

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sandimmun 50 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten sisältää 50 mg/ml. Yksi 1 ml:n ampulli sisältää 50 mg siklosporiinia. Yksi 5 ml:n ampulli sisältää 250 mg siklosporiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Etanoli: 278 mg/ml. Sandimmun 50 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten, sisältää noin 34 % (v/v) etanolia (eli etanolia 27,8 % m/v).

Makrogoliglyserolirisiniioleaatit (polyoksyli 35 risiiniöljy): 650 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, ruskeankeltainen, öljymäinen konsentraatti.

### 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 immunosuppressiivisiä lääkkeitä.

##### *Luuytimensiirto*

Allogeenisen luuytimensiirron ja kantasolusiirron jälkeisen siirännäisen hylkimisen ehkäiseminen.

Käänteishyljinnän (GVH-taudin) ehkäiseminen tai hoito.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Tässä ilmoitetut annokset ovat vain ohjeellisia.

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

##### Elinsiirtoindikaatiot

##### *Kiinteän elimen siirto*

Sandimmun infuusiokonsentraatti, liuosta varten suositusannos on noin 1/3 tarvittavasta suun kautta annetusta annoksesta. Suosituksena on, että potilaat siirretään suun kautta otettavaan hoitoon mahdollisimman pian.

Vitteeksi suun kautta otettava Sandimmun tai Sandimmun Neoral alkuannos on 10-15 mg/kg jaettuna kahteen osa-annokseen, joka tulisi aloittaa leikkausta edeltävän 12 tunnin kuluessa. Tämä vuorokausiannos jatkuu yhdestä kahteen viikkoon leikkauksen jälkeen. Annosta pienennetään vähitellen lääkeaineen veressä olevan pitoisuuden mukaan paikallisten immunosuppressiivisten lääkkeiden hoitosuositusten mukaan, kunnes saavutetaan suositeltu ylläpitoannos, joka on noin 2 - 6 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen.

Kun suun kautta otettava Sandimmun tai Sandimmun Neoral annetaan yhdessä muiden immunosuppressiivisten aineiden kanssa (esim. kortikosteroidien kanssa tai kolmesta tai neljästä valmisteesta koostuvan yhdistelmähoidon osana) voidaan käyttää pienempiä annoksia (alkuhoitona esim. 3 - 6 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen).

#### *Luuytimensiirto*

Alkuannos annetaan siirtoa edeltävänä päivänä. Useimmiten tähän tarkoitukseen käytetään mieluummin Sandimmun, infuusiokonsentraatti liuosta varten -valmistetta. Suositettu laskimoon annettava annos on 3 - 5 mg/kg/vrk. Välittömästi siirtoleikkauksen jälkeen infuusiota jatketaan tällä annoksella enintään 2 viikon ajan. Sen jälkeen siirrytään suun kautta otettavaan ylläpitohoitoon Sandimmunilla tai Sandimmun Neoralilla ja vuorokausiannos on noin 12,5 mg/kg jaettuna kahteen osa-annokseen.

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

Jos hoito aloitetaan suun kautta otettavalla Sandimmunilla tai Sandimmun Neoralilla, suositeltu vuorokausiannos on 12,5 - 15 mg/kg jaettuna kahteen osa-annokseen ja hoito aloitetaan siirtoa edeltävänä päivänä.

Suuremmat suun kautta otettavat Sandimmun- tai Sandimmun Neoral-annokset tai hoito laskimoon annettavalla Sandimmun-valmisteella saattaa olla tarpeen, jos potilaalla on sellaisia maha-suolikanavan häiriöitä, jotka saattavat vähentää imeytymistä.

Joillakin potilailla ilmenee käänteisihyljintää 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 käänteisihyljinnän hoidossa käytetään pieniä Sandimmun-annoksia.

#### *Erityisryhmät*

##### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

Kaikki käyttöaiheet

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

##### *Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

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

##### *Pediatriset potilaat*

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

Sandimmunin käyttöä lapsille muihin elinsiirtokäyttöäiheen ulkopuolisiin käyttöaiheisiin kuin nefroottisen oireyhtymään, ei voi suositella (ks. kohta 4.4).

#### *Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)*

Kokemuksia Sandimmunin käytöstä iäkkäille on vähän.

Siklosporiinilla tehdyissä kliinissä nivelreumatutkimuksissa systolisen hypertension kehittyminen ja kreatiniinipitoisuuden suurentuminen seerumissa  $\geq 50\%$  lähtötilanteeseen verrattuna 3–4 kuukauden kuluttua lääkehoidon aloittamisesta oli todennäköisempää 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla.

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

#### Antotapa

Laskimoon.

Infuusionesteelle soveltuvat astiatyypit on mainittu kohdassa 6.2.

Anafylaksiariskin (ks. kohta 4.4) takia Sandimmun-infuusiokonsentraattia tulisi käyttää vain niille elinsiirtopotilaille, jotka eivät pysty ottamaan valmistetta suun kautta (esim. hyvin pian leikkauksen jälkeen), tai joilla suun kautta otetun valmisteen imeytyvyys saattaa olla heikentynyt johtuen tilapäisistä ruoansulatuskanavan häiriöistä. Näissä tapauksissa suositellaan vaihtoa peroraaliseen antotapaan mahdollisimman pian. Toinen hyvin dokumentoitu infuusiokonsentraation käyttöaihe on luuydinsiirron läpikäyvien potilaiden aloitushoito.

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on laimennettava suhteessa 1:20 - 1:100 fysiologisella natriumkloridiliuoksella tai 5-prosenttisellä glukoosiliuoksella ja annettava hitaana iv-infuusiona noin 2 - 6 tunnin aikana.

Avatun ampullin sisältö on käytettävä välittömästi. Laimennetut infuusionesteet on hävitettävä 24 tunnin jälkeen.

#### Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Lääkärin valvonta

Sandimmunin 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- ja hoidosta vastaavan lääkärin on saatava täydelliset tiedot potilaan seurantaan varten.

### Polyoksyyli risiiniöljy ja anafylaktoidiset reaktiot

Sandimmun infuusiokonsentraatti, liuosta varten, sisältää polyoksyyli risiiniöljyä, jonka on raportoitu aiheuttavan anafylaktoidisia reaktioita laskimonsisäisen annon yhteydessä. Tällaiset reaktiot voivat ilmetä kasvojen ja rintakehän yläosan punoituksena sekä ei-sydänperäisenä keuhkoedeemana, johon liittyy akuutteja hengitysvaikeuksia, hengenahdistusta, hengityksen vinkumista, verenpainemuutoksia ja takykardiaa. Erityiseen varovaisuuteen on siksi syytä hoidettaessa potilaita, jotka ovat aiemmin saaneet polyoksyyli risiiniöljyä sisältäviä valmisteita (esim. jotakin Cremophor® EL -apuainetta sisältävää valmistetta) laskimonsisäisenä injektiona tai infuusiona, sekä potilaita, joilla on taipumusta allergisiin reaktioihin. Tämän takia Sandimmun-infuusiokonsentraattia suonensisäisesti saavia potilaita on tarkkailtava jatkuvasti vähintään ensimmäisten 30 minuutin ajan infuusion aloittamisesta, sekä sen jälkeen lyhyin välein. Jos anafylaksiaa ilmenee, on infuusio keskeytettävä. Adrenaliinivesiliuosta (1:1000) ja happea tulee olla valmiina ja välittömästi saatavilla. Antihistamiinin (H<sub>1</sub> + H<sub>2</sub>-salpaajan) antamista profylaktisesti ennen Sandimmun-infuusiokonsentraatin antamista on myös menestyksellisesti käytetty anafylaktisten reaktioiden ennaltaehkäisyssä.

### Lymfoomat ja muut pahanlaatuiset kasvaimet

Kuten muutkin immunosuppressiiviset lääkeaineet, myös siklosporiini lisää lymfoomien ja muiden pahanlaatuisten kasvaimien riskiä erityisesti iholla. Suurentunut riski näyttäisi liittyvän immunosuppression asteeseen ja keston 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 Sandimmunä 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 patogeenein 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 erotusdiagnoosissa immunosuppressiivista hoitoa saavilla potilailla, joilla munuaistoiminta heikkenee tai joilla esiintyy neurologisia oireita. Vakavia ja/tai kuolemaan johtaneita seurauksia on raportoitu. Tehokkaita ehkäiseviä ja terapeuttisia strategioita pitää käyttää erityisesti silloin, kun potilaat saavat pitkäaikaista immunosuppressiivista hoitoa.

### Munuaistoksisuus

Sandimmun-hoidon 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

Sandimmun 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).

#### Läkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

Läkkäiden potilaiden munuaisten toimintaa on seurattava erityisen huolellisesti.

#### Siklosporiinipitoisuuksien seuranta (ks. kohta 4.2)

Kun Sandimmunia 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 monoklonaalisella vasta-aineella, jotta voidaan varmistua siitä, että annos heikentää immuunivastetta riittävästi.

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

#### Kohonnut verenpaine

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

#### Veren rasva-arvojen suureneminen

Koska Sandimmunin 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-entsyymin ja/tai P-glykoproteiinin eston tai induktion kautta (ks. kohta 4.5).

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

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

Sikloporiini 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 sikloporiinin kanssa tai niiden samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Sikloporiini suurentaa altistusta HMG-CoA-reduktaasin estäjille (statiineille). Jos samanaikaisesti käytetään sikloporiinia, statiinien annostusta pienennetään ja tiettyjen statiinien samanaikaista käyttöä vältetään kyseisten statiinien valmisteyhteenvetojen mukaisesti. Statiinihoito on tauotettava tai lopetettava, jos potilaalla on myopatian oireita tai löydöksiä tai hänellä on rabdomyolyyysin aiheuttamalle vaikealle munuaisvauriolle (myös munuaisten vajaatoiminnalle) altistavia riskitekijöitä (ks. kohta 4.5).

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

#### Erityiset apuaineet: Polyoksyyli 35 risiiniöljy

Sandimmun infuusiokonsentraatti, liuosta varten sisältää polyoksyyli 35 risiiniöljyä, joka saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

#### Erityiset apuaineet: Etanoli

Sandimmun sisältää noin 34,4 tilavuus-% etanolia. 100 mg:n annos Sandimmun sisältää 556 mg etanolia joka vastaa noin 15 ml olutta tai 5 ml viiniä. Tämä saattaa olla haitallista alkoholista riippuvaisille potilaille ja pitää ottaa huomioon myös raskaana olevien tai imettävien potilaiden, samoin kuin sellaisten potilaiden kohdalla, joilla on maksavaurio tai epilepsia, tai jos lääkettä annetaan lapselle.

#### Käyttö lapsille muissa kuin elinsiirtoindikaatioissa

Sandimmunin 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 sikloporiinin 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 sikloporiinin pitoisuutta plasmassa tai kokoveressä, tavallisesti joko estämällä tai indusoimalla sikloporiinin metaboliaan osallistuvia entsyymejä, erityisesti CYP3A4:ta.

Sikloporiini 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 lääkeaineita annetaan samanaikaisesti, tiheä munuaisten toiminnan arviointi ja siklosporiiniin liittyvien haittavaikutusten huolellinen seuranta saattavat olla tarkoituksenmukaisempia kuin pitoisuuden määrittäminen verestä.

#### Lääkevalmisteet, jotka pienentävät siklosporiinin pitoisuutta

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

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

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

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

#### Lääkevalmisteet, jotka suurentavat siklosporiinin pitoisuutta

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

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

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

*Verapamiili* suurentaa siklosporiinin pitoisuuksia veressä 2–3-kertaisiksi.

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

*Amiodaroni* suurentaa siklosporiinin pitoisuutta plasmassa merkittävästi, ja samalla seerumin kreatiniinipitoisuus 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 H<sub>2</sub>-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 rabdomyolyyysin aiheuttama munuaisten vajaatoiminta.

Taulukko 1 Yleisesti käytettyjen statiinien ja siklosporiinin yhteiskäytöstä seuraavat muutokset altistuksessa

| <b>Statiini</b> | <b>Käytettävät annokset</b> | <b>Kerrannaismuutos altistuksessa</b> |
|-----------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| 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<sub>max</sub>-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 dabigatranieteksilaatin 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 merkitsevään 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 siklosporiiniannosta pienennettäessä. Everolimuusilla ja sirolimuusilla oli vain vähäinen vaikutus siklosporiinin farmakokinetiikkaan. Siklosporiinin samanaikainen käyttö lisää everolimuusin ja sirolimuusin pitoisuutta veressä merkittävästi.

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

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

*Bosentaanin* ja siklosporiinin samanaikainen anto terveille vapaaehtoisille suurentaa bosentaanialtistuksen moninkertaiseksi, ja siklosporiiniaaltistus 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 Fertilitetti, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta rotilla ja kaneilla.

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

#### Imetys

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

#### Hedelmällisyys

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Sandimmunin 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 parasitti) 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 leukoenkefaloopatiaan (PML). Vakavia ja/tai kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu.

#### Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)

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**

|                   |   |
|-------------------|---|
| Yleinen           | Leukopenia  |
| Melko harvinainen | Trombosytopenia, anemia   |
| Harvinainen       | Hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, mikroangiopaattinen hemolyyttinen anemia |
| Tuntematon*       | Tromboottinen mikroangiopatia, tromboottinen trombosytopeeninen purppura  |

#### **Aineenvaihdunta ja ravitsemus**

|               |  |
|---------------|--|
| Hyvin yleinen | Hyperlipidemia   |
| Yleinen       | Hyperglykemia, ruokahaluttomuus, hyperurikemia, hyperkalemia, hypomagnesemia |

#### **Hermosto**

|                   |  |
|-------------------|--|
| Hyvin yleinen     | Vapina, päänsärky  |
| Yleinen           | Kouristukset, parestesia   |
| Melko harvinainen | Enkefalopatia, mukaan lukien posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES), merkit ja oireet, kuten kouristukset, sekavuus, epätietoisuus ajasta ja paikasta, vähentynyt reagointi, agitaatio, unettomuus, näköhäiriöt, kortikaalinen sokeus, kooma, pareesi, pikkuaivoataksia |

|                   |   |
|-------------------|---|
| Harvinainen       | Motorinen polyneuropatia  |
| Hyvin harvinainen | Näköhermon nystyn turvotus, mukaan lukien papilledema, johon voi liittyä hyvänlaatuisesta kallonsisäisen paineen noususta johtuvaa näön heikkenemistä |
| Tuntematon*       | Migreeni  |

#### **Verisuonisto**

|               |                     |
|---------------|---------------------|
| Hyvin yleinen | Kohonnut verenpaine |
| Yleinen       | Flush-oireet        |

#### **Ruoansulatuselimistö**

|             |  |
|-------------|--|
| Yleinen     | Pahoinvointi, oksentelu, vatsavaivat/-kipu, ripuli, ikenien liikakasvu, ulkustauti |
| Harvinainen | Pankreatiitti  |

#### **Maksa ja sappi**

|             |   |
|-------------|---|
| Yleinen     | Maksan toimintahäiriö (ks. kohta 4.4).  |
| Tuntematon* | Maksatoksisuus ja maksavauriot, mukaan lukien kolestaasi, ikterus, hepatiitti ja maksan vajaatoiminta, joka joskus johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.4) |

#### **Iho ja ihonalainen kudος**

|                   |                        |
|-------------------|------------------------|
| Hyvin yleinen     | Hirsutismi             |
| Yleinen           | Akne, liikkakarvaisuus |
| Melko harvinainen | Allergiset ihottumat   |

#### **Luusto, lihakset ja sidekudos**

|             |                              |
|-------------|------------------------------|
| Yleinen     | Lihaskipu, lihaskouristukset |
| Harvinainen | Lihasjeikkous, lihassairaus  |
| Tuntematon* | Alaraajojen kipu             |

#### **Munuaiset ja virtsatiet**

|               |  |
|---------------|--|
| Hyvin yleinen | Munuaisten toimintahäiriö (ks. kohta 4.4). |
|---------------|--|

#### **Sukupuolielimet ja rinnat**

|             |                                |
|-------------|--------------------------------|
| Harvinainen | Kuukautishäiriöt, gynekomastia |
|-------------|--------------------------------|

#### **Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat**

|                   |                       |
|-------------------|-----------------------|
| Yleinen           | Kuume, väsymys        |
| Melko harvinainen | Turvotus, painonnousu |

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

#### Muut myyntiluvan myöntämisen jälkeen ilmenneet haittavaikutukset

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

#### Alaraajojen kipu

Yksittäisiä tapauksia alaraajojen kivusta on raportoitu siklosporiinin yhteydessä. Alaraajojen kipu on myös huomioitu osana kalsineuriinin estäjien aiheuttamaa kipuoireyhtymää (Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome; CIPS).

#### 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 Sandimmunin käytön yhteydessä kliinissä 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

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

[www.sivusto: www.fimea.fi](http://www.sivusto: www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Siklosporiinin peroraalinen LD<sub>50</sub> on hiirellä 2329 mg/kg, rotalla 1480 mg/kg ja kanilla > 1000 mg/kg. Suonensisäinen LD<sub>50</sub> on hiirellä 148 mg/kg, rotalla 104 mg/kg ja kanilla 46 mg/kg.

#### Oireet

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

#### Hoito

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

## 5.1 Farmakodynamiikka

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

Siklosporiini (tunnetaan myös nimellä syklosporiini A) on syklinen polypeptidi, joka koostuu 11 aminohaposta. Se on voimakas immunosuppressiivinen aine, joka eläimillä estää allogeenisen ihosiirännäisen, sydänsiirännäisen, munuaissiirännäisen, haimasiirännäisen, luuydinsiirännäisen, ohutsuolisiirännäisen ja keuhkosiirännäisen hylkimistä. Tutkimukset viittaavat siihen, että siklosporiini estää soluvälitteisten reaktioiden kehittymistä, mukaan lukien elinsiirännäistä vastaan suunnattu immuunivaste, viivästynyt ihon yliherkkyys, kokeellinen allerginen aivo-selkäydintulehdus, adjuvanttiartriitti, 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 G<sub>0</sub>- tai G<sub>1</sub>-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 hematopoeesia 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

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

Siklosporiini metaboloituu laajasti noin 15 metaboliitiksi. Metaboloituminen tapahtuu pääosin maksassa sytokromi P450 3A4 (CYP3A4) toimesta, ja ensisijaiset metaboliaritit 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 ( $\leq 10$  % muuntumattoman lääkeaineen aktiivisuudesta).

### Eliminaatio

Siklosporiinin terminaalista puoliintumisajasta raportoidut tiedot vaihtelevat suuresti riippuen käytetystä määrittämenetelmästä ja tutkitusta kohderyhmästä. Terminaalinen puoliintumisaika vaihteli 6,3 tunnista terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä 20,4 tuntiin vaikeaa maksasairautta potevilla potilailla. Eliminaatio tapahtuu pääosin sapen kautta ja ainoastaan 6 % suun kautta otetusta annoksesta erittyy virtsaan, josta alle 1 % muuttumattomana lääkeaineena (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Eliminaation puoliintumisaika munuaissiirron läpikäyneillä potilailla on noin 11 tuntia (vaihteluväli: 4 - 25 tuntia).

### Eritisyryhmät

*Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

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

#### *Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

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

#### Pediatriset potilaat

Sandimmun- ja Sandimmun Neoral – valmisteiden farmakokineettiset tiedot lapsipotilailta ovat hyvin vähäisiä. 15 iältään 3-16-vuotiaalla munuaistransplantaatiopotilaalla, siklosporiinin kokonaispuhdistuma verestä laskimon sisäisen Sandimmun-annoksen 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 0,65-6-vuotiaalla maksatransplantaatiopotilaalla, puhdistuma oli  $9,3 \pm 5,4$  ml/min/kg (testi: HPLC). Kun tilannetta verrataan aikuisiin elinsiirtopotilaisiin, Sandimmun Neoral- ja Sandimmun-valmisteiden 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 kehitysviivästymiä.

Kahdessa julkaistussa tutkimuksessa, jossa kanit altistuivat 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 naarailla. 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**

Vedetön etanoli, makrogoliglyserolirisiniioleatti (polyoksyli 35 risiiniöljy).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Sandimmun-infuusiokonsentraatti sisältää makroglyserolirisiniioleaatia (polyoksyli 35 risiiniöljyä), joka saattaa aiheuttaa ftalaattien vapautumista PVC:stä. Mikäli mahdollista, infuusion annossa olisi käytettävä lasipulloja. Muovipulloja tulisi käyttää ainoastaan, jos ne täyttävät voimassaolevan Euroopan farmakopean ”steriileille muovisille ihmisen veren ja veren aineosien säilytysastioille” ja vastaavasti ”tyhjiille, steriileille, muovisesta polyvinylikloridista valmistetuille ihmisen veren ja veren aineosien säilytysastioille” asettamat vaatimukset. Pulloissa ja tulpissa ei saisi olla silikoniöljyä eikä rasvaisia aineita.

### **6.3 Kesto aika**

4 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä valmiste ei vaadi erityistä säilytyslämpötilaa. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Ampullin sisältö on käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen. Laimennetut infuusionesteet on käytettävä heti laimentamisen jälkeen. Jos liuoksia ei käytetä heti, ovat säilytysolosuhteet ja -ajat loppukäyttäjän vastuulla. Nämä eivät kuitenkaan saisi ylittää 24 tuntia 2 - 8 °C:ssa, ellei laimentamista ole suoritettu kontrolloiduissa ja validoiduissa, aseptisissä olosuhteissa.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Väritön (tyypin I) lasiampulli. Pakkauskoko on 10 x 1 ml.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet**

Infuusiokonsentraatti laimennetaan suhteeseen 1:20 - 1:100 tavallisella fysiologisella keittosuolaliuoksella tai 5 % glukoosiliuoksella ja laimennos annetaan hitaana infuusiona laskimoon noin 2 - 6 tunnin kuluessa. Valmiiksi laimennetut infuusionesteet on hävitettävä 24 tunnin kuluttua laimentamisesta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

8569

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

21.09.1983 / 22.8.2007

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22.7.2015

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