

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ciqorin 10 mg kapseli, pehmeä
Ciqorin 25 mg kapseli, pehmeä
Ciqorin 50 mg kapseli, pehmeä
Ciqorin 100 mg kapseli, pehmeä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 10 mg, 25 mg, 50 mg tai 100 mg siklosporiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Jokainen 10 mg:n pehmeä kapseli sisältää noin 16 mg vedetöntä etanolia; 4,43 mg 70-prosenttista sorbitoliliuosta ja 43,40 mg makrogoliglyserolihydroksistearaattia.

Jokainen 25 mg:n pehmeä kapseli sisältää noin 40 mg vedetöntä etanolia; 7,42 mg 70-prosenttista sorbitoliliuosta ja 108,50 mg makrogoliglyserolihydroksistearaattia.

Jokainen 50 mg:n pehmeä kapseli sisältää noin 80 mg vedetöntä etanolia; 16,67 mg 70-prosenttista sorbitoliliuosta ja 217,0 mg makrogoliglyserolihydroksistearaattia.

Jokainen 100 mg:n pehmeä kapseli sisältää noin 160 mg vedetöntä etanolia; 28,83 mg 70-prosenttista sorbitoliliuosta ja 434,0 mg makrogoliglyserolihydroksistearaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä.

10 mg:n kapseli: Valkoinen tai luonnonvalkoinen, läpikuultamaton pehmeä liivatekapseli (soikea, koko 2, noin 9,0 x 5,5 mm), joka sisältää väritöntä tai hieman kellertävää öljymäistä liuosta.

25 mg:n kapseli: Keltainen, läpikuultamaton pehmeä liivatekapseli (soikea, koko 5, noin 12,2 x 7,6 mm), joka sisältää väritöntä tai hieman kellertävää öljymäistä liuosta ja joka on merkitty IVAX:in tiimalasi-logolla sekä tunnuksella ”25 mg”.

50 mg:n kapseli: Okrankeltainen, läpikuultamaton pehmeä liivatekapseli (pitkulainen, koko 11, noin 20,7 x 7,8 mm), joka sisältää väritöntä tai hieman kellertävää öljymäistä liuosta ja joka on merkitty IVAX:in tiimalasi-logolla sekä tunnuksella ”50 mg”.

100 mg:n kapseli: Ruskea, läpikuultamaton pehmeä liivatekapseli (pitkulainen, koko 20, noin 24,7 x 9,9 mm), joka sisältää väritöntä tai hieman kellertävää öljymäistä liuosta ja joka on merkitty IVAX:in tiimalasi-logolla sekä tunnuksella ”100 mg”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Elinsiirtoindikaatiot

Kiinteän elimen siirto

Kiinteän elimen siirron jälkeisen siirännäisen hylkimisen ehkäiseminen.

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

Luuytimensiirto

Allogeenisen luuytimensiirron ja kantasolusiirron jälkeisen siirännäisen hylkimisen ehkäiseminen. Käänteishyljännän (GVH-taudin) ehkäiseminen tai hoito.

Muut käyttöaiheet

Endogeeninen uveiitti

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

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

Nefroottinen oireyhtymä

Steroidiriippuvainen ja steroideille resistentti nefroottinen oireyhtymä, jonka syynä on jokin primaarinen munuaisheräsaarautta, kuten "minimal change"-nefropatia, fokaalinen ja segmentaalinen glomeruloskleroosi tai membranottinen glomerulonefriitti.

Siklosporiinia voidaan käyttää remissioden aikaansaamiseksi ja niiden ylläpitämiseen. Valmistetta voidaan myös käyttää steroideilla saavutetun remission ylläpitämiseen, jolloin steroidihoito on mahdollista lopettaa.

Nivelreuma

Vaikean, aktiivisen nivelreuman hoito.

Psoriaasi

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

Atooppinen dermatiitti

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tässä ilmoitetut suun kautta otetuksi tarkoitetut annokset ovat vain ohjeellisia.

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

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

Elinsiirto

Kiinteän elimen siirto

Siklosporiinihoito tulisi aloittaa leikkausta edeltävän 12 tunnin kuluessa annoksella 10–15 mg/kg jaettuna kahteen osa-annokseen. Tämä vuorokausiannos jatkuu yhdestä kahteen viikkoon leikkauksen jälkeen. Annosta pienennetään vähitellen lääkineen veressä olevan pitoisuuden mukaan paikallisten immunosuppressiivisten lääkkeiden hoitosuositusten mukaan, kunnes saavutetaan suositeltu ylläpitoannos, joka on noin 2–6 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen.

Kun siklosporiinia annetaan yhdessä muiden immunosuppressiivisten aineiden kanssa (esim. kortikosteroidien kanssa tai kolmesta tai neljästä valmisteesta koostuvan yhdistelmähoiton osana) voidaan käyttää pienempiä annoksia (alkuhoitona esim. 3–6 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen).

Luuytimensiirto

Alkuannos annetaan siirtoa edeltävänä päivänä. Useimmiten tähän tarkoitukseen käytetään mieluiten infuusiokonsentraattia luusta varten. Suositeltu laskimoon annettava annos on 3–5 mg/kg/vrk. Välittömästi

siirtoleikkauksen jälkeen infuusiota jatketaan tällä annoksella enintään 2 viikon ajan. Sen jälkeen siirrytään peroraaliseen ylläpitohoitoon siklosporiinilla ja vuorokausiannos on noin 12,5 mg/kg jaettuna kahteen osaan annokseen.

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

Jos hoito aloitetaan suun kautta otettavalla siklosporiinilla, suositeltu vuorokausiannos on 12,5–15 mg/kg jaettuna kahteen osaan annokseen ja hoito aloitetaan siirtoa edeltävänä päivänä.

Suuremmat siklosporiiniannokset tai hoito laskimoon annettavalla siklosporiinivalmisteella saattaa olla tarpeen, jos potilaalla on sellaisia maha-suolikanavan häiriöitä, jotka saattavat vähentää imeytymistä.

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

Muut käyttöaiheet

Kun siklosporiinia käytetään johonkin muuhun vakiintuneeseen käyttöaiheeseen kuin elinsiirtoon, hoidossa on noudatettava seuraavia yleisohjeita:

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

Verenpainetta on seurattava säännöllisesti.

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

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

Normaali antoreitti on suun kautta. Jos infuusiokonsentraattia liuosta varten käytetään, on noudatettava huolellisuutta määrittäessä sopivaa, suun kautta otettavaa annosta vastaavaa, laskimonsisäistä annosta. On suositeltavaa konsultoida lääkärin kanssa, jolla on kokemusta siklosporiinin käytöstä.

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

Ylläpitohoidon aikana alhaisin tehokas ja hyvin siedetty annos pitää määrittää yksilöllisesti.

Siklosporiinihoito on lopetettava, jos riittävää vastetta ei saavuteta tietyn ajan kuluessa (ks. tarkemmat tiedot myöhemmin) tai jos tehokas annos on ristiriidassa vakiintuneiden turvallisuusohjeiden kanssa.

Endogeeninen uveiitti

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

Remission saavuttamiseksi hoidon alkuvaiheessa tai inflammatoristen okulaaristen kohtausten torjumiseksi voidaan hoitoon lisätä systeemisiä kortikosteroideja, esim. prednisonia 0,2–0,6 mg/kg/vrk, jos siklosporiini ei yksin riitä tilanteen saattamiseksi hallintaan. Kolmen kuukauden jälkeen kortikosteroidien annosta voidaan laskea pienimpään tehokkaaseen annokseen.

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

Infektiot uveiitin aiheuttajana on suljettava pois ennen immunosuppressanttihoitoa aloittamista.

Nefroottinen oireyhtymä

Remission aikaansaamiseksi suositeltu vuorokausiannos jaetaan kahteen suun kautta annettavaan osa-annokseen.

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

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

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

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

Paranemiseen kuluva aika vaihtelee kolmesta kuuteen kuukauteen glomerulussairauden tyypistä riippuen. Jos tänä aikana ei ole havaittu mitään paranemista, siklosporiinihoito on lopetettava.

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

Ylläpitoehdossa annosta pienennetään vähitellen pienimpään tehokkaaseen annokseen.

Nivelreuma

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

Ylläpitohoitoon annos on sovittava yksilöllisesti pienimpään tehokkaaseen annokseen siedettävyyden mukaan.

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

Psoriaasi

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

Jos potilaan tila vaatii nopeaa paranemista, hoito voidaan aloittaa annoksella 5 mg/kg/vrk. Kun tyydyttävä tulos on saavutettu, siklosporiinin anto voidaan lopettaa ja psoriaasin uusiutuessa sitä hoidetaan antamalla siklosporiinia edellisellä hoitokerralla tehokkaaksi osoittautuneella annoksella. Jotkut potilaat saattavat tarvita jatkuvaa ylläpitohoitoa.

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

Atooppinen dermatiitti

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

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

Siirtyminen suun kautta otettavasta siklosporiinista suun kautta otettavaan mikroemulsoituun siklosporiiniin
Saatavilla oleva tieto viittaa siihen, että vaihdettaessa tavallisesta suun kautta otettavasta siklosporiinista samaan määrään mikroemulsoitua siklosporiinia (vaihto 1:1), pienimmät siklosporiinipitoisuudet kokoveressä ovat vastaavat. Monilla potilailla voidaan kuitenkin todeta suurempia huippupitoisuuksia (C_{max}) ja kasvanutta altistusta vaikuttavalle aineelle (AUC). Pienellä osalla potilaista nämä muutokset ovat tuntuvampia ja voivat olla kliinisesti merkitseviä. Lisäksi siklosporiinin imeytyminen mikroemulsoidusta siklosporiinivalmisteesta on tasaisempaa ja siklosporiinin minimipitoisuuden ja kokonaisaltistuksen (AUC) välinen korrelaatio on vahvempi kuin tavallisella siklosporiinilla.

Koska siirtyminen tavallisen siklosporiinin käytöstä mikroemulsoidun siklosporiinin käyttöön saattaa aiheuttaa lisääntyneitä siklosporiinialtistusta, seuraavia sääntöjä on noudatettava:

Elinsiirtopotilaille mikroemulsoitu siklosporiini aloitetaan samalla vuorokausiannoksella kuin tavallista siklosporiinivalmistetta käytettäessä. Siklosporiinin minimipitoisuuksia kokoveressä on seurattava aluksi 4–7 vuorokauden ajan mikroemulsoituun siklosporiiniin käyttöön siirtymisen jälkeen. Ensimmäisten 2 kuukauden ajan vaihdon jälkeen on myös seurattava kliinisiä turvallisuusparametrejä, kuten munuaistoimintaa ja potilaan verenpainetta. Jos siklosporiinin minimipitoisuus ylittää terapeuttisen alueen ja/tai kliinisten turvallisuusparametrien tulokset huononevat, annosta on muutettava sen mukaan.

Muita käyttöaiheita hoidettaessa mikroemulsoidun siklosporiinin käyttö aloitetaan samalla vuorokausiannoksella kuin tavallista siklosporiinia käytettäessä. Munuaisten toimintaa ja verenpainetta on seurattava 2, 4 ja 8 viikon kuluttua vaihdosta. Jos verenpaine on merkittävästi korkeampi kuin ennen vaihtoa, tai jos havaitaan yli 25 % lasku eGFR:ssä ennen siklosporiinihoitoa todettuun arvoon nähden useammin kuin yhdessä määrittäyksessä, annosta on pienennettävä (ks. myös Lisävarotoimet kohdassa 4.4). Jos ilmenee odottamatonta toksisuutta tai siklosporiinin tehon puutetta, myös minimipitoisuutta veressä on seurattava (ks. kohta 4.4).

Vaihto toisesta suun kautta otettavasta siklosporiinivalmisteesta

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

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Kaikki käyttöaiheet

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

Muut käyttöaiheet

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

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

Siklosporiinin käyttöä lapsille muihin elinsiirtokäyttöaiheen ulkopuolisiin käyttöaiheisiin kuin nefroottiseen oireyhtymään, ei voi suositella (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

Kokemuksia siklosporiinin käytöstä iäkkäille on vähän.

Siklosporiinilla tehdyissä kliinisissä nivelreumatutkimuksissa systolisen hypertension kehittyminen ja kreatiinipitoisuuden suurentuminen seerumissa ≥ 50 % lähtötilanteeseen verrattuna 3–4 kuukauden kuluttua lääkehoidon aloittamisesta oli todennäköisempää 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla.

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

Antotapa

Suun kautta

Ciqorin-kapselit on nieltävä kokonaisina.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lääkäriin valvonta

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

Lymfoomat ja muut pahanlaatuiset kasvaimet

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

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

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

Infektiot

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

Munuaistoksisuus

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

Maksatoksisuus

Siklosporiini saattaa myös aiheuttaa annoksesta riippuvaa ja palautuvaa seerumin bilirubiinin ja maksaentsyymiarvojen nousua (ks. kohta 4.8). Pyytämällä tai spontaanisti on saatu ilmoituksia

maksatoksisuudesta ja maksavaurioista, kuten kolestaasista, ikteruksesta, hepatiitista ja maksan vajaatoiminnasta siklosporiinihoitoa saaneilla potilailla. Suurimmalla osalla ilmoitusten potilaista oli merkittäviä muita samanaikaisia sairauksia, perussairauksia tai muita sekoittavia tekijöitä, kuten infektiokomplikaatioita ja samanaikainen, mahdollisesti maksatoksinen lääkitys. Joissakin tapauksissa, pääasiassa elinsiirtopotilailla, kuolemaan johtavia seurauksia on raportoitu (ks. kohta 4.8). Maksan toimintaa kuvaavien parametrien säännöllinen seuraaminen paikallisten ohjeiden mukaisesti on siksi välttämätöntä ja poikkeavat arvot saattavat edellyttää annoksen pienentämistä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

Iäkkäiden potilaiden munuaisten toimintaa on seurattava erityisen huolellisesti.

Siklosporiinipitoisuuksien seuranta (ks. kohta 4.2)

Kun siklosporiinia annetaan elinsiirtopotilaille, siklosporiinipitoisuuden rutiininomainen seuranta veressä on tärkeä turvallisuustoimenpide. Siklosporiinipitoisuuksien seurantaan kokoverestä suositellaan käytettäväksi spesifistä monoklonaalista vasta-ainetta (kanta-aineen määrittäminen). Myös HPLC-menetelmää, joka niin ikään mittaa lähtöaineen määrää, voidaan käyttää. Jos käytetään plasmaa tai seerumia, on käytettävä vakiintunutta erotusmenetelmää (aika ja lämpötila).

Maksansiirtopotilaiden alkuvaiheen seurannassa pitää käyttää joko spesifistä monoklonaalista vasta-ainemenetelmää tai rinnakkaismäärittystä sekä spesifisellä että ei-spesifisellä monoklonaalaisella vasta-aineella, jotta voidaan varmistua siitä, että annos heikentää immuunivastetta riittävästi.

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

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

Kohonnut verenpaine

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

Veren rasva-arvojen suureneminen

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

Hyperkalemia

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

Hypomagnesemia

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

Hyperurikemia

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on hyperurikemia.

Elävät, heikennetyt rokotteet

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

Yhteisvaikutukset

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

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

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

Siklosporiini on CYP3A4:n, useiden eri lääkeaineiden uloskuljetusta hoitavan P-glykoproteiinin sekä orgaanisten anionien kuljettajaproteiinien (OATP) estäjä, ja se voi suurentaa sellaisten samanaikaisesti käytössä olevien lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa, jotka ovat tämän entsyymien ja/tai näiden kuljettajaproteiinien substraatteja. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa tällaisia lääkkeitä yhdessä siklosporiinin kanssa tai niiden samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.5). Siklosporiini suurentaa altistusta HMG-CoA-reduktaasin estäjille (statiineille). Jos samanaikaisesti käytetään siklosporiinia, statiinien annostusta pienennetään ja tiettyjen statiinien samanaikaista käyttöä vältetään kyseisten statiinien valmisteyhteenvetojen mukaisesti. Statiinihoito on tauotettava tai lopetettava, jos potilaalla on myopatian oireita tai löydöksiä tai hänellä on rabdomyolyysin aiheuttamalle vaikealle munuaisvauriolle (myös munuaisten vajaatoiminnalle) altistavia riskitekijöitä (ks. kohta 4.5).

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

Erityiset apuaineet: Makrogoliglyserolihydroksistearaatti

Ciqorin sisältää makrogoliglyserolihydroksistearaattia, joka voi aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

Erityiset apuaineet: Etanoli

Ciqorin sisältää noin 14,7 tilavuus-% etanolia. 500 mg:n annos sisältää 797,5 mg etanolia, mikä vastaa 20 ml olutta tai noin 8 ml viiniä per annos. Tämä saattaa olla haitallista alkoholista riippuvaisille potilaille ja pitää ottaa huomioon myös raskaana olevien tai imettävien potilaiden, samoin kuin sellaisten potilaiden kohdalla, joilla on maksavaurio tai epilepsia, tai jos lääkettä annetaan lapselle.

Erityiset apuaineet: Sorbitoli

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Lisävaroitimet muissa kuin elinsiirtoindikaatioissa

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

Luotettava munuaistoiminnan lähtöarvo tulee määrittää vähintään kahdella eGFR:n mittauksella ennen

hoidon aloittamista. Munuaistoimintaa on seurattava säännöllisesti koko hoidon ajan annoksen säätämiseksi (ks. Kohta 4.2).

Lisävarotoimet endogeenisessa uveitissa

Siklosporiinia on annettava varoen potilaille, joilla on neurologinen Behçetin oireyhtymä. Näiden potilaiden neurologista tilaa on seurattava huolellisesti.

Siklosporiinin käytöstä endogeenista uveittia sairastaville lapsille on vain vähän kokemusta. Lisävarotoimet nefroottisessa oireyhtymässä.

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

Joidenkin potilaiden kohdalla siklosporiinin munuaisvaikutukset saattaa olla vaikeaa havaita, koska myös itse nefroottinen oireyhtymä aiheuttaa munuaisten toiminnan heikkenemistä. Tämä selittää ne harvat tapaukset, joissa on havaittu siklosporiiniin liittyviä munuaisten rakenteellisia muutoksia ilman kreatiinipitoisuuden kohoamista seerumissa. Munuaisbiopsiaa on harkittava, kun potilaalla on steroidihoitoa vaativa "minimalchange" nefropatia ja siklosporiinihoitoa on annettu yli vuoden ajan.

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

Lisävarotoimet nivelreumassa

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

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

Lisävarotoimet psoriaasissa

Lääkityksen lopettamista suositellaan, jos siklosporiinihoidon aikana kehittyy verenpainetauti, jota ei saada hallintaan asianmukaisella hoidolla.

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

Siklosporiinin käytöstä psoriaasia sairastaville lapsille on vain vähän kokemusta.

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

Muutamilla siklosporiinihoitoa saaneilla psoriaasipotilailla on esiintynyt lymfoproliferatiivisia sairauksia, nämä reagoivat hoidon välittömään lopettamiseen.

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

Lisävarotoimet atooppisessa dermatiitissa

Lääkityksen lopettamista suositellaan, jos siklosporiinihoidon aikana kehittyä verenvainetauti, jota ei saada hallintaan asianmukaisella hoidolla.

Kokemuksia siklosporiinin käytöstä lapsille, joilla on atooppinen dermatiitti, on vähän.

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

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

Siklosporiinihoidon aikana havaittua lymfadenopatiaa tulisi seurata säännöllisesti.

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

Aktiivisten herpes simplex -infektioiden pitää antaa parantua ennen siklosporiinihoidon aloittamista. Hoidon aikana ilmaantuessaan ne eivät kuitenkaan välttämättä anna aiheutta lääkitymiseen, ellei infektio ole vaikea.

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

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

Käyttö lapsille muissa kuin elinsiirtoindikaatioissa

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa

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

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

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

Lääkevalmisteet, joiden tiedetään vähentävän tai lisäävän siklosporiinin hyötyosuutta: Elinsiirtopotilailla siklosporiinipitoisuuksien usein toistuva määrittäminen ja tarvittaessa siklosporiiniannoksen sovittaminen ovat välttämättömiä erityisesti samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteen aloituksen tai lopettamisen yhteydessä. Muilla kuin elinsiirtopotilailla siklosporiinin veressä todetun pitoisuuden ja kliinisten

vaikutusten välistä yhteyttä ei tunneta yhtä hyvin. Jos tunnetusti siklosporiinin pitoisuutta lisääviä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti, tiheä munuaisten toiminnan arviointi ja siklosporiiniin liittyvien haittavaikutusten huolellinen seuranta saattavat olla tarkoituksenmukaisempia kuin pitoisuuden määrittäminen verestä.

Lääkevalmisteet, jotka pienentävät siklosporiinin pitoisuutta

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

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

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

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

Lääkevalmisteet, jotka suurentavat siklosporiinin pitoisuutta

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

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

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

Verapamiili suurentaa siklosporiinin pitoisuuksia veressä 2–3-kertaisiksi.

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

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

Danatsolin on raportoitu suurentavan siklosporiinin pitoisuuksia veressä noin 50 %.

Diltiatseemi (annoksella 90 mg päivässä) voi suurentaa siklosporiinin pitoisuuksia plasmassa jopa 50 %. *Imatinibi* voi suurentaa siklosporiinin altistusta ja C_{max}-arvoa noin 20 %.

Yhteisvaikutukset ruoan kanssa

Greipin ja greippimehun samanaikaisen nauttimisen on raportoitu lisäävän siklosporiinin hyötyosuutta.

Yhdistelmät, joilla on lisääntynyt nefrotoksisuusriski

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä siklosporiinia samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla osoitettavasti on nefrotoksista yhteisvaikutusta, kuten *aminoglykosidit (mukaan lukien gentamysiini, tobramysiini), amfoterisiini B, siprofloksasiini, vankomysiini, trimetopriimi*

(+ sulfametoksatsoli); fibriinihappojohdannaiset (esim. betsafibraatti, fenofibraatti); tulehduskipulääkkeet (mukaan lukien diklofenaakki, naprokseeni, sulindaakki); melfalaani, histamiini H₂-reseptorin antagonistit (esim. simetidiini, ranitidiini), metotreksaatti (ks. kohta 4.4).

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

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

Siklosporiinin vaikutukset muihin lääkkeisiin

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

Joitain esimerkkejä on lueteltu alla:

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

Taulukko 1 Yleisesti käytettyjen statiinien ja siklosporiinin yhteiskäytöstä seuraavat muutokset altistuksessa

Statiini	Käytettävät annokset	Kerrannaismuutos altistuksessa
Atorvastatiini	10-80 mg	8-10
Simvastatiini	10-80 mg	6-8
Fluvastatiini	20-80 mg	2-4
Lovastatiini	20-40 mg	5-8
Pravastatiini	20-80 mg	5-10
Rosuvastatiini	5-40 mg	5-10
Pitavastatiini	1-4 mg	4-6

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta rotilla ja kaneilla.

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Siklosporiinin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tietoa.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

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

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

Infektiot

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

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

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

Kliinisten tutkimusten haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

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

Taulukko 1: Kliinisissä tutkimuksissa todetut haittavaikutukset

Veri ja imukudos

Yleiset:
Melko harvinaiset:
Harvinaiset:

Yleisyys tuntematon*:

Leukopenia
Anemia, trombosytopenia
Mikroangiopaattinen hemolyyttinen anemia,
hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä
Tromboottinen mikroangiopatia, tromboottinen
trombosytopeeninen purppura

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin yleiset:
Yleiset:

Hyperlipidemia
Hyperglykemia, ruokahaluttomuus, hyperurikemia,
hyperkalemia, hypomagnesemia

Hermosto

Hyvin yleiset:
Yleiset:
Melko harvinaiset:

Vapina, päänsärky
Kouristukset, parestesiat
Enkefalopatia, mukaan lukien posteriorinen
reversiibeli
enkefalopatiaoireyhtymä (PRES), merkit ja oireet,
kuten kouristukset, sekavuus, epätietoisuus ajasta ja
paikasta, vähentynyt reagointi, agitaatio,
unettomuus, näköhäiriöt, kortikaalinen sokeus,
kooma, pareesi, pikkuaivoataksia
Motorinen polyneuropatia
Näköhermon nystyn turvotus, mukaan lukien
papilledeema, johon voi liittyä hyvänlaatuisesta
kallonsisäisen paineen noususta johtuvaa näön
heikkenemistä
Migreeni

Harvinaiset:
Hyvin harvinaiset:

Yleisyys tuntematon*:

Verisuonisto

Hyvin yleiset:
Yleiset:

Hypertensio
Flush-oireet

Ruoansulatuselimistö

Yleiset:

Pahoinvointi, oksentelu, vatsavaivat/-kivut, ripuli,
ienhyperplasia, ulkustauti
Pankreatiitti

Harvinaiset:

Maksa ja sappi

Yleiset:
Yleisyys tuntematon*:

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

Iho ja ihonalainen kudos

Hyvin yleiset:
Yleiset:
Melko harvinaiset:

Hirsutismi
Akne, liikakarvaisuus
Allergiset ihottumat

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleiset:
Harvinaiset:

Lihaskouristukset, lihaskivut
Lihasheikkous, myopatia

Munuaiset ja virtsatiet

Hyvin yleiset: Munuaisten toimintahäiriöt (ks. kohta 4.4)

Sukupuolie limet ja rinnat

Harvinaiset: Kuukautishäiriöt, gynekomastia

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset: Kuume, uupumus

Melko harvinaiset: Turvotus, painon nousu

*

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

Muut myyntiluvan myöntämisen jälkeen ilmenneet haittavaikutukset

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

Akuutti ja krooninen nefrotoksisuus

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

Pediatriset potilaat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

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

Oireet

Kokemuksia siklosporiinin akuutista yliannostuksesta on vähän. Suun kautta otettua siklosporiinia on siedetty 10 g:aan (noin 150 mg/kg) asti suhteellisen pienin klinisin jälkiseurauksin, kuten oksentelu, uneliaisuus, päänsärky, takykardia ja muutamilla potilailla keskivaikava palautuva munuaisten toimintahäiriö. Vakavia myrkytysoireita on kuitenkin raportoitu vastasyntyneillä ennenaikaisesti syntyneillä vauvoilla vahingossa tapahtuneen parenteraalisen siklosporiinin yliannostuksen jälkeen.

Hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Siklosporiini (tunnetaan myös nimellä syklosporiini A) on syklinen polypeptidi, joka koostuu 11 aminohaposta. Se on voimakas immunosuppressiivinen aine, jonka eläimillä estää allogeenisen ihosiirännäisen, sydänsiirännäisen, munuaissiirännäisen, haimasiirännäisen, luuydinsiirännäisen, ohutsuolisiirännäisen ja keuhkosiirännäisen hylkimistä. Tutkimukset viittaavat siihen, että siklosporiini estää soluvälitteisten reaktioiden kehittymistä, mukaan lukien elinsiirännäistä vastaan suunnattu immuunivaste, viivästynyt ihon yliherkkyys, kokeellinen allerginen aivo-selkäydintulehdus, adjuvanttiartriitti, käänneishyljintä (GVHD) ja myös T-soluista riippuva vasta-ainetuotanto.

Solutasolla siklosporiini estää lymfokiinien, mukaan lukien interleukiini-2:n (T-solukasvutekijän, TCGF), tuotannon ja vapautumisen. Siklosporiini näyttää salpaavan jäljellä olevia solukierron G0- tai G1-vaiheessa olevia lymfosyyttejä ja estää antigeenien laukaiseman, aktivoituneiden T-solujen tuottaman, lymfokiinien vapautumisen.

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

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

Pediatriset potilaat

Siklosporiinin on osoitettu olevan tehokas steroidiriippuvaisen nefroottisen oireyhtymän hoidossa.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

Mikroemulsoitua siklosporiinia käytettäessä C_{max} -arvo on 59 % suurempi ja biologinen hyötyosuus keskimäärin 29 % suurempi tavalliseen siklosporiiniin verrattuna. Käytettävissä oleva tieto osoittaa, että vaihdettaessa tavallisesta siklosporiinista samassa suhteessa mikroemulsoituun siklosporiiniin (vaihto 1:1) minimipitoisuudet kokoveressä ovat verrannolliset ja pysyvät halutulla terapeuttisella alueella.

Mikroemulsoidun siklosporiinin annostelu parantaa siklosporiinin altistuksen annosvasteen (AUC_B) lineaarisuutta. Mikroemulsoidun siklosporiinin imeytymisprofiili on tasaisempi ja aterioilla sekä päivärytmillä on siihen vähemmän vaikutusta tavallisen siklosporiinin käyttöön verrattuna.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Siklosporiinin terminaalista puoliintumisaajasta raportoidut tiedot vaihtelevat suuresti riippuen käytetystä menetelmästä ja kohderyhmästä. Terminaalinen puoliintumisaika vaihteli 6,3 tunnista (terveet vapaaehtoiset) 20,4 tuntiin (potilaat, joilla oli vaikea maksasairaus) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Eliminaation puoliintumisaika munuaissiirtopotilailla oli noin 11 tuntia (vaihteluväli 4–25 tuntia).

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

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

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Siklosporiinin farmakokineettiset tiedot lapsipotilailta ovat hyvin vähäisiä. 15 iältään 3-16-vuotiaalla munuaistransplantaatiopotilaalla, siklosporiinin kokonaispuhdistuma verestä laskimon sisäisen siklosporiiniannoksen jälkeen oli $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg (testi: Cyclo-trac specific RIA). Seitsemän iältään 2 - 16-vuotiaasta munuaistransplantaatiopotilasta käsitäneessä tutkimuksessa, siklosporiinin puhdistuma vaihteli välillä 9,8 - 15,5 ml/min/kg. Yhdeksällä iältään 0,6 - 5,6 vuotiaalla maksatransplantaatiopotilaalla, puhdistuma oli $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (testi: HPLC). Kun tilannetta verrataan aikuisiin elinsiirtopotilaisiin, erilaisten suun kautta otettavien siklosporiinivalmisteiden biologisten hyötyosuuksien erot ovat lapsipotilailla samankaltaiset kuin aikuisillakin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Siklosporiinilla ei ole ollut mutageenista tai teratogeenista vaikutusta tavanomaisissa koejärjestelyissä oraalilla annolla (rotat enintään 17 mg/kg/vrk ja kanit enintään 30 mg/kg/vrk suun kautta). Toksisilla annoksilla (rotat 30 mg/kg/vrk ja kanit 100 mg/kg/vrk peroraalisesti) siklosporiini oli embryo- ja

fetotoksinen, mikä havaittiin lisääntyneenä prenataalisena ja postnataalisena kuolleisuutena ja alentuneena sikiön painona, johon liittyi luuston kehitysviivästymää.

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Makrogoliglyserolihydroksi stearaatti,
glyserolimonolinoleaatti,
dietyleeniglykolimonoetyylieetteri,
vedetön etanoli,
D,L-alfatokoferoli.

Kapselin kuori:

10 mg kaps:

Liivate,
glyseroli 85 %,
nestemäinen sorbitoli (kiteytymätön, E 420),
glysiini,
titaanidioksidi (E 171),
kevyt nestemäinen parafiini.

25 ja 50 mg kaps:

Liivate,
glyseroli 85 %,
nestemäinen sorbitoli (kiteytymätön, E 420),
glysiini,
titaanidioksidi (E 171),
keltainen rautaoksidi (E 172),
kevyt nestemäinen parafiini.

100 mg kaps:

Liivate,
glyseroli 85 %,

nestemäinen sorbitoli (kiteytymätön, E 420),
glysiini,
titaanidioksidi (E 171),
ruskea rautaoksidi (E 172),
kevyt nestemäinen parafiini.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Ei saa jäättyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

OPA/Alu/PVC-alumiiniläpipainopakkaukset.

Pakkauskoot: 20, 30, 50, 50 x 1, 60, 60 x 1, 90 ja 100 pehmeää kapselia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

10 mg: 30605
25 mg: 30606
50 mg: 30607
100 mg: 30608

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.12.2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.5.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.10.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ciqorin 10 mg kapslar, mjuka
Ciqorin 25 mg kapslar, mjuka
Ciqorin 50 mg kapslar, mjuka
Ciqorin 100 mg kapslar, mjuka

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje mjuk kapsel innehåller 10 mg, 25 mg, 50 mg eller 100 mg ciklosporin

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje 10 mg mjuk kapsel innehåller cirka 16 mg vattenfri etanol, 4,43 mg 70 % sorbitol och 43,40 mg makrogolglycerolhydroxistearat.

Varje 25 mg mjuk kapsel innehåller cirka 40 mg vattenfri etanol, 7,42 mg 70 % sorbitol och 108,50 mg makrogolglycerolhydroxistearat.

Varje 50 mg mjuk kapsel innehåller cirka 80 mg vattenfri etanol, 16,67 mg 70 % sorbitol och 217,0 mg makrogolglycerolhydroxistearat.

Varje 100 mg mjuk kapsel innehåller cirka 160 mg vattenfri etanol, 28,83 mg 70 % sorbitol och 434,00 mg makrogolglycerolhydroxistearat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, mjuk

10 mg kapsel: Ogenomskinlig, vit till benvit, mjuk gelatinkapsel (oval, storlek 2, cirka 9,0 x 5,5 mm) innehållande färglös till svagt gulaktig oljig vätska

25 mg kapsel: Ogenomskinlig, gul, mjuk gelatinkapsel (oval, storlek 5, cirka 12,2 x 7,6 mm) innehållande färglös till svagt gulaktig oljig vätska, märkt med IVAX ”timglas”-logotyp samt ”25 mg”

50 mg kapsel: Ogenomskinlig, ockragul, mjuk gelatinkapsel (avlång, storlek 11, cirka 20,7 x 7,8 mm) innehållande färglös till lätt gulaktig oljig vätska, märkt med IVAX ”timglas”-logotyp samt ”50 mg”

100 mg kapsel: Ogenomskinlig, brun, mjuk gelatinkapsel (avlång, storlek 20, cirka 24,7 x 9,9 mm) innehållande färglös till svagt gulaktig oljig vätska, märkt med IVAX ”timglas”-logotyp samt ”100 mg”.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Transplantationsindikationer

Organtransplantation

För prevention av transplantatavstötning efter organtransplantation.

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

Benmärgstransplantation

För prevention av transplantatavstötning efter allogen benmärgs- och stamcellstransplantation.

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

Andra indikationer än vid transplantation

Endogen uveit

Behandling av synhotande, intermediär eller posterior uveit av icke-infektiöst ursprung hos patienter där konventionell behandling inte haft effekt eller orsakat oacceptabla biverkningar.

Behandling av Behçets uveit med upprepade inflammationer som drabbar retina hos patienter utan neurologiska manifestationer.

Nefrotiskt syndrom

Steroidberoende och steroidresistent nefrotiskt syndrom orsakat av någon primär glomerulär sjukdom såsom ”minimal-change”-nefropati, fokal och segmentell glomeruloskleros, eller membranös glomerulonefrit.

Ciqorin kan användas för att inducera och upprätthålla remission. Det kan också användas för att upprätthålla steroidinducerad remission och möjliggöra utsättning av steroidbehandling.

Reumatoid artrit

Behandling av svår, aktiv reumatoid artrit.

Psoriasis

Behandling av svår psoriasis hos patienter där konventionell behandling är olämplig eller ineffektiv.

Atopisk dermatit

Ciklosporin är indicerat för patienter med svår atopisk dermatit när systemisk behandling krävs.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosangivelserna för peroral administrering är endast avsedda som riktlinjer.

Dygnsdosen av ciklosporin ska delas upp på två doseringstillfällen jämnt fördelat över dagen. Det rekommenderas att ciklosporin administreras enligt ett konsekvent schema avseende tid på dygnet och i förhållande till måltiderna.

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

Transplantation

Organtransplantation

Behandling med ciklosporin ska initieras inom 12 timmar före operationen med en dos på 10-15 mg/kg uppdelat på 2 doseringstillfällen. Denna dygnsdos ska bibehållas i 1-2 veckor efter operationen, varefter den gradvis sänks beroende på blodnivåerna enligt lokala immunsuppressiva protokoll, tills en rekommenderad underhållsdos på omkring 2-6 mg/kg uppdelat på 2 doseringstillfällen har uppnåtts.

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

Benmargstransplantation

Behandlingen bör starta dagen före transplantationen. I de flesta fall startas behandlingen helst med koncentrat till infusionsvätska, lösning. Den rekommenderade intravenösa dosen är 3-5 mg/kg/dygn. Infusionen ges med denna dos omedelbart efter transplantationen i upp till 2 veckor innan man övergår till

peroral underhållsbehandling med ciklosporin med dygnsdoser på cirka 12,5 mg/kg uppdelat på 2 doseringstillfällen.

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

Om ciklosporin används som initial behandling är den rekommenderade dygnsdosen 12,5-15 mg/kg uppdelat på 2 dosstillfällen, med början dagen före transplantationen.

Vid gastrointestinala besvär som kan medföra sämre absorption kan högre doser av ciklosporin eller användning av intravenöst ciklosporin behövas.

Hos en del patienter inträffar GVHD när behandlingen med ciklosporin sätts ut, men oftast fås läget under kontroll då behandlingen åter sätts in. I sådana fall ska en initial oral laddningsdos på 10–12,5 mg/kg ges, följt av daglig oral administrering av den underhållsdos som tidigare funnits vara tillfredsställande. Låga doser av ciklosporin bör användas för att behandla mild, kronisk GVHD.

Övriga indikationer

När ciklosporin används vid andra indikationer än transplantation ska följande allmänna regler följas:

Innan behandlingen inleds ska ett tillförlitligt värde för njurfunktion vid baslinjen fastställas genom mätning vid minst två tillfällen. Uppskattad glomerulär filtrationshastighet (e-GFR) med MDRD-formeln kan användas för att uppskatta njurfunktion hos vuxna, och en lämplig formel ska användas för att fastställa e-GFR hos barn. Eftersom ciklosporin kan orsaka försämrad njurfunktion måste njurfunktionen kontrolleras regelbundet. Om e-GFR minskar med mer än 25 % under baslinjevärdet vid mer än ett på varandra följande mättillfälle måste ciklosporindosen reduceras med 25-50 %. Om minskningen av e-GFR från baslinjen överstiger 35 % ska ytterligare dosreducering övervägas. Dessa rekommendationer gäller även om patientens värden fortfarande ligger inom laboratoriets normalintervall. Om dosreduktionen inte lyckas förbättra e-GFR inom en månad ska ciklosporinbehandlingen sättas ut (se avsnitt 4.4).

Blodtrycket måste kontrolleras regelbundet.

Kontroll av bilirubin och leverfunktion fordras innan behandling påbörjas, och täta kontroller under behandling rekommenderas. Kontroll av serumlipider, kalium, magnesium och urinsyra rekommenderas före behandling och regelbundet under behandlingens gång.

Tillfälliga kontroller av ciklosporinnivån i blodet rekommenderas vid andra indikationer än vid transplantation, t.ex. när ciklosporin administreras samtidigt med substanser som kan inverka på ciklosporins farmakokinetik, eller vid händelse av ovanlig klinisk respons (t.ex. utebliven effekt eller ökad intolerans mot läkemedlet, såsom störningar i njurfunktionen).

Den normala administreringsvägen är peroralt. Om koncentrat till infusionsvätska används ska särskild hänsyn tas så att en adekvat intravenös dos administreras som motsvarar den orala dosen. Samråd med läkare som har erfarenhet av användning av ciklosporin rekommenderas.

Dygnsdosen får aldrig överskrida 5 mg/kg, utom för patienter med synhotande endogen uveit och för barn med nefrotiskt syndrom.

När det gäller underhållsbehandling ska den lägsta effektiva och väl tolererade dosen bestämmas individuellt.

Om patienten inte inom en viss tid (se närmare information längre fram i texten) uppvisar adekvat respons eller om den effektiva dosen inte är kompatibel med fastställda säkerhetsriktlinjer, ska behandlingen med ciklosporin sättas ut.

Endogen uveit

Den rekommenderade initialdosen för inducering av remission är 5 mg/kg/dygn peroralt uppdelat på två doseringstillfällen tills remission av aktiv uveit och förbättrad synskärpa har uppnåtts. Vid refraktär sjukdom kan dosen under en kort period ökas till 7 mg/kg/dygn.

För att nå remission i tidigt skede av behandlingen, eller för att motverka utbrott av ögoninflammation, kan systemisk kortikosteroidbehandling med exempelvis dygnsdoser på 0,2 - 0,6 mg/kg prednison läggas till i behandlingen om ciklosporin ensamt inte räcker till. Efter 3 månader kan kortikosteroiddosen trappas ned till lägsta effektiva dos.

För underhållsbehandling sänks dosen långsamt till lägsta effektiva nivå. Under remissionsfasen får dosen inte överskrida 5 mg/kg/dygn.

Infektiösa orsaker till uveit måste uteslutats innan immunsuppressiva läkemedel kan användas.

Nefrotiskt syndrom

För att inducera remission ges den rekommenderade dygnsdosen peroralt uppdelat på två doseringstillfällen.

Om njurfunktionen är normal (med undantag för proteinuri) är de rekommenderade dygnsdoserna följande:

- för vuxna: 5 mg/kg
- för barn: 6 mg/kg

Vid nedsatt njurfunktion ska initialdosen inte överskrida 2,5 mg/kg/dygn.

Ciklosporin i kombination med låga doser orala kortikosteroider rekommenderas om effekten av enbart ciklosporin inte är tillräcklig, särskilt hos steroidresistenta patienter.

Tid till förbättring varierar från 3 till 6 månader beroende på typ av glomerulopati. Om ingen förbättring noteras under denna tid ska behandlingen med ciklosporin avbrytas.

Doserna ska anpassas individuellt efter effekt (proteinuri) och säkerhet, men de får inte överskrida 5 mg/kg/dygn för vuxna och 6 mg/kg/dygn för barn.

För underhållsbehandling sänks dosen långsamt till lägsta effektiva nivå.

Reumatoid artrit

Under de 6 första behandlingsveckorna är den rekommenderade dosen 3 mg/kg/dygn peroralt uppdelat på två doseringstillfällen. Vid otillräcklig effekt kan dygnsdosen ökas gradvis så länge patienten tolererar det, men dosen får inte överstiga 5 mg/kg. Upp till 12 veckors behandling med ciklosporin kan behövas innan full effekt uppnås.

För underhållsbehandling måste dosen titreras individuellt till lägsta effektiva nivå beroende på tolerabilitet.

Ciklosporin kan kombineras med lågdos kortikosteroider och/eller icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) (se avsnitt 4.4). Ciklosporin kan också kombineras med låga veckodoser metotrexat för patienter med otillräcklig respons på enbart metotrexat. I dessa fall ges initialt 2,5 mg/kg/dygn ciklosporin uppdelat på två doseringstillfällen per dag. Dosen kan vid behov ökas beroende på patientens tolerans.

Psoriasis

Behandling med ciklosporin får endast initieras av läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av psoriasis. Eftersom sjukdomen är så varierande måste behandlingen individanpassas. För att inducera remission är den rekommenderade initiala dosen 2,5 mg/kg/dygn peroralt, uppdelat på två doseringstillfällen. Om ingen förbättring skett efter 1 månad kan den dagliga dosen gradvis ökas, men den får inte överskrida 5 mg/kg. Behandlingen bör avbrytas om ingen tillräcklig respons avseende psoriasislesionerna uppnåtts inom

6 veckor vid doseringen 5 mg/kg/dygn, eller om den effektiva dosen inte är förenlig med de fastställda säkerhetsriktlinjerna (se avsnitt 4.4).

Initiala doser om 5 mg/kg/dygn kan utnyttjas hos patienter vars sjukdom kräver snabb förbättring. När tillfredsställande respons uppnåtts kan behandlingen med ciklosporin avbrytas. Vid återfall återupptas behandlingen med ciklosporin med tidigare effektiv dos. En del patienter kan behöva kontinuerlig underhållsbehandling.

För underhållsbehandling måste dosen titreras individuellt till lägsta effektiva nivå, och den får inte överskrida 5 mg/kg/dygn.

Atopisk dermatit

Behandling med ciklosporin får endast initieras av läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av atopisk dermatit. Eftersom sjukdomen är så varierande måste behandlingen individanpassas. Det rekommenderade dosintervallet ligger mellan 2,5 och 5 mg/kg/dygn peroralt uppdelat på två doseringstillfällen. Om en startdos på 2,5 mg/kg/dygn inte ger tillfredsställande resultat inom de två första behandlingsveckorna kan den dagliga dosen snabbt ökas upp till maximalt 5 mg/kg. I mycket svåra fall kan snabb effekt troligtvis lättare erhållas med en startdos på 5 mg/kg/dygn. När tillfredsställande resultat uppnåtts minskas dosen gradvis och om möjligt avslutas behandlingen med ciklosporin. Återfall kan behandlas med en ny behandlingsomgång med ciklosporin.

Även om en behandlingstid på 8 veckor kan vara tillräckligt för symtomfrihet, har behandling i upp till ett års tid har visats vara effektiv och väl tolererad, under förutsättning att riktlinjerna för kontroller följs.

Byte från oralt ciklosporinpreparat till oralt mikroemulsifierat ciklosporin

Tillgängliga data tyder på att ett 1:1-byte från ciklosporin till mikroemulsifierat ciklosporin ger jämförbara dalvärden för ciklosporinkoncentrationen i helblod. Hos många patienter kan emellertid högre max-koncentrationer (C_{max}) och ökad exponering för den aktiva substansen (AUC) uppträda. Hos en liten andel patienter är dessa förändringar mer betydande och kan ha klinisk signifikans. Variationen för absorption av ciklosporin är lägre från mikroemulsifierat ciklosporin och sambandet mellan dalvärden för ciklosporin och totalexponeringen (som AUC) är tydligare än med ciklosporin.

Eftersom bytet från ciklosporin till mikroemulsifierat ciklosporin kan leda till ökad exponering för ciklosporin måste följande regler följas:

För transplantationspatienter ska behandlingen med mikroemulsifierat ciklosporin inledas med samma dygnsdos som tidigare använts med ciklosporin. Dalvärdena för ciklosporinkoncentrationen i helblod ska kontrolleras initialt inom 4-7 dagar efter övergången till mikroemulsifierat ciklosporin. Dessutom måste kliniska säkerhetsparametrar som njurfunktion och blodtryck kontrolleras under de första 2 månaderna efter bytet. Om dalvärdena för ciklosporinnivån i blodet ligger över det terapeutiska intervallet och/eller de kliniska säkerhetsparametrarna försämras måste dosen justeras därefter.

När det gäller patienter som behandlas för andra indikationer än transplantation, ska behandlingen med mikroemulsifierat ciklosporin inledas med samma dygnsdos som tidigare använts med vanlig ciklosporin. Njurfunktion och blodtryck ska kontrolleras 2, 4 och 8 veckor efter bytet. Om blodtrycket betydligt överstiger nivån före bytet, eller om e-GFR minskar med mer än 25 % under värdet som förelåg före ciklosporinbehandlingen vid mer än ett mättillfälle, ska dosen minskas (se även "Ytterligare försiktighetsåtgärder" i avsnitt 4.4). Om ciklosporin ger oväntade toxiska effekter eller inte har någon effekt ska även dalvärdena i blodet följas upp (se avsnitt 4.4).

Byte från annat oralt ciklosporinpreparat

Byte från ett oralt ciklosporinpreparat till ett annat ska övervakas av läkare och även omfatta kontroll av ciklosporinnivåerna i blodet för transplanterade patienter.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Samtliga indikationer

Den renala elimineringen av ciklosporin är liten och dess farmakokinetik påverkas inte i någon större omfattning av nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Noggrann övervakning av njurfunktionen rekommenderas dock på grund av läkemedlets nefrotoxiska potential (se avsnitt 4.8 och 4.4).

Andra indikationer än transplantation

Med undantag av patienter som behandlas för nefrotiskt syndrom ska ciklosporin inte ges till patienter med nedsatt njurfunktion (se stycket om ytterligare försiktighetsåtgärder vid andra indikationer än vid transplantation i avsnitt 4.4). Patienter med nefrotiskt syndrom och nedsatt njurfunktion bör inte få högre initialdos än 2,5 mg/kg/dygn.

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

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

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

Äldre personer (från 65 år)

Erfarenhet av behandling av äldre personer med ciklosporin är begränsad.

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

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

Administreringssätt

Oral användning.

Ciqorin kapslarna ska sväljas hela.

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Medicinsk övervakning

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

Lymfom och andra maligna sjukdomar

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

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

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

Infektioner

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

Njurtoxicitet

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

Levertoxicitet

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

Äldre personer (från 65 år)

Hos äldre patienter bör njurfunktionen kontrolleras särskilt noga.

Kontroll av ciklosporinnivån (se avsnitt 4.2)

När ciklosporin används till transplanterade patienter är rutinmässiga kontroller av ciklosporinnivån i blodet en viktig säkerhetsåtgärd. För bestämning av ciklosporinnivån i helblod rekommenderas en specifik

monoklonal antikropp (mätning av moderssubstans). En HPLC-metod (high-performance liquid chromatography), som också mäter moderssubstansen, kan också användas. Om plasma eller serum används ska ett standard-separationsprotokoll (tid och temperatur) följas.

Vid de initiala kontrollerna av levertransplanterade patienter ska antingen den specifika monoklonala antikroppen användas, alternativt ska parallella mätningar med både den specifika monoklonala antikroppen och den icke-specifika monoklonala antikroppen utföras för att säkerställa en dos som ger adekvat immunsuppression.

Tillfälliga kontroller av ciklosporinnivån i blodet rekommenderas för icke-transplanterade patienter, t.ex. när ciklosporin administreras samtidigt med substanser som kan interferera med ciklosporins farmakokinetik eller vid händelse av ovanlig klinisk respons (t.ex. utebliven effekt eller ökad intolerans mot läkemedlet, såsom nedsatt njurfunktion).

Man måste ha i åtanke att ciklosporinnivån i blod, plasma eller serum endast är en av många faktorer som bidrar till patientens kliniska status. Resultaten bör därför endast användas som vägledning för dosering och i kombination med andra kliniska parametrar och laboratorievärden.

Hypertoni

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

Förhöjda blodfetter

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

Hyperkalemi

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

Hypomagnesemi

Ciklosporin effektiviserar elimineringen av magnesium. Detta kan leda till symtomatisk hypomagnesemi, särskilt strax före transplantationen, under den och strax efter den. Kontroll av magnesiumnivån rekommenderas därför under denna period, särskilt vid neurologiska symtom eller tecken. Vid behov ska magnesiumtillskott ges.

Hyperurikemi

Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med hyperurikemi.

Levande, försvagade vacciner

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

Interaktioner

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

Njurtoxicitet ska kontrolleras när användning av ciklosporin initieras tillsammans med aktiva substanser som ökar ciklosporinnivån eller med substanser som uppvisar nefrotisk synergism (se avsnitt 4.5).

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

Ciklosporin är en hämmare av CYP3A4, transportproteinet P-glykoprotein (som svarar för transporten av många olika läkemedel) och organiskt anjoniskt transportprotein (OATP) och kan öka plasmanivåerna av läkemedel som ges samtidigt och som är substrat för detta enzym och/eller transportprotein. Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av ciklosporin med sådana läkemedel, alternativt ska samtidig användning undvikas (se avsnitt 4.5). Ciklosporin ökar exponeringen för HMG-CoA reduktashämmare (statiner). Dosen för statiner ska minskas om de ges samtidigt med ciklosporin och samtidig användning av vissa statiner ska undvikas enligt respektive statins produktresumé. Statinbehandlingen måste tillfälligt avbrytas eller sättas ut helt hos patienter med tecken och symtom på myopati, eller hos dem med riskfaktorer som predisponerar för allvarlig njurskada (även njurinsufficiens) sekundärt till rabdomyolys (se avsnitt 4.5).

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

Särskilda hjälpämnen: Makrogolglycerolhydroxistearat

Ciqorin innehåller makrogolglycerolhydroxistearat, som kan ge magbesvär och diarré.

Särskilda hjälpämnen: Etanol

Ciqorin innehåller ca 14,7 vol-% etanol. En dos på 500 mg innehåller 797,5 mg etanol, motsvarande 20 ml öl eller cirka 8 ml vin. Detta kan vara skadligt för personer som lider av alkoholism och bör beaktas för gravida och ammande kvinnor, patienter med leversjukdom eller epilepsi, eller om patienten är ett barn.

Särskilda hjälpämnen: Sorbitol

Patienter med sällsynt hereditär fruktosintolerans bör inte använda detta läkemedel.

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid icke-transplantationsindikationer

Patienter med nedsatt njurfunktion (undantaget patienter med nefrotiskt syndrom där viss grad av nedsatt njurfunktion är tillåten), okontrollerad hypertoni, okontrollerade infektioner eller någon typ av malignitet bör inte behandlas med ciklosporin.

Innan behandling inleds ska en tillförlitlig utvärdering av njurfunktionen vid baslinjen fastställas genom mätning av e-GFR vid minst två tillfällen. Njurfunktionen måste kontrolleras ofta under behandlingen för att dosjusteringar ska kunna göras (se avsnitt 4.2).

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid endogen uveit

Ciklosporin ska administreras med försiktighet till patienter med neurologiskt Behçets syndrom. Neurologisk status för dessa patienter ska följas noga.

Erfarenhet av användning av ciklosporin till barn med endogen uveit är begränsad.

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid nefrotiskt syndrom

Patienter med onormal njurfunktion vid baslinjen ska initialt behandlas med 2,5 mg/kg/dygn och övervakas mycket noggrant.

Hos en del patienter kan det vara svårt att upptäcka en nedsatt njurfunktion som orsakats av ciklosporin, eftersom det nefrotiska syndromet i sig orsakar förändringar av njurfunktionen. Detta förklarar varför strukturella njurförändringar i sällsynta fall observerats vid behandling med ciklosporin utan förhöjt serumkreatinin. Njurbiopsi bör övervägas för patienter med steroidberoende ”minimal change”-nephropati, som behandlats med ciklosporin under mer än ett år.

Hos patienter med nefrotiskt syndrom som behandlas med immunsuppressiva medel (inklusive ciklosporin) har enstaka fall av maligniteter (inklusive Hodgkins lymfom) rapporterats.

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid reumatoid artrit

Efter 6 månaders behandling måste njurfunktionen utvärderas var 4:e till 8:e vecka, beroende på sjukdomens stabilitet, annan samtidig medicinering, och samtidiga sjukdomar. Mer frekventa kontroller krävs om ciklosporindosen ökas, eller när samtidig behandling med NSAID sätts in eller dosökas. Det kan också bli nödvändigt att sätta ut ciklosporin om hypertoni som inte kan kontrolleras med lämplig terapi utvecklas under behandlingen.

Liksom vid annan immunsuppressiv långtidsbehandling måste den ökade risken för lymfoproliferativa sjukdomar beaktas. På grund av nefrotoxiska synergieffekter måste särskild försiktighet iakttas om ciklosporin ges i kombination med metotrexat.

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid psoriasis

Utsättning av ciklosporin rekommenderas om hypertoni som inte kan kontrolleras med lämplig terapi utvecklas under behandlingen.

Äldre patienter bör endast behandlas vid funktionsnedsättande psoriasis, och njurfunktionen ska kontrolleras särskilt noga.

Erfarenhet vid användning av ciklosporin till barn med psoriasis är begränsad.

Liksom hos patienter som står på konventionell immunsuppressiv behandling har utveckling av maligniteter (framförallt i huden) rapporterats hos psoriasispatienter som behandlas med ciklosporin. Hudförändringar som inte är typiska för psoriasis, utan som misstänks vara maligna eller premaligna, bör biopsas innan behandling med ciklosporin påbörjas. Patienter med maligna eller premaligna hudförändringar bör endast behandlas med ciklosporin efter lämplig behandling av dessa hudförändringar och om inget annat alternativ finns för framgångsrik behandling.

Lymfoproliferativa sjukdomar har uppstått hos några enstaka psoriasispatienter som behandlats med ciklosporin. Sjukdomarna svarade på omedelbar utsättning av läkemedlet.

Patienter som behandlas med ciklosporin bör inte samtidigt utsättas för ultraviolett B-strålning eller PUVA-fotokemoterapi.

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid atopisk dermatit

Utsättning av ciklosporin rekommenderas om hypertoni som inte kan kontrolleras med lämplig terapi utvecklas under behandlingen.

Erfarenhet av användning av ciklosporin till barn med atopisk dermatit är begränsad.

Äldre patienter bör endast behandlas vid funktionsnedsättande atopisk dermatit, och njurfunktionen ska kontrolleras särskilt noga.

Benign lymfadenopati är vanligtvis associerat med skov av atopisk dermatit och försvinner undantagslöst spontant eller med en generell förbättring av sjukdomen.

Lymfadenopati som observeras vid ciklosporinbehandling ska kontrolleras regelbundet.

Lymfadenopati som kvarstår trots förbättring av sjukdomen bör biopsas som en försiktighetsåtgärd för att utesluta lymfom.

Aktiva infektioner av *herpes simplex* ska läka ut innan behandling med ciklosporin påbörjas. Om en infektion uppstår under behandlingen behöver den dock inte avbrytas annat än vid mycket svår infektion.

Hudinfektioner av *Staphylococcus aureus* är inte en absolut kontraindikation mot ciklosporinbehandling, men dessa bör behandlas med lämpliga antibakteriella medel. Peroralt erytromycin bör undvikas på grund av dess kända potential att öka ciklosporinkoncentrationen i blodet (se avsnitt 4.5). Finns inget alternativ rekommenderas noggrann uppföljning av blodnivån av ciklosporin, njurfunktionen och eventuella biverkningar av ciklosporin.

Patienter som behandlas med ciklosporin bör inte samtidigt utsättas för ultraviolett B-strålning eller PUVA-fotokemoterapi.

Pediatrik användning vid andra indikationer än vid transplantation

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner med andra läkemedel

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

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

Ciklosporin hämmar också CYP3A4, transportproteinet P-glykoprotein, som svarar för transporten av många olika läkemedel, samt organiskt anjoniskt transportprotein (OATP) och kan öka plasmanivåerna av sådana läkemedel som ges samtidigt och som är substrat för CYP3A4 och/eller P-glykoprotein.

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

Läkemedel som sänker ciklosporinnivån:

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

Barbiturater, karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin, nafcillin, intravenöst sulfadimidin, probukol, orlistat, *Hypericum perforatum* (Johannesört), tiklopidin, sulfapyrazon, terbinafin och bosentan.

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

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

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

Läkemedel som höjer ciklosporinnivån:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Interaktioner med födoämnen

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

Kombinationer med ökad risk för nefrotoxicitet

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

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

Samtidig användning av ciklosporin och takrolimus ska undvikas på grund av risken för nefrotoxicitet och farmakokinetiska interaktioner via CYP3A4 och/eller Pgp (se avsnitt 4.4).

Effekter av ciklosporin på andra läkemedel

Ciklosporin är en hämmare av CYP3A4, transportproteinet P-glykoprotein (Pgp) som svarar för transporten av många olika läkemedel, och organiskt anjoniskt transportprotein (OATP). Samtidig administrering av läkemedel som är substrat för CYP3A, Pgp och OATP och ciklosporin kan öka plasmanivåerna av de läkemedel som ges samtidigt och som är substrat för detta enzym och/eller transportprotein.

Vissa exempel anges nedan:

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

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

Statin	Använda doser	Förändring i exponering med ciklosporin (X-faldig ökning)
Atorvastatin	10 - 80 mg	8 - 10
Simvastatin	10 - 80 mg	6 - 8
Fluvastatin	20 - 80 mg	2 - 4
Lovastatin	20 - 40 mg	5 - 8
Pravastatin	20 - 80 mg	5 - 10
Rosuvastatin	5 - 40 mg	5 - 10
Pitavastatin	1 - 4 mg	4 - 6

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter hos råtta och kanin.

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

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

Amning

Ciklosporin utsöndras i bröstmjölk. Etanolinnehållet i Ciqorin ska också beaktas för kvinnor som ammar (se avsnitt 4.4). Mödrar som behandlas med ciklosporin får inte amma på grund av risken för allvarliga läkemedelsbiverkningar av ciklosporin hos nyfödda/spädbarn som ammas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avstå från läkemedelsbehandlingen efter att man tagit hänsyn till fördelen av behandlingen för modern.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga data om huruvida ciklosporin har effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner eller inte.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De viktigaste biverkningar som observerats i kliniska prövningar och som har samband med administreringen av ciklosporin omfattar störningar i njurfunktionen, tremor, hirsutism, hypertoni, diarré, aptitlöshet, illamående och kräkningar.

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

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

Infektioner och infestationer

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

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

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

Sammanfattning i tabellform av biverkningar vid kliniska studier

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

Tabell 1: Läkemedelsbiverkningar vid kliniska prövningar

Blodet och lymfsystemet

Vanliga	Leukopeni
Mindre vanliga	Anemi, trombocytopeni
Sällsynta	Mikroangiopatisk hemolytisk anemi, hemolytiskt uremiskt syndrom
Ingen känd frekvens*	Trombotisk mikroangiopati, trombotisk trombocytopen purpura

Metabolism och nutrition

Mycket vanliga	Hyperlipidemi
Vanliga	Hyperglykemi, aptitlöshet, hyperurikemi, hyperkalemi, hypomagnesemi

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga	Tremor, huvudvärk
Vanliga	Konvulsioner, parestesier
Mindre vanliga	Encefalopati inklusive posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), tecken och symtom såsom kramper, konfusion, desorientering (tid och rum), sänkt reaktivitet, agitation, insomni, synrubbingar, kortikal blindhet, koma, pares, cerebellär ataxi
Sällsynta	Motorisk polyneuropati
Mycket sällsynta	Optiskt disködem inklusive papillödem, eventuellt med försämrad syn sekundärt till godartad intrakraniell tryckstegring
Ingen känd frekvens*	Migrän

Blodkärl

Mycket vanliga	Hypertoni
Vanliga	Blodvallningar (flush)

Magtarmkanalen

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

Lever och gallvägar

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

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga	Hirsutism
Vanliga	Akne, hypertrikos
Mindre vanliga	Allergiska hudutslag

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga	Muskelkramper, myalgi
Sällsynta	Muskelsvaghet, myopati

Njurar och urinvägar

Mycket vanliga	Nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4)
----------------	---------------------------------------

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Sällsynta	Menstruationsrubbningar, gynekomasti
-----------	--------------------------------------

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga	Pyrex, trötthet
Mindre vanliga	Ödem, viktökning

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

Andra biverkningar efter godkännande för försäljning

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

Akut och kronisk nefrotoxicitet

Patienter som behandlas med kalcineurinhämmare (CNI), inklusive ciklosporin och behandlingsregimer med ciklosporin, löper ökad risk för akut eller kronisk nefrotoxicitet. Rapporter från kliniska prövningar och efter marknadsgodkännandet har förekommit i samband med användning av ciklosporin. Vid fall av akut nefrotoxicitet rapporterades rubbningar av jonhomeostasen såsom hyperkalemi, hypomagnesemi och hyperurikemi. Rapporterade fall av kroniska morfologiska förändringar omfattade hyalinos i arterioler, tubulär atrofi och interstitiell fibros (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea.

Webbplats: www.fimea.fi.

4.9 Överdoser

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

Symtom

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Ciklosporin (även känt som cyklosporin A) är en cyklisk polypeptid bestående av 11 aminosyror. Det är ett potent immunsuppressivt medel, som hos djur förhindrar avstötningen av allogena transplantat av hud, hjärta, njurar, pankreas, benmärg, tunntarm och lungor. Studier tyder på att ciklosporin hämmar uppkomsten av cellmedierade reaktioner, inklusive uppkomsten av immunmedierade avstötningsreaktioner, fördröjd kutan överkänslighet, experimentell allergisk encefalomyelit, adjuvantartrit, graft-versus-host disease (GVHD) och T-cellsberoende antikroppsproduktion.

På cellnivå hämmar ciklosporin produktionen och frisättningen av lymfokiner, inklusive interleukin 2 (T-cell growth factor, TCGF). Ciklosporin förefaller blockera vilande lymfocyter i G₀ eller G₁-fas i cellcykeln, samt hämma den antigeninducerade frisättningen av lymfokiner som produceras av aktiverade T-celler.

Alla tillgängliga studiedata tyder på att ciklosporin har en specifik och reversibel inverkan på lymfocyterna. Till skillnad från cytostatika hämmar det inte hematopoesen eller fagocyternas funktion.

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

Pediatrik population

Ciklosporin har visats vara effektivt vid behandling av steroidberoende nefrotiskt syndrom.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av ciklosporin uppnås maximal blodkoncentration av ciklosporin inom 1–2 timmar. Absolut biotillgänglighet för ciklosporin efter oral administrering är 20–50 %. AUC och C_{max} minskade med

cirka 13 respektive 33 % när ciklosporin gavs med en mycket fettrik måltid. Förhållandet mellan administrerad dos och exponering (AUC) för ciklosporin är linjärt inom det terapeutiska dosintervallet. Den inter- och intraindividuelle variabiliteten är cirka 10–20 % för AUC och C_{\max} . Ciklosporin lösning och mjuka gelatinkapslar är bioekvivalenta.

Administrering av mikroemulsifierad ciklosporin ger ett 59 % högre C_{\max} och cirka 29 % högre biotillgänglighet än vanlig ciklosporin. Tillgängliga data visar att dalvärdena för ciklosporinkoncentrationen i helblod efter 1:1-byte från ciklosporin till mikroemulsifierad ciklosporin är jämförbara och fortfarande ligger inom det önskade terapeutiska intervallet. Administrering av mikroemulsifierad ciklosporin förbättrar doslinjäriteten för ciklosporinexponeringen (AUC_B). Man får också en jämnare absorptionsprofil med mindre påverkan av samtidigt födointag och dygnsrytm med mikroemulsifierad ciklosporin än med vanlig ciklosporin.

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

Eliminering sker huvudsakligen via gallan. Endast 6 % av den orala dosen utsöndras i urinen och endast 0,1 % utsöndras i urinen som oförändrad modersubstans.

Vad gäller terminal halveringstid för ciklosporin är rapporterade data mycket varierande beroende på använd analysmetod och målpopulation. Den terminala halveringstiden varierade mellan 6,3 timmar hos friska frivilliga och 20,4 timmar hos patienter med svår leversjukdom (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Elimineringshalveringstiden hos njurtransplanterade patienter var cirka 11 timmar med en spridning mellan 4 och 25 timmar.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Pediatrik population

Farmakokinetiska data från pediatrika patienter som fått ciklosporin är mycket begränsade. Hos 15 njurtransplanterade patienter i åldern 3 - 16 år var ciklosporins blodclearance efter intravenös administrering $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg (analysmetod: Cyclo-trac specifik RIA). I en studie med 7 njurtransplanterade patienter i åldern 2 - 16 år var intervallet för ciklosporin clearance 9,8 - 15,5 ml/min/kg. Hos 9 levertransplanterade patienter i åldern 0,6–5,6 år var clearance $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (analysmetod: HPLC). Jämfört med transplanterad vuxenpopulation är skillnaden i biotillgänglighet mellan orala ciklosporinformer hos barn jämförbar med den som observerats hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Makrogolglycerolhydroxistearat,
glycerolmonolinoleat,
dietylglykolmonoetyleter,
vattenfri etanol,
D,L- α -tokoferol.

Kapselhölje:

10 mg kaps:

Gelatin,
glycerol (85%),
flytande sorbitol (icke-kristalliserande) (E420),
glycin,
titandioxid (E171),
lättflytande paraffin.

25 mg och 50 mg kaps:

Gelatin,
glycerol (85%),
flytande sorbitol (icke-kristalliserande) (E420),
glycin,
titandioxid (E171),
gul järnoxid (E172),
lättflytande paraffin.

100 mg kaps:
Gelatin,
glycerol (85%),
flytande sorbitol (icke-kristalliserande) (E420),
glycin,
titandioxid (E171),
brun järnoxid (E172),
lättflytande paraffin.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljus och fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA/Alu/PVC – aluminiumblistor.

Förpackningsstorlekar om 20, 30, 50, 50 x 1, 60, 60 x 1, 90 och 100 mjuka kapslar.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 30605
25 mg: 30606
50 mg: 30607
100 mg: 30608

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13.12.2013
Datum för den senaste förnyelsen: 23.5.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.10.2019