklosporin kan seviyelerinin izlenmesi ve gerekirse doz ayarlaması yapılması düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

İlaç ile yiyecek-içecek etkileşimi

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

Potansiyel nefrotoksisite artışına yol açan etkileşimler

Nefrotoksik sinerji gösteren aminoglikozitler (gentamisin, tobramisin dahil), amfoterisin B, siprofloksasin, vankomisin, trimetoprim (+ sulfametoksazol); fibrik asit türevleri (örn. bezafibrat, fenofibrat); non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (diklofenak, naproksen, sulindak dahil), melfalan, histamin $H_2$ reseptör antagonistleri (örn. simetidin, ranitidin), metotreksat siklosporinle birlikte kullanılırken dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Başka ilaçlarla birlikte kullanımı, nefrotik sinerji ortaya çıkarabilir. 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.

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

DAA tedavisinin etkisi

Siklosporinin farmakokinetiği, DAA tedavisi sırasında HCV virüsünün klirensine bağlı olarak karaciğer fonksiyonundaki değişikliklerden etkilenebilir. Etkililiğin devamını sağlamak için yakın takip ve siklosporinde olası doz ayarlaması gereklidir.

Siklosporinin diğer ilaçlar üzerindeki etkisi

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

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

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.

Bu statinler siklosporinle birlikte kullanılacaksa, söz konusu statinlerin dozajı, kısa ürün bilgisi (KÜB) önerileri uyarınca azaltılmalıdır. Siklosporin ile yaygın olarak kullanılan statinlerdeki maruziyet değişiklikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. 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.

Tablo 1 Yaygın olarak kullanılan statinlerin siklosporin ile maruziyette değişiklikler

| Statin | Uygulanabilen dozlar | Siklosporine maruziyette değişiklik (kat) |
|---|---|---|
| Atorvastatin | 10-80 mg | 8-10 |
| Simvastatin | 10-80 mg | 6-8 |

| | | |
|---|---|---|
| Fluvastatin | 20-80 mg | 2-4 |
| Lovastatin | 20-40 mg | 5-8 |
| Pravastatin | 20-80 mg | 5-10 |
| Rosuvastatin | 5-40 mg | 5-10 |
| Pitavastatin | 1-4 mg | 4-6 |

Siklosporin ile lerkanidipinin eşzamanlı uygulanmasında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

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

Nifedipinin siklosporin ile eşzamanlı olarak verilmesi, siklosporin tek başına verildiğinde gözlemlenenden daha yüksek bir gingival hiperplazi oranına neden olabilir.

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

Mikroemülsiyonluk, tam doz siklosporinin everolimus veya sirolimus ile birlikte kullanıldığı çalışmalarda serum kreatinin düzeylerinin yükseldiği görülmüştür. Bu etki siklosporin dozunun azaltılmasıyla, sıklıkla geri dönüşümlüdür. 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, ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri) ya da potasyum içeren ilaçlar ile birlikte siklosporin kullanılırken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

Sağlıklı gönüllülerde bosentan ve siklosporinin eşzamanlı uygulaması sonucunda bosentan maruziyetinde yaklaşık 2 katlık bir artış ve siklosporin maruziyetinde %35'lik düşüş meydana gelmiştir. Bosentan ve siklosporinin eşzamanlı uygulaması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

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

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

Siklosporin tedavisi sırasında aşılama daha az etkili olabilir ve canlı zayıflatılmış aşıların kullanılmasından kaçınılmalıdır.

*Diğer ilaç seviyelerinin azalmasına neden olan etkileşimler*

Transplant hastalarında siklosporin ile mikofenolat sodyum veya mikofenolat mofetilin eşzamanlı uygulanması, diğer immünosüpresanlarla karşılaştırıldığında mikofenolik asidin ortalama maruziyetini %20-50 oranında azaltabilir. Özellikle siklosporin tedavisinin kesilmesi veya bırakılması durumunda bu bilgi dikkate alınmalıdır.

Tek doz siklosporinin (200 mg veya 600 mg) tek doz eltrombopag (50 mg) ile birlikte uygulanması, plazma eltrombopag AUCinf değerini %18 ila %24 ve Cmaks değerini %25 ila %39 oranında azaltmıştır. Tedavi süresince hastanın trombosit sayımına göre eltrombopag dozunun ayarlanmasına izin verilir. Eltrombopag, siklosporin ile birlikte uygulandığında trombosit sayımı 2 ila 3 hafta boyunca en azından haftada bir izlenmelidir. Bu trombosit sayımlarına göre eltrombopag dozunun arttırılması gerekebilir.

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışmaları sadece erişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

## 4.6. Gebelik ve laktasyon

**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir.

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar için özel öneriler bulunmamaktadır.

**Gebelik dönemi**

Siklosporin kullanan gebe kadınlarda yeterli veya iyi kontrollü klinik çalışma bulunmamaktadır. Transplantasyon veritabanları ve vakaların çoğunluğunu transplant alıcılarının oluşturduğu yayınlanmış literatür de dahil olmak üzere siklosporinin gebe hastalarda kullanımına ilişkin pazarlama sonrası deneyimlerden edinilen belirli bir miktarda veri mevcuttur. Transplantasyon sonrasında siklosporin ve siklosporin içeren rejimler dahil olmak üzere immünosupresif tedavi uygulanan gebe kadınlar prematüre doğum (<37 hafta) riski altındadır.

Sıçanlarda ve tavşanlarda siklosporin ile yapılan embriyofetal gelişim (EFD) çalışmaları, vücut yüzey alanına (BSA) dayalı olarak önerilen maksimum insan dozunun (MRHD) altındaki doz seviyelerinde embriyofetal toksisite göstermiştir (bkz. bölüm 5.3).

SANDİMMUN NEORAL annenin sağlayacağı potansiyel yarar fetüse yönelik potansiyel riskten daha fazla olmadıkça gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

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

Kuzey Amerika Ulusal Transplantasyon Gebelik Veritabanı'ndan (NTPR) yayınlanan verilerde, siklosporin alan kadın böbrek (482), karaciğer (97) ve kalp (43) nakli alıcılarındaki gebelik sonuçları açıklanmıştır. Veriler; böbrek, karaciğer ve kalp nakli

alıcılarında sırasıyla %76 ve %76.9 ve %64 canlı doğum oranıyla başarılı gebeliklere işaret etmiştir. Erken doğum (<37 hafta) böbrek, karaciğer ve kalp nakli alıcılarının sırasıyla %52, %35 ve %35'inde rapor edilmiştir.

Düşük ve önemli doğum kusuru oranlarının genel popülasyonda gözlemlenen oranlarla benzer olduğu bildirilmiştir. Veritabanlarının ve pazarlama sonrası güvenlilik raporlarının kendi kısıtlamaları göz önüne alındığında, siklosporinin annede hipertansiyon, preeklampsi, enfeksiyonlar veya diyabet üzerindeki potansiyel doğrudan etkisi olasılık dışı bırakılamaz.

Siklosporine in utero maruz kalan çocuklarda, yaklaşık 7 yaşına kadar sınırlı sayıda gözlem mevcuttur. Bu çocuklarda böbrek fonksiyonu ve kan basıncı normaldir.

**Laktasyon dönemi**

Siklosporin anne sütüne geçer. SANDİMMUN NEORAL'in emzirilen yenidoğanlarda/bebeklerde ciddi advers ilaç reaksiyonlarına neden olma potansiyeli nedeniyle, SANDİMMUN NEORAL ile tedavi görmekte olan anneler emzirmemelidir. Emzirmenin yenidoğan/bebek açısından faydası ve ilacın anne açısından önemi dikkate alınarak emzirmeden mi yoksa ilaçtan mı kaçınılacağına karar verilmelidir.

Sınırlı veriler, siklosporinin süt/maternal kan konsantrasyonu oranının 0.17 ila 1.4 aralığında olduğunu göstermiştir. Bebek süt alımına dayalı olarak, tamamen emzirmeyle beslenen bir bebek tarafından alınan tahmini en yüksek siklosporin dozu, annenin ağırlığına göre ayarlanmış dozun yaklaşık %2'si kadardır.

Emziren kadınlarda SANDİMMUN NEORAL formülasyonlarının etanol içeriği de dikkate alınmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

**Üreme yeteneği /Fertilite**

SANDİMMUN NEORAL'in insan fertilitesi üzerindeki etkisine dair sınırlı veri mevcuttur (bkz. bölüm 5.3). Erkek ve dişi sıçanlarda 15 mg/kg/gün'e kadar (BSA'ya göre MRHD'nin altında) fertilite üzerinde herhangi bir advers etki gözlenmemiştir (bkz. bölüm 5.3).

## 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SANDİMMIN NEORAL, nörolojik ve görmeyle bağlantılı bozukluklara neden olabilir (bkz. bölüm 4.8). SANDİMMUN NEORAL'in araç ve makine kullanma kabiliyeti üzerinde orta düzeyde bir etkisi vardır. Motorlu araç sürerken veya makine kullanırken dikkatli olunmalıdır.

SANDİMMUN NEORAL'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerine ilişkin herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

## 4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

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

Siklosporin tedavisiyle ilişkili birçok yan etki doza bağımlı olup doz azaltılmasına yanıt verir. Çoğu endikasyonda yan etkilerin ayrıntılı spektrumu aslında aynı olup yalnız insidans ve şiddetinde farklılıklar mevcuttur. Bu yüksek başlangıç dozlarının ve transplantasyondan sonra gereken uzun idame tedavisinin sonucu olarak transplant

hastalarında yan etkiler diğer endikasyonlarda tedavi gören hastalara göre daha sık ve daha şiddetlidir.

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

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

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

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

Klinik çalışmalardan elde edilen advers ilaç reaksiyonları bilgisinin özeti

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

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek ≥1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

**Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın: Lökopeni

Yaygın olmayan: Anemi, trombositopeni

Seyrek: Mikro-anjiyopatik hemolitik anemi, hemolitik üremik sendrom

Bilinmiyor*: Trombotik mikroanjiyopati, trombotik trombositopenik purpura

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Çok yaygın: Hiperlipidemi

Yaygın: Hiperglisemi, anoreksi, hiperürisemi, hiperkalemi, hipomagnezemi

**Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Tremor, baş ağrısı

Yaygın: Parestezi, konvülsiyonlar

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

Seyrek: Motor polinöropati

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

Bilinmiyor*:Migren

**Kulak ve labirent bozuklukları**

Bilinmiyor*: İşitme bozukluğu[#]

**Vasküler hastalıklar**

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

Yaygın: Yüzde kızarma

**Gastrointestinal hastalıklar**

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

Seyrek: Pankreatit

**Hepato-bilier hastalıklar**

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

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

**Deri ve deri altı doku hastalıklar**

Çok yaygın: Hirsutizm

Yaygın: Akne, hipertrikoz

Yaygın olmayan: Alerjik döküntüler

**Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Kas krampları, miyalji

Seyrek: Kas zayıflığı ve miyopati

Bilinmiyor*: Alt uzuvlarda ağrı

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

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

**Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Seyrek: Menstrüel rahatsızlıklar, jinekomasti

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Yorgunluk, ateş

Yaygın olmayan: Ödem, kiloda artış

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

[#] Siklosporin düzeyleri yüksek olan hastalarda pazarlama sonrası dönemde işitme bozukluğu rapor edilmiştir.

Pazarlama sonrası diğer advers ilaç reaksiyonları

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

Akut ve kronik nefrotoksisite

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

Alt uzuvlarda ağrı

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

Pediyatrik popülasyon

Klinik çalışmalara 1 yaştan daha büyük çocuklar dahil edilmiştir ve standart siklosporin dozajı ile erişkinlere benzer bir güvenlilik profili söz konusu olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

## 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Siklosporinin oral $LD_{50}$ değeri farelerde 2,329 mg/kg, sıçanlarda 1,480 mg/kg ve tavşanlarda >1,000 mg/kg'dır. i.v. $LD_{50}$ değeri ise farelerde 148 mg/kg, sıçanlarda 104 mg/kg ve tavşanlarda 46 mg/kg'dır.

Semptomlar

Akut siklosporin doz aşımı ile ilgili deneyimler sınırlıdır. 10 g'a kadar (yaklaşık 150 mg/kg) siklosporin oral dozları, kusma, uyku hali, baş ağrısı, taşikardi ve az sayıda hastada orta şiddette ve geri dönüşlü böbrek fonksiyon bozukluğu gibi minör klinik sonuçlarla tolere edilmiştir. Bununla birlikte, prematüre yenidoğanlarda 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 kömür hemoperfüzyonu ile de iyi bir düzeyde temizlenmesi mümkün değildir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmünosupresif ajanlar, kalsinörin inhibitörleri

ATC kodu: L04A D01

Siklosporin (siklosporin A olarak da bilinmektedir) 11 aminoasitten oluşan bir siklik polipeptiddir. Hayvanlarda allojenik cilt, kalp, böbrek, pankreas, kemik iliği, ince barsak ya da akciğer transplantlarının ömrünü uzatan güçlü bir immunosupressif ajandır. Çeşitli hayvan çalışmaları siklosporinin allograft immünite, geç kutanöz aşırı duyarlılık, deneysel allerjik ensefalomiyelit, Freund adjuvan artriti, 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 salıverilmesini inhibe etmektedir. Siklosporinin hücre siklusunun $G_0$ ya da $G_1$ fazlarında istirahat halindeki lenfositleri bloke ettiği görülür ve aktif T hücrelerinin antijen uyarımlı lenfokin salıverilmesini inhibe eder.

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

Organ reddinin ve GVHD'nin önlenmesi ve tedavisi için SANDİMMUN NEORAL 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 NEORAL tedavisiyle, otoimmün kökenli olduğu bilinen ya da değerlendirilebilen değişik olgularda da olumlu yanıtlar alındığı gösterilmiştir.

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

### 5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim

Oral SANDİMMUN NEORAL uygulamasından sonra siklosporinin doruk kan konsantrasyonlarına 1-2 saat içerisinde ulaşılmıştır. SANDİMMUN NEORAL uygulamasından sonra siklosporinin mutlak oral biyoyararlanımı %20-50'dir. SANDİMMUN NEORAL yüksek oranda yağ içeren bir öğün ile birlikte verildiğinde Eğri Altı Alan (EAA) ve $C_{maks}$ değerlerinde yaklaşık %13 ve %33'lük düşüş gözlenmiştir. Siklosporinin uygulanan dozu ile maruziyet (EAA) arasındaki ilişki, terapötik doz aralığında doğrusaldır. EAA ve $C_{maks}$ değerlerinde bireysel ve bireyler arası değişkenlik yaklaşık %10-20'dir.

SANDİMMUN NEORAL yumuşak jelatin kapsül ve SANDİMMUN NEORAL solüsyon biyoeşdeğerdir. SANDİMMUN'dan SANDİMMUN NEORAL'e bire bir

geçişte çukur kan düzeylerinin benzer olduğu ve böylece istenen terapötik çukur düzeyi sınırları içinde kalındığı gösterilmiştir. SANDİMMUN'un diğer oral formları ile karşılaştırıldığında, SANDİMMUN NEORAL daha çabuk emilir (ortalama $C_{maks}$ %59 artar) ve ortalama olarak %29 daha yüksek bir biyoyararlanım gösterir. SANDİMMUN NEORAL uygulaması, siklosporin maruziyetinde ($EAA_B$) doz doğrusallığını artırır. Eşzamanlı gıda alımından veya günlük ritimden daha az etkilenerek SANDİMMUN'a kıyasla daha tutarlı bir emilim profili sağlar.

Dağılım

Siklosporin kan dışında 3.5 l/kg ortalama sanal dağılım hacmi ile yaygın bir şekilde dağılım gösterir. Kanda; plazmada %33-47, lenfositlerde %4-9, granülositlerde %5-12 ve eritrositlerde %41-58 oranlarında bulunur. Plazmada çoğunluğu lipoproteinler olmak üzere yaklaşık %90'ı proteinlere bağlı olarak bulunur.

Biyotransformasyon

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

Eliminasyon

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 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 (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Böbrek nakli hastalarında eliminasyon yarılanma ömrünün, 4 ila 25 saat aralığında, yaklaşık 11 saat olduğu bulunmuştur.

**Hastalardaki karakteristik özellikler**

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

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

### 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Siklosporin, sıçanlarda ve tavşanlarda oral uygulamada (300 mg/kg/gün'e kadar) teratojenik etki kanıtı ortaya koymamıştır. Siklosporin, ilgili iskelet retardasyonlarıyla birlikte fetal ağırlık azalmasının da gösterdiği gibi embriyo ve fetotoksiktir. NOEL'ler, vücut yüzey alanına (VYA) dayalı olarak önerilen maksimum insan dozunun (ÖMİD) altındadır. İntravenöz olarak 6 ve 12 mg/kg/gün siklosporin (VYA'ya dayalı ÖMİD'in altında) alan gebe sıçanlarda, ventriküler septal defekt insidansının arttığı fetüsler oluşmuştur.

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

Sıçanlarda yapılan bir peri- ve postnatal gelişim çalışmasında siklosporin, en yüksek doz olan 45 mg/kg/gün'de yavruların implantasyon öncesi ve sonrası mortalitesini arttırmış ve hayatta kalan yavruların vücut ağırlığı artışını azaltmıştır. NOEL, VYA'ya dayalı ÖMİD'in altındadır.

Sıçanlarda yapılan bir fertilite çalışmasında, erkek ve dişi sıçanlarda 15 mg/kg/gün'e kadar (VYA'ya dayalı ÖMİD'in altında) fertilite ve üreme üzerinde herhangi bir olumsuz etki gözlenmemiştir.

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

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

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

DL-α-tokoferol

Absolü etanol

Propilen glikol

Mısır yağı mono-di-trigliseridleri

Makrogliserol hidroksistearat(Ph. Eur)/ Polioksil 40 hidrojene kastor yağı(NF)

Siyah demir oksit (E172)

Titanyum dioksit (E171)

Gliserol %85

Jelatin (sığır kaynaklıdır)

Karminik asit

### 6.2. Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

### 6.3. Raf ömrü

24 ay

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30ºC'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Tercihen 15ºC altında olmamalıdır.

SANDİMMUN NEORAL kapsüller kullanılana kadar blister paketinde tutulmalıdır. Bir blister açıldığında, karakteristik bir koku duyulmaktadır. Bu normal bir durum olup, kapsüle ilişkin herhangi bir sorunun varlığına işaret etmemektedir.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC / Polyamid Alüminyum blisterde 50 adet yumuşak jelatin kapsül.

### 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 Atıklar Kontrolü Yönetmeliği"'ne uygun olarak imha edilmelidir.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.

Kavacık/Beykoz/İstanbul

## 8. RUHSAT NUMARASI

102/25

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi:29.07.1997

Ruhsat yenileme tarihi:10.02.2006

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ