

LIITE III

**VALMISTEYHTEENVETO,
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

HUOM!

Nämä valmisteyhteenvedot, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausselosteet ovat voimassa Komission päätösajankohtana.

Komission päätöksen jälkeen paikallinen viranomainen tulee tarvittaessa päivittämään valmisteita koskevia tietoja.

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sandimmun ja muut kauppanimet (ks. liite I) 25 mg kapseli, pehmeä
Sandimmun ja muut kauppanimet (ks. liite I) 50 mg kapseli, pehmeä
Sandimmun ja muut kauppanimet (ks. liite I) 100 mg kapseli, pehmeä
[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 25 mg siklosporiinia.
Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:
Etanoli: 25 mg/kapseli. Sandimmun pehmeät kapselit sisältävät 12,8 % (v/v) etanolia (10,2 % m/v).
Yksi kapseli sisältää 50 mg siklosporiinia.
Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:
Etanoli: 50 mg/kapseli. Sandimmun pehmeät kapselit sisältävät 12,8 % (v/v) etanolia (10,2 % m/v).
Yksi kapseli sisältää 100 mg siklosporiinia.
Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:
Etanoli: 100 mg/kapseli. Sandimmun pehmeät kapselit sisältävät 12,8 % (v/v) etanolia (10,2 % m/v).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä

Vaaleanpunainen, soikea, pehmeä liivatekapseli
Maissinkeltainen, pitkulainen pehmeä liivatekapseli
Harmahtavan ruusunpunainen, pitkulainen pehmeä liivatekapseli

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Elinsiirtoindikaatiot

Kiinteän elimen siirto

Kiinteän elimen siirron jälkeisen siirrännäisen hylkimisen ehkäiseminen.

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

Luuytimensiirto

Allogeenisen luuytimensiirron ja kantasolusiirron jälkeisen siirrännäisen hylkimisen ehkäiseminen.

Käänteishyljinnän (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 munuaissairaus, kuten "minimal change" -nefropatia, fokaalinen ja segmentaalinen glomeruloskleroosi tai membranottinen glomerulonefriitti.

Sandimmun voidaan käyttää remissioiden 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

Sandimmunin 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.

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

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

Elinsiirto

Kiinteän elimen siirto

Sandimmun-hoito 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 lääkaineen veressä olevan pitoisuuden mukaan paikallisten immunosuppressiivisten lääkkeiden hoitosuosituksen mukaan, kunnes saavutetaan suositeltu ylläpitoannos, joka on noin 2–6 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen.

Kun Sandimmun 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 peroraaliseen ylläpitohoitoon Sandimmunilla 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 Sandimmunilla, suositeltu vuorokausiannos on 12,5–15 mg/kg jaettuna kahteen osa-annokseen ja hoito aloitetaan siirtoa edeltävänä päivänä.

Suuremmat Sandimmun-annokset tai hoito laskimoon annettavalla Sandimmun-valmisteella 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 Sandimmun-annoksia.

Muut käyttöaiheet

Kun Sandimmun-valmistetta 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 soveltuvalla kaavalla. Koska Sandimmun saattaa heikentää munuaisten toimintaa, on tarpeen arvioida munuaisten toimintakyky säännöllisesti. Sandimmunin annosta on syytä pienentää 25–50 %, jos eGFR:n lasku on useammassa kuin yhdessä perättäisessä määrittäyksessä yli 25 % lähtöarvon alapuolella. Jos eGFR on laskenut lähtöarvosta yli 35 %, on Sandimmun-annoksen pienentämistä edelleen harkittava. Näitä suosituksia on sovellettava, vaikka potilaan arvot olisivatkin edelleen laboratorioarvojen viiterajoissa. Jos annoksen pienentämisellä ei onnistuta parantamaan eGFR-arvoa yhden kuukauden kuluessa, Sandimmun-hoito 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 seurantaa. Seerumin lipidien, kaliumin, magnesiumin ja virtsahapon määritys on suositeltavaa ennen hoidon aloittamista sekä säännöllisesti hoidon aikana.

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

Normaali antoreitti on anto suun kautta. Jos käytetään infuusiokonsentraattia liuosta varten, on noudatettava huolellisuutta määrittäessä sopivaa, suun kautta otettavaa annosta vastaavaa, laskimon sisäistä annosta. On suositeltavaa konsultoida lääkärä, 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 määritellä yksilöllisesti.

Sandimmun-hoito 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 Sandimmun ei yksin riitä tilanteen saattamiseksi hallintaan. Kolmen kuukauden jälkeen kortikosteroidien annosta voidaan laskea pienimpään tehokkaaseen annokseen.

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

Infektiot uveitiin aiheuttajana on suljettava pois ennen immunosuppressanttihoidon aloittamista.

Nefroottinen oireyhtymä

Remission aikaansaamiseksi suositeltu vuorokausiannos jaetaan kahteen suun kautta annettavaan osaan 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.

Sandimmunin yhdistämistä pieniin suun kautta annettaviin kortikosteroidiannoksiin suositellaan, jos Sandimmunin 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, Sandimmun-hoito 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.

Ylläpitohoidossa 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. Sandimmun-hoitoa voidaan joutua jatkamaan jopa 12 viikon ajan ennen kuin lääke saavuttaa täyden tehon.

Ylläpitohoitoon annos on sovittava yksilöllisesti pienimpään tehokkaaseen annokseen siedettävyyden mukaan.

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

Psoriaasi

Sandimmun-hoidon saa aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta psoriaasin diagnosoinnista ja hoidosta. Taudinkuvan vaihtelevuuden vuoksi hoito on sovittava yksilöllisesti potilaan mukaan. Remission aikaansaamiseksi hoitoa aloitettaessa suositeltu vuorokausiannos on 2,5 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-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, Sandimmunin antaminen voidaan lopettaa ja psoriaasin uusiutuessa sitä hoidetaan antamalla Sandimmunia edellisellä hoitokerralla tehokkaaksi osoittautuneella annoksella. Jotkut potilaat saattavat tarvita jatkuvaa ylläpitohoitoa.

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

Atooppinen dermatiitti

Sandimmun-hoidon 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 osa-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, Sandimmun-hoito lopetetaan. Taudin uusiutuminen voidaan hoitaa antamalla uusi Sandimmun-hoitojakso.

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.

Vaihto toisesta suun kautta otettavasta siklosporiinivalmisteesta

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

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Kaikki käyttöaiheet

Siklosporiini eliminoituu 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 seuranta (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 siklosporiiniansioita painokiloa kohti.

Sandimmunin käyttöä lapsille muihin elinsiirtokäyttöaiheen 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 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

Sandimmun-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, dabigatranieteksiläatti ja aliskireeni) (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lääkärin valvonta

Sandimmun 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.

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 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 Sandimmun 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

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).

lääkkää potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

lääkäiden potilaiden munuaisten toimintaa on seurattava erityisen huolellisesti.

Siklosporiinipitoisuuksien seuranta (ks. kohta 4.2)

Kun Sandimmun 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.

Muilla kuin elinsiirtopotilailla suositellaan ajoittaista siklosporiinipitoisuuksien seurantaa verestä, esimerkiksi kun Sandimmun 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).

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 kaliumipitoisuuden 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 potentioivaa 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 raskauden 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: Polyoksyyli 40 hydrogenoitu risiiniöljy

Sandimmun sisältää polyoksyyli 40 hydrogenoitua risiiniöljyä, joka saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

Erityiset apuaineet: Etanoli

Sandimmun sisältää noin 12 tilavuus-% etanolia. 500 mg:n annos Sandimmun sisältää 500 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.

Erityiset apuaineet: Sorbitoli

Jos sinulla on fruktoosi-intoleranssi, kerro siitä lääkärille ennen kuin käytät tätä lääkettä, sillä se sisältää sorbitolia.

Lisävaroitukset 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 endogeenisessä uveitissa

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

Sandimmunin käytöstä endogeenista uveiittia 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 Sandimmunin munuaisvaikutukset saattaa olla vaikeaa havaita, koska myös itse nefroottinen oireyhtymä aiheuttaa munuaisten toiminnan heikkenemistä. Tämä selittää ne harvat tapaukset, joissa on havaittu Sandimmunin liittyviä munuaisten rakenteellisia muutoksia ilman kreatiniinipitoisuuden kohoamista seerumissa. Munuaisbiopsiaa on harkittava, kun potilaalla on steroidihoitoa vaativa "minimalchange" nefropatia ja Sandimmun-hoitoa 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 Sandimmunin annosta suurennetaan, samanaikainen hoito tulehduskipulääkkeellä aloitetaan tai tulehduskipulääkkeen annosta suurennetaan, tiheämmin tapahtuvat määritykset ovat tarpeen. Lääkityksen lopettaminen saattaa myös olla tarpeen, jos Sandimmun-hoidon 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 Sandimmunia käytetään yhdessä metotreksaatin kanssa.

Lisävarotoimet psoriaasissa

Lääkityksen lopettamista suositellaan, jos Sandimmun-hoidon aikana kehittyy verenpainetauti, jota ei saada hallintaan asianmukaisella hoidolla.

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

Sandimmunin 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 Sandimmun-hoidon aloittamista. Jos potilaalla on maligneja tai premaligneja ihomuutoksia, Sandimmun-hoito aloitetaan vasta näiden vaurioiden asianmukaisen hoitamisen jälkeen ja jos muuta vaihtoehtoja tehokasta hoitoa ei ole.

Muutamilla Sandimmunilla hoidetuilla psoriaasipotilailla on esiintynyt lymfoproliferatiivisia sairauksia, nämä reagoivat hoidon välittömään lopettamiseen

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

Lisävarotoimet atooppisessa dermatiitissa

Lääkityksen lopettamista suositellaan, jos Sandimmun-hoidon aikana kehittyy verenpainetauti, jota ei saada hallintaan asianmukaisella hoidolla.

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

Ikäkkäitä 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 Sandimmun-hoidon aloittamista. Hoidon aikana ilmaantuessaan ne eivät kuitenkaan välttämättä anna aiheutta lymfadenopatiaa, ellei infektio ole vaikea.

Sandimmun-hoito 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 hoitoon ei ole, suositellaan, että siklosporiinipitoisuuksia veressä, munuaisten toimintaa ja siklosporiinin aiheuttamia haittavaikutuksia, seurataan tarkkaan.

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

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 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 metaboliaa 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 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, fenytoiini, nafsilliini, sulfadimidiini i.v., probukoli, orlistaatti, mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), tiklopidiini, sulfiinipyratsoni, 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 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 vaihtoehtoja 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 statineja 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 rabdomyolyyisin 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 dabigatraanieteksilaatin 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 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 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 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 latenti polyoomavirus aktivoitua, mikä voi johtaa polyoomavirukseen liittyvään munuaissairauteen (PVAN) tai JC-virukseen liittyvään progressiiviseen multifokaaliseen leukoenkelofalopatiaan (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 lymfoomien 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 hemolyytinen 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 enkefalopatiooireyhtymä (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 kudosis

Hyvin yleinen	Hirsutismi
Yleinen	Akne, liikkakarvaisuus
Melko harvinainen	Allergiset ihottumat

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen	Lihaskipu, lihaskouristukset
Harvinainen	Lihashäikkous, lihassairaus

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).

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 kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Akuuttina nefrotoksisuutena on raportoitu ionitasapainon häiriöitä, kuten hyperkalemiaa, hypomagnesemiaa ja hyperurikemiaa. Kroonisia morfologisia muutoksia olivat muun muassa pikkuvälimoiden 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.

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 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 tukihoito ja käytetään oireenmukaista hoitoa. Potilaan oksennuttamisesta ja mahahuuhtelusta saattaa olla hyötyä ensimmäisten tuntien aikana suun kautta tapahtuneen yliannostuksen jälkeen. Siklosporiini ei dialysoitu 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 ihosiirrän, sydänsiirrän, munuaissiirrän, haimasiirrän, luuydinsiirrän, ohutsuolisiirrän ja keuhkosiirrän hylkimistä. Tutkimukset viittaavat siihen, että siklosporiini estää soluvälitteisten reaktioiden kehittymistä, mukaan lukien elinsiirrän 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 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 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun Sandimmun annostellaan suun kautta, huippupitoisuudet veressä saavutetaan 1 - 6 tunnin sisällä. Absoluuttinen peroraalinen hyötyosuus Sandimmun annostelun jälkeen on 20 - 50 %. Siklosporiinin imeytyminen on vaihtelevaa ja aterian nauttiminen saattaa vaikuttaa siihen. Rasvaisen aterian nauttiminen samanaikaisesti Sandimmunin kanssa suurensi AUC C_{max} noin 37 %. Terapeuttisella annosalueella veren huippupitoisuudet ja veren pitoisuus/aikakäyrän alle jäävä alue on suhteellinen annokseen; koko veren osalta suhde on kuitenkin epälineaarinen. Sandimmun oraaliliuos ja Sandimmun pehmeät kapselit ovat bioekvivalentteja. Yksilöiden välinen ja yksilön sisäinen vaihteluväli on 18 - 74 %.

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 % granulosyyteissä 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

Siklosporiinin terminaalista puoliintumisajasta raportoidut tiedot vaihtelevat suuresti riippuen käytetystä määrittämismenetelmästä ja tutkitusta kohderyhmästä. Terminaalinen puoliintumisaika vaihteli 6,3 tunnista terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä 20,4 tuntiin vaikeaa maksasairautta potevilla potilailla. Eritys 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).

Eritysryhmät

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 siklosporiinialtistuksen 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 – valmistesten 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 0,6-5,6 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 oraalisella 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 lymfosityyttisten 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

Kapselin sisältö

Vedetön etanoli

Vaihtoesteröity maissiöljy

Puhdistettu maissiöljy

Kapselikuori

Punainen rautaoksidi (E 172)

Titaanidioksidi (E 171)

Glyseroli 85 %

Sorbitoli siirappi, erityinen

Liivate

Kapselin sisältö

Vedetön etanoli

Vaihtoesteröity maissiöljy

Puhdistettu maissiöljy

Kapselikuori

Musta rautaoksidi (E 172)

Titaanidioksidi (E 171)

Glyseroli 85 %
Sorbitoli siirappi, erityinen
Liivate

Kapselin sisältö

Vedetön etanoli
Vaihtoesteröity maissiöljy
Puhdistettu maissiöljy

Kapselikuori

Punainen rautaoksidi (E 172)
Titaanidioksidi (E 171)
Glyseroli 85 %
Sorbitoli siirappi, erityinen
Liivate

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä kapselit läpipainopakkauksessa käyttämiseen asti. Säilytä alle 30 °C. Kun kapseli otetaan läpipainopakkauksesta, havaitaan ominainen hajua. Tämä on normaalia, eikä se merkitse sitä, että kapselissa olisi jotain vikaa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Läpipainopakkaus, jossa molemminpuolinen alumiinifolio sekä levyn pohjassa että sen päällä.

[täytetään kansallisesti]

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla {jäsenvaltion nimi/kansallinen viranomainen} kotisivuilta

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sandimmun ja muut kauppanimet (ks. liite I) 100 mg/ml oraaliliuos
[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml oraaliliuosta sisältää 100 mg siklosporiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Etanoli: 100 mg/ml. Sandimmun-oraaliliuos sisältää 12,6 % (v/v) etanolia (10,0 % m/v).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos

Keltainen tai ruskeankeltainen, kirkas liuos jossa saattaa esiintyä pieni määrä hienoa sakkaa.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Elinsiirtoindikaatiot

Kiinteän elimen siirto

Kiinteän elimen siirron jälkeisen siirrännäisen hylkimisen ehkäiseminen.

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

Luuytimensiirto

Allogeenisen luuytimensiirron ja kantasolusiirron jälkeisen siirrännäisen hylkimisen ehkäiseminen.

Käänteishyljinnän (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 munuaissairaus, kuten "minimal change" -nefropatia, fokaalinen ja segmentaalinen glomeruloskleroosi tai membranoottinen glomerulonefriitti.

Sandimmun voidaan käyttää remissioiden 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

Sandimmunin 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.

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

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

Elinsiirto

Kiinteän elimen siirto

Sandimmun-hoito 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 lääkeaineen veressä olevan pitoisuuden mukaan paikallisten immunosuppressiivisten lääkkeiden hoitosuosittelujen mukaan, kunnes saavutetaan suositeltu ylläpitoannos, joka on noin 2–6 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen.

Kun Sandimmunin 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).

Luuyltimensiirto

Alkuannos annetaan siirtoa edeltävänä päivänä. Useimmiten tähän tarkoitukseen käytetään mieluummin Sandimmunin, 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 peroraaliseen ylläpitohoitoon Sandimmunilla 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 Sandimmunilla, suositeltu vuorokausiannos on 12,5–15 mg/kg jaettuna kahteen osa-annokseen ja hoito aloitetaan siirtoa edeltävänä päivänä.

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

Joillakin potilailla ilmenee käännteishyljintää 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 käännteishyljinnän hoidossa käytetään pieniä Sandimmun-annoksia.

Muut käyttöaiheet

Kun Sandimmunin valmistetta 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 soveltuvalla kaavalla. Koska Sandimmun saattaa heikentää munuaisten toimintaa, on tarpeen arvioida munuaisten toimintakyky säännöllisesti. Sandimmunin annosta on syytä pienentää 25–50 %, jos eGFR:n lasku on useammassa kuin yhdessä perättäisessä määrittäyksessä yli 25 % lähtöarvon alapuolella. Jos eGFR on laskenut lähtöarvosta yli 35 %, on Sandimmun-annoksen pienentämistä edelleen harkittava. Näitä suosituksia on sovellettava, vaikka potilaan arvot olisivatkin edelleen laboratorioarvojen viiterajoissa. Jos annoksen pienentämisellä ei onnistuta parantamaan eGFR-arvoa yhden kuukauden kuluessa, Sandimmun-hoito 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 seurantaa. Seerumin lipidien, kaliumin, magnesiumin ja virtsahapon määrittäminen on suositeltavaa ennen hoidon aloittamista sekä säännöllisesti hoidon aikana.

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

Normaali antoreitti on anto suun kautta. Jos käytetään infuusiokonsentraattia liuosta varten, on noudatettava huolellisuutta määrittäessä sopivaa, suun kautta otettavaa annosta vastaavaa, laskimon sisäistä annosta. On suositeltavaa konsultoida lääkäriä, 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 määritellä yksilöllisesti.

Sandimmun-hoito 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 Sandimmun ei yksin riitä tilanteen saattamiseksi hallintaan. Kolmen kuukauden jälkeen kortikosteroidien annosta voidaan laskea pienimpään tehokkaaseen annokseen.

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

Infektiot uveitiin 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.

Sandimmunin yhdistämistä pieniin suun kautta annettaviin kortikosteroidiannoksiin suositellaan, jos Sandimmunin 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, Sandimmun-hoito on lopetettava.

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

Ylläpito­hoidossa 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. Sandimmun-hoitoa voidaan joutua jatkamaan jopa 12 viikon ajan ennen kuin lääke saavuttaa täyden tehon.

Ylläpito­hoitoon annos on sovitettava yksilöllisesti pienimpään tehokkaaseen annokseen siedettävyyden mukaan.

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

Psoriaasi

Sandimmun-hoidon saa aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta psoriaasin diagnosoinnista ja hoidosta. Taudinkuvan vaihtelevuuden vuoksi hoito on sovitettava yksilöllisesti potilaan mukaan. Remission aikaansaamiseksi hoitoa aloittaessa suositeltu vuorokausiannos on 2,5 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-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, Sandimmunin antaminen voidaan lopettaa ja psoriaasin uusiutuessa sitä hoidetaan antamalla Sandimmun­ia 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

Sandimmun-hoidon 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 osa-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, Sandimmun-hoito lopetetaan. Taudin uusiutuminen voidaan hoitaa antamalla uusi Sandimmun-hoitojakso.

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.

Vaihto toisesta suun kautta otettavasta siklosporiinivalmisteesta

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

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Kaikki käyttöaiheet

Siklosporiini eliminoituu 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 siklosporiiniannoksia painokiloa kohti.

Sandimmunin käyttöä lapsille muihin elinsiirtokäyttöaiheen 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 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

Sandimmun – oraaliliuos laimennetaan lasiseen (ei muoviseen) astiaan, joka sisältää kylmää kaakaojuomaa, maitoa, tuoremehua tai kolajuomaa. Laimennus tulee tehdä välittömästi ennen nauttimista, sekoitetaan hyvin ja nautitaan heti. Koska greippi ja greippimehu saattavat häiritä P-450-riippuvaista entsyymijärjestelmää, niitä ei pidä käyttää laimentamiseen (ks. kohta 4.5). Annosteluruisku ei saa joutua kosketuksiin laimentimen kanssa. Lasi tulee huuhdella hyvin osan laimentimen kanssa jotta varmistutaan että koko annos on otettu. Ruiskua ei saa huuhtoa, vaan ruiskun ulkopuoli pyyhkitään jäljellä olevasta liuoksesta kuivalla pyyhkeellä (ks. kohta 6.6).

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, dabigatraanieteksilaatti ja aliskireeni) (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lääkärin valvonta

Sandimmunaa 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.

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 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 Sandimmunaa 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 patogeeneiden 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 leukoenkefaloalopatiaan (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

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).

Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

Iäkkäiden potilaiden munuaisten toimintaa on seurattava erityisen huolellisesti.

Siklosporiinipitoisuuksien seuranta (ks. kohta 4.2)

Kun Sandimmun 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.

Muilla kuin elinsiirtopotilailla suositellaan ajoittaista siklosporiinipitoisuuksien seurantaa verestä, esimerkiksi kun Sandimmun 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).

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-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 potentioivaa 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 raskauden tai raskauden 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: Polyoksyyli 40 hydrogenoitu risiiniöljy

Sandimmun sisältää polyoksyyli 40 hydrogenoitua risiiniöljyä, joka saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

Erityiset apuaineet: Etanoli

Sandimmun sisältää noin 12 tilavuus-% etanolia. 500 mg:n annos Sandimmun sisältää 500 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.

Lisävarotoimet 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

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

Sandimmunin käytöstä endogeenista uveiittia 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 Sandimmunin munuaisvaikutukset saattaa olla vaikeaa havaita, koska myös itse nefroottinen oireyhtymä aiheuttaa munuaisten toiminnan heikkenemistä. Tämä selittää ne harvat tapaukset, joissa on havaittu Sandimmunin liittyviä munuaisten rakenteellisia muutoksia ilman kreatiniinipitoisuuden kohoamista seerumissa. Munuaisbiopsiaa on harkittava, kun potilaalla on steroidihoitoa vaativa "minimalchange" nefropatia ja Sandimmun-hoitoa 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 Sandimmunin annosta suurennetaan, samanaikainen hoito tulehduskipulääkkeellä aloitetaan tai tulehduskipulääkkeen annosta suurennetaan, tiheämmin tapahtuvat määritykset ovat tarpeen.

Lääkityksen lopettaminen saattaa myös olla tarpeen, jos Sandimmun-hoidon 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 Sandimmunia käytetään yhdessä metotreksaatin kanssa.

Lisävarotoimet psoriaasissa

Lääkityksen lopettamista suositellaan, jos Sandimmun-hoidon aikana kehittyy verenpainetauti, jota ei saada hallintaan asianmukaisella hoidolla.

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

Sandimmunin 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 Sandimmun-hoidon aloittamista. Jos potilaalla on maligneja tai premaligneja ihomuutoksia, Sandimmun-hoito aloitetaan vasta näiden vaurioiden asianmukaisen hoitamisen jälkeen ja jos muuta vaihtoehtoja tehokasta hoitoa ei ole.

Muutamilla Sandimmunilla hoidetuilla psoriaasipotilailla on esiintynyt lymfoproliferatiivisia sairauksia, nämä reagoivat hoidon välittömään lopettamiseen

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

Lisävarotoimet atooppisessa dermatiitissa

Lääkityksen lopettamista suositellaan, jos Sandimmun-hoidon aikana kehittyy verenpainetauti, jota ei saada hallintaan asianmukaisella hoidolla.

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

Ikäikäitä 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 Sandimmun-hoidon aloittamista. Hoidon aikana ilmaantuessaan ne eivät kuitenkaan välttämättä anna aiheutta lääkityksen lopettamiseen, ellei infektio ole vaikea.

Sandimmun-hoito 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.

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

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 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 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 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 vaihtoehtoja 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 rabdomyolyyisin 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 dabigatraanietekilaatin 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 kreatiinipitoisuuden 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 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 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 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 polyomavirus aktivoitua, mikä voi johtaa polyomavirukseen liittyvään munuaissairauteen (PVAN) tai JC-virukseen liittyvään progressiiviseen multifokaaliseen leukoenkelofalopatiaan (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 lymfoomien 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	Hemolyttis-ureeminen oireyhtymä, mikroangiopaattinen hemolyttinen 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	Lihashyökkös, lihassairaus
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).

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 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 siklosporiiniansioita, ja heidän turvallisuusprofiilinsa oli vastaava kuin aikuisilla.

4.9 Yliannostus

Siklosporiinin perorallinen 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 keskivaikea palautuva munuaisten toimintahäiriö. Vakavia myrkytysoireita on kuitenkin raportoitu vastasyntyneillä ennen aikaisesti 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 dialysoitu 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 ihosiirrän, sydänsiirrän, munuaissiirrän, haimasiirrän, luuydinsiirrän, ohutsuolisiirrän ja keuhkosiirrän hylkimistä. Tutkimukset viittaavat siihen, että siklosporiini estää soluvälitteisten reaktioiden kehittymistä, mukaan lukien elinsiirrän 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 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 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun Sandimmun annostellaan suun kautta, huippupitoisuudet veressä saavutetaan 1 - 6 tunnin sisällä. Absoluuttinen peroraalinen hyötyosuus Sandimmun annostelun jälkeen on 20 - 50 %. Siklosporiinin imeytyminen on vaihtelevaa ja aterian nauttiminen saattaa vaikuttaa siihen. Rasvaisen aterian nauttiminen samanaikaisesti Sandimmunin kanssa suurensi AUC C_{max} noin 37 %. Terapeuttisella annosalueella veren huippupitoisuudet ja veren pitoisuus/aikakäyrän alle jäävä alue on suhteellinen annokseen; koko veren osalta suhde on kuitenkin epälineaarinen. Sandimmun oraaliuute ja Sandimmun pehmeät kapselit ovat bioekvivalenteja. Yksilöiden välinen ja yksilön sisäinen vaihteluväli on 18 - 74 %.

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 % granulosityteissä 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

Siklosporiinin terminaalista puoliintumisajasta raportoidut tiedot vaihtelevat suuresti riippuen käytetystä määritysmenetelmästä ja tutkitusta kohderyhmästä. Terminaalinen puoliintumisaika vaihteli 6,3 tunnista terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä 20,4 tuntiin vaikeaa maksasairautta potevilla potilailla. Eritys 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).

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 siklosporiinialtistuksen 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 käsittäneessä 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, 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 oraalisella 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 peroraaalisesti) 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
Vaihtoesteröity maissiöljy
Puhdistettu maissiöljy

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Älä säilytä oraaliliuosta kylmässä. Säilytä huoneenlämmössä alle 30 °C. Pieni saostuminen saattaa tapahtua säilytyksen aikana joka ei vaikuta lääkkeen tehoon tai turvallisuuteen. Pullon sisältö tulee käyttää 2 kuukauden kuluessa avaamisesta.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

50 ml:n ruskea lasipullo, jossa on alumiinikorkki ja kumitulppa. Pakkauksen mukana on myös annosteluvälineet.

[täytetään kansallisesti]

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Sandimmun-oraaliliuoksen mukana on kaksi annosteluiskua. 1 ml:n ruiskua käytetään mittaamaan annoksia jotka ovat suuruudeltaan enintään 1 ml:a (kukin 0,05 ml annosteluväli vastaa 5 mg siklosporiinia). 4 ml:n ruiskua käytetään mittaamaan annoksia jotka ovat suuruudeltaan yli 1 ml:n aina 4 ml:aan asti (kukin 0,1 ml annosteluväli vastaa 10 mg siklosporiinia).

Sandimmun-oraaliliuoksen ensimmäinen käyttökerta

1. Nosta metallisen sinetöintisuojauskeskellä oleva korkki.



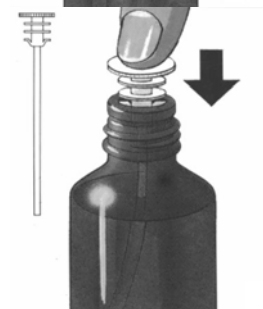
2. Poista sinetöintisuojaus kokonaan.



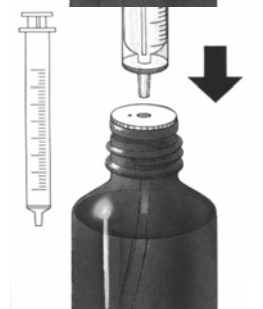
3. Poista musta tulppa ja heitä se pois.



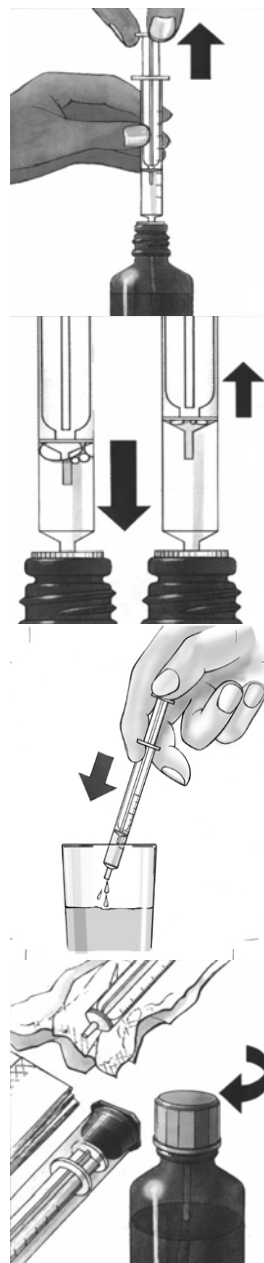
4. Paina putkiosan valkoinen tulppa tiiviisti pullon suuhun.



5. Valitse ruisku määrätystä annoksesta riippuen: Jos annos on 1 ml tai vähemmän, käytä 1 ml:n ruiskua ja jos enemmän kuin 1 ml, käytä 4 ml:n ruiskua. Työnnä ruiskun suutin valkoiseen tulppaan.



6. Vedä ruiskuun tarvittava määrä liuosta (asetä männän alin rengasosa määrättyä volyymia vastaavaan kohtaan asteikolle).
7. Poista suuret kuplat painamalla mäntä alas ja vetämällä ylös muutamia kertoja ennen kuin poistat pullosta ruiskun, jossa on tarvittava annos. Muutamat pienet kuplat eivät haittaa eivätkä ne vaikuta annostarkkuuteen millään tavoin.
8. Paina lääke ulos ruiskusta lasiin, jossa on pieni määrä nestettä (ei greippimehua). Annostelu­ruisku ei saa joutua kosketuksiin nesteen kanssa. Lääke voidaan valmistaa juuri ennen nauttimista. Sekoita ja nauti koko liuos välittömästi. Annos on otettava välittömästi valmistamisen jälkeen.
9. Pyyhi ruisku käytön jälkeen vain ulkopuolelta kuivalla pyyhkeellä ja aseta ruisku takaisin koteloon. Jätä valkoinen tulppa ja putki paikalleen pulloon. Sulje pullo mukana olevalla kierrekorkilla.



Seuraavat käyttökerrat

Aloita kohdasta 5.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla {jäsenvaltion nimi/kansallinen viranomainen} kotisivuilta

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sandimmun ja muut kauppanimet (ks. liite I) 50 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

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).

Polyoksyetyloitu 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 siirrännäisen hylkimisen ehkäiseminen.

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

Luuytimensiirto

Allogeenisen luuytimensiirron ja kantasolusiirron jälkeisen siirrännäisen hylkimisen ehkäiseminen.

Käänteishyljinnän (GVH-taudin) ehkäiseminen tai hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tässä ilmoitetut annokset ovat vain ohjeellisia.

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

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

Kiinteän elimen siirto

Sandimmun-hoito 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 lääkeaineen veressä olevan pitoisuuden mukaan paikallisten immunosuppressiivisten lääkkeiden hoitosuosistusten mukaan, kunnes saavutetaan suositeltu ylläpitoannos, joka on noin 2–6 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen.

Kun Sandimmun 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).

Käytettäessä Sandimmun infuusiokonsentraattia, liuosta varten, suositusannos on noin 1/3 tarvittavasta suun kautta annettavasta Sandimmun-annoksesta. Suosituksena on, että potilaat siirretään peroraaliseen hoitoon mahdollisimman pian.

Luuymensiirto

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 peroraaliseen ylläpitohoitoon Sandimmunilla 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 Sandimmunilla, suositeltu vuorokausiannos on 12,5–15 mg/kg jaettuna kahteen osa-annokseen ja hoito aloitetaan siirtoa edeltävänä päivänä.

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

Joillakin potilailla ilmenee käännteishyljintää 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 käännteishyljinnän 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 farmakokinetiikkaan (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 potilailla, 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 elinsiirtokäyttöaiheen 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 kliinisissä 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, dabigatraanieteksilaatti ja aliskireeni) (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lääkärin valvonta

Sandimmunia 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.

Polyoksietyloitu risiiniöljy ja anafylaktoidiset reaktiot

Sandimmun infuusiokonsentraatti, liuosta varten, sisältää polyoksietyloitua 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 polyoksietyloitua risiiniöljyä sisältäviä valmisteita (esim. jotakin Cremophor® EL -apuaainetta 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 (H1 + H2-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 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 kasvaumiin, joista joidenkin on raportoitu johtaneen kuolemaan.

Ihon mahdollisen maligniteetin riskin vuoksi Sandimmunin 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 leukoenkelofalopatiaan (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

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).

lääkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

lääkkäiden potilaiden munuaisten toimintaa on seurattava erityisen huolellisesti.

Siklosporiinipitoisuuksien seuranta (ks. kohta 4.2)

Kun Sandimmun 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 monoklonalisella 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 pitoisuusmäärittysten tuloksia pitäisi käyttää annostuksen määrittämiseen vain ohjeellisina 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 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 entsyymin 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 valmisteyhtenvetojen mukaisesti. Statiinihoito on tauotettava tai lopetettava, jos potilaalla on myopatian oireita tai löydöksiä tai hänellä on raskauden 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: Polyoksylyli 40 hydrogenoitu risiiniöljy

Sandimmun infuusiokonsentraatti, liuosta varten sisältää polyoksylyli 40 hydrogenoitua risiiniöljyä, joka saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

Erityiset apuaineet: Etanoli

Sandimmun sisältää noin 12 tilavuus-% etanolia. 500 mg:n annos Sandimmun sisältää 500 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 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 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 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 vaihtoehtoja hoitoa.

Siklosporiinin ja takrolimuusin yhteiskäyttöä on vältettävä nefrotoksisuusrisikin ja CYP3A4- ja/tai P-gP-välitteisen farmakokineettisen yhteisvaikutusrisikin 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

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 dabigatraanieteksiläatin 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 merkitsevästi 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 kreatiinipitoisuuden 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 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 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 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 polyomavirus aktivoitua, mikä voi johtaa polyomavirukseen liittyvään munuaissairauteen (PVAN) tai JC-virukseen liittyvään progressiiviseen multifokaaliseen leukoenkelofalopatiaan (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 lymfoomien 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	Hemolyttis-ureeminen oireyhtymä, mikroangiopaattinen hemolyttinen anemia

Tuntematon*	Tromboottinen mikroangiopatia, tromboottinen trombosytopeeninen purppura
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	
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	Lihashyökkös, lihassairaus
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).

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 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.

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 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 tukihoito ja käytetään oireenmukaista hoitoa. Potilaan oksennuttamisesta ja mahahuuhtelusta saattaa olla hyötyä ensimmäisten tuntien aikana suun kautta tapahtuneen yliannostuksen jälkeen. Siklosporiini ei dialysoitu 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 ihosiirrän, sydänsiirrän, munuaissiirrän, haimasiirrän, luuydinsiirrän, ohutsuolisiirrän ja keuhkosiirrän hylkimistä. Tutkimukset viittaavat siihen, että siklosporiini estää soluvälitteisten reaktioiden kehittymistä, mukaan lukien elinsiirrän vastaan suunnattu immuunivaste, viivästynyt ihon yliherkkyys, kokeellinen allerginen aivo-selkäydintulehdus, adjuvanttiartriitti, kääntheishyljintä (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 hematopoeesia eikä sillä ole vaikutusta fagosyyttien toimintaan.

Ihmiselle on tehty onnistuneita elin- ja luuytimensiirtoja käyttämällä siklosporiinia hylkimisreaktioiden ja kääntheishyljinnän 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 Farmakokinetiikka

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 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

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).

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 siklosporiinialtistuksen 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 käsittäneessä 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, 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 perorallisesti) 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 altistui 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 karsinomat 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 karsinomat ja haiman saarekesoladenoomat eivät olleet annoksesta riippuvaisia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vedetön etanoli
Makrogoliglyserolirisiinioleaatti / polyoksietyloitu risiiniöljy

6.2 Yhteensopimattomuudet

Sandimmun-infuusiokonsentraatti sisältää makrogoliglyserolirisiinioleaattia / polyoksietyloitua 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 ”tyhjille, steriileille, muovisesta polyvinyylikloridista valmistetuille ihmisen veren ja veren aineosien säilytysastioille” asettamat vaatimukset. Pulloissa ja tulpissa ei saisi olla silikoniöljyä eikä rasvaisia aineita.

6.3 Kestoaika

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.

[täytetään kansallisesti]

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle 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

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla {jäsenvaltion nimi/kansallinen viranomainen} kotisivuilta

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIKOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sandimmun ja muut kauppanimet (ks. liite I) 25 mg pehmeät kapselit

Sandimmun ja muut kauppanimet (ks. liite I) 50 mg pehmeät kapselit

Sandimmun ja muut kauppanimet (ks. liite I) 25 mg pehmeät kapselit

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

Siklosporiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Siklosporiini

[täytetään kansallisesti]

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää etanolia (ks. lisätiedot pakkausselosteesta).

[täytetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kapseli, pehmeä

[täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

[täytetään kansallisesti]

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

[täytetään kansallisesti]

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

[täytetään kansallisesti]

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

[täytetään kansallisesti]

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

[täytetään kansallisesti]

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

{tel}

{fax}

<{e-mail}>

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

[täytetään kansallisesti]

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA JA REPÄISYPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT TIEDOT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sandimmun ja muut kauppanimet (ks. liite I) 25 mg pehmeät kapselit

Sandimmun ja muut kauppanimet (ks. liite I) 50 mg pehmeät kapselit

Sandimmun ja muut kauppanimet (ks. liite I) 25 mg pehmeät kapselit

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

Siklosporiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi}

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

4. ERÄNUMERO

[täytetään kansallisesti]

5. MUUTA

[täytetään kansallisesti]

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
PAHVIKOTELO JA PULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sandimmun ja muut kauppanimet (ks. liite I) 100 mg/ml oraaliliuos
[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

Siklosporiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 ml sisältää 100 mg siklosporiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää etanolia (ks. lisätiedot pakkausselosteesta).

[täytetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Oraaliliuos, joka sisältää 100 mg siklosporiinia/millilitra.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

[täytetään kansallisesti]

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

[täytetään kansallisesti]

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

[täytetään kansallisesti]

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

[täytetään kansallisesti]

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

[täytetään kansallisesti]

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

{tel}

{fax}

<{e-mail}>

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

[täytetään kansallisesti]

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Sandimmun ja muut kauppanimet (ks. liite I) 50 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

Siklosporiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ampulli sisältää 50 mg/ml siklosporiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös: Vedetöntä etanolia, makrogoliglyserolirisiinioliaa / polyoksietyloitua risiiniöljyä

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten, joka sisältää 50 mg siklosporiinia/ml.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

[täytetään kansallisesti]

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

[täytetään kansallisesti]

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

[täytetään kansallisesti]

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

[täytetään kansallisesti]

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

[täytetään kansallisesti]

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

{tel}

{fax}

<{e-mail}>

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

[täytetään kansallisesti]

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

[täytetään kansallisesti]

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[täytetään kansallisesti]

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Sandimmun ja ja muut kauppanimet (ks. liite I) 50 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
[ks. liite I – täytetään kansallisesti]

Siklosporiini
Laskimoon

2. ANTOTAPA

[täytetään kansallisesti]

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

4. ERÄNUMERO

[täytetään kansallisesti]

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

[täytetään kansallisesti]

6. MUUTA

[täytetään kansallisesti]

PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Sandimmun 25 mg pehmeät kapselit
Sandimmun 50 mg pehmeät kapselit
Sandimmun 100 mg pehmeät kapselit

siklosporiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Sandimmun on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Sandimmun-valmistetta
3. Miten Sandimmun-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Sandimmun-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Sandimmun on ja mihin sitä käytetään

Mitä Sandimmun on

Tämä lääke on nimeltään Sandimmun. Lääke sisältää vaikuttavana aineena siklosporiinia, joka kuuluu immunosuppressiivisten lääkeaineiden ryhmään. Näitä lääkkeitä käytetään alentamaan elimistön immuunivastetta.

Mihin Sandimmunia käytetään ja miten Sandimmun vaikuttaa

- **Jos sinulle on tehty elinsiirto, luuytimen- tai kantasolusiirto,** Sandimmunin tehtävänä on säädellä elimistön immuunijärjestelmän toimintaa. Sandimmun estää siirännäiseen kohdistuvaa hylkimisreaktiota estämällä sellaisten solujen kehittymisen, jotka muutoin hyökkäisivät siirrettyä kudosta vastaan.
- **Jos sinulla on autoimmuunitauti,** jolloin immuunijärjestelmäsi hyökkää elimistön omia soluja vastaan, Sandimmun pysäyttää tämän immuunireaktion. Tällaisia sairauksia voivat olla näköä uhkaavat silmäsairaudet (endogeeninen uveiitti, mukaan lukien Behçetin uveiitti), eräiden ihotautilien vaikea-asteiset muodot (atooppinen dermatiitti tai ekseema ja psoriaasi), vaikea nivelreuma ja nefroottiseksi oireyhtymäksi kutsuttu munuaissairaus.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Sandimmun-valmistetta

Jos käytät Sandimmunia elinsiirron jälkeen, lääkettä saa määrätä ainoastaan elinsiirtopotilaiden ja/tai autoimmuunitautien hoitoon perehtynyt lääkäri.

Tässä pakkausselosteessa annetut ohjeet voivat vaihdella sen mukaan käytätkö lääkettä elinsiirron jälkeen vai autoimmuunitaudin hoitoon.

Noudata kaikkia lääkärin ohjeita huolellisesti. Ne voivat poiketa tässä pakkausselosteessa annetuista tiedoista.

Älä ota Sandimmun-valmistetta

- jos olet allerginen siklosporiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- yhdessä mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien valmisteiden kanssa.
- yhdessä *dabigatraanieteksiläattia* (veritulppien muodostumisen estämiseen leikkaustoimenpiteiden jälkeen), *bosentaania* tai *aliskireenia* (kohonneen verenpaineen alentamiseen) sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Älä ota Sandimmunin ja **kerro lääkärille**, jos edellä kerrottu koskee sinua. Keskustele lääkärin kanssa ennen Sandimmunin käyttöä, jos olet epävarma.

Varoitukset ja varotoimet

Ennen Sandimmun-hoidon aloittamista ja sen aikana, kerro lääkärille välittömästi:

- jos sinulla on infektion merkkejä, kuten kuumetta tai kurkkukipua. Sandimmun lamaa immuunijärjestelmän toimintaa ja se saattaa myös vaikuttaa elimistön kykyyn torjua infektioita.
- jos sinulla on maksavaivoja
- jos sinulla on munuaisvaivoja. Lääkäri ottaa säännöllisesti verikokeita ja saattaa tarvittaessa muuttaa lääkkeen annosta.
- jos verenpaineesi kohoaa. Lääkäri tarkistaa verenpaineen säännöllisesti ja saattaa tarvittaessa määrätä sinulle verenpainetta alentavaa lääkettä.
- jos veresi magnesiumarvo on matala. Lääkäri saattaa määrätä sinulle magnesiumvalmisteen, erityisesti heti leikkauksen jälkeen, jos olet saanut elinsiirteen.
- jos veresi kaliumarvo on korkea
- jos sinulla on kihti
- jos sinut pitää rokottaa

Jos mikä tahansa edellä mainituista koskee sinua ennen Sandimmun-hoitoa tai sen aikana, ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Auringonvalo ja aurinkosuoja

Sandimmun lamaa immuunijärjestelmän toimintaa, mikä lisää syöpäriskiä ja erityisesti iho- ja imukudosisjärjestelmän syöpiä. Rajoita altistusta auringonvalolle ja UV-säteilylle:

- käyttämällä asianmukaista suojavaatetusta.
- lisäämällä usein aurinkovoidetta, jonka suojakerroin on korkea.

Ennen Sandimmun-hoidon aloittamista, keskustele lääkärin kanssa:

- jos sinulla on tai on ollut alkoholiin liittyviä ongelmia
- jos sinulla on epilepsia
- jos sinulla on maksavaivoja
- jos olet raskaana
- jos imetät
- jos lääkettä määrätään lapselle.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), kerro lääkärille ennen Sandimmunin ottoa, koska tämä lääkevalmiste sisältää alkoholia (ks. myöhemmin kohta "Sandimmun sisältää etanolia").

Seuranta Sandimmun-hoidon aikana

Lääkäri tarkistaa:

- **siklosporiinipitoisuuden veressä**, erityisesti, jos sinulle on tehty elinsiirto
- **verenpaineen** ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana
- **maksan ja munuaisten** toimintakyvyn
- **veren rasva-arvot**.

Käänny lääkärin puoleen, jos sinulla on kysyttävää Sandimmunista tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä.

Lisäksi, jos käytät Sandimmunin muuhun sairauteen kuin elinsiirtoon (intermediaarinen tai posteriorinen uveitti ja Behçetin uveitti, atooppinen dermatiitti, vaikea nivelreuma tai nefroottinen oireyhtymä), älä käytä Sandimmunin:

- jos sinulla on munuaisvaivoja (lukuun ottamatta nefroottista oireyhtymää)
- jos sinulla on infektio, jota ei saada hoidettua lääkityksellä
- jos sinulla on mikä tahansa syöpä
- jos sinulla on korkea verenpaine (hypertensio), jota ei saada hoidettua lääkityksellä. Jos verenpaineesi kohoaa hoidon aikana eikä sitä saada tasapainoon lääkityksellä, lääkärin pitää lopettaa Sandimmunin hoito.

Älä ota Sandimmunin, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Sandimmunin käyttöä, jos olet epävarma.

Lääkäri seuraa vointiasi erityisen huolellisesti jos saat hoitoa Behçetin uveittiin ja sinulla on neurologisia oireita (esimerkiksi lisääntyntä unohtelua, ajan mittaan havaittavia persoonallisuuden muutoksia, psyykkisiä tai mielialahäiriötä, polttelun tunnetta raajoissa, heikentynyt tunto raajoissa, pistelyn tunne raajoissa, raajojen heikkoutta, kävelyn häiriötä, päänsärkyä, johon saattaa liittyä pahoinvointia ja oksentelua, näköhäiriötä mukaan lukien silmämunan liikerajoitus).

Lääkäri seuraa vointiasi tarkasti, jos olet iäkäs ja saat hoitoa psoriaasiin tai atooppiseen dermatiittiin. Jos sinulle on määrätty Sandimmunin psoriaasin tai atooppisen dermatiitin hoitoon, et saa altistua UVB-säteilylle tai valohoidolle hoidon aikana.

Lapset ja nuoret

Sandimmunin ei pidä antaa lapsille muuhun kuin elinsiirteen hoitoon nefroottista oireyhtymää lukuun ottamatta.

Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

Valmisteen käytöstä iäkkäille potilaille on vähän kokemusta. Lääkärin pitää tarkkailla munuaisten toimintaa. Jos olet yli 65-vuotias ja sinulla on psoriaasi tai atooppinen dermatiitti, voit käyttää Sandimmunin ainoastaan, jos tilasi on erityisen vakava.

Muut lääkevalmisteet ja Sandimmun

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat joutua ottamaan muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle erityisesti, jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä ennen Sandimmunin hoitoa tai sen aikana:

- Lääkkeitä, jotka saattavat vaikuttaa kaliumpitoisuuteen. Näitä ovat lääkkeet, jotka sisältävät kaliumia, kaliumvalmisteet, kaliumia säästävät nesteenoitoilääkkeet ja jotkin verenpainetta alentavat lääkkeet.
- Metotreksaatti. Sitä käytetään hoitamaan kasvaimia, vaikeaa psoriaasia ja vaikeaa nivelreumaa.
- Lääkkeitä, jotka saattavat nostaa tai laskea siklosporiinipitoisuutta (Sandimmunin vaikuttava aine) veressä. Lääkäri saattaa tarkistaa siklosporiinipitoisuuden veressäsi aloittaessaan tai lopettaessaan hoidon muilla lääkkeillä.
 - Lääkkeitä, jotka saattavat lisätä siklosporiinipitoisuutta veressä, voivat olla antibiootit (kuten erytromysiini tai atsitromysiini), sienilääkkeet (vorikonatsoli, itrakonatsoli), sydänvaivoihin tai korkean verenpaineen hoitoon käytettävät lääkkeet (diltiatseemi, nikardipiini, verapamiili, amiodaroni), metoklopramidi (käytetään pahoinvoinnin ehkäisemiseen), ehkäisytabletit, danatsoli (käytetään kuukautisvaivojen hoitoon), kihtiilääkkeet (allopurinoli), koolihappo ja sen johdannaiset (käytetään sappikivien hoitoon), HIV:n hoitoon käytettävät proteaasin estäjät, imatinibi (käytetään leukemian tai kasvainten hoitoon), kolkisiini, telapreviiri (käytetään C-hepatiitin hoitoon).
 - Lääkkeitä, jotka saattavat vähentää siklosporiinipitoisuutta veressä, voivat olla barbituraatit (käytetään unilääkkeenä), eräät epilepsialääkkeet (kuten karbamatsapiini tai fenytoiini), oktreotidi (käytetään akromegalian tai suolistossa sijaitsevien ns. neuroendokriinisten kasvainten hoidossa), tuberkuloosin hoitoon käytettävät bakteerilääkkeet, orlistaatti (laihtumista

tukeva lääke), mäkikuismaa sisältävät rohdosvalmisteet, tiklopidiini (käytetään aivohalvauksen jälkeen), tietyt verenpainetta alentavat lääkkeet (bosentaani) ja terbinafiini (varpaiden ja kynsien sieni-infektioihin käytettävä lääke).

- Munuaisten toimintaan vaikuttavat lääkkeet, kuten bakteerilääkkeet (gentamysiini, tobramysiini, siprofloksasiini), amfoterisiini B:tä sisältävät sienilääkkeet, trimetopriimia sisältävät virtsatieinfektion hoitoon käytettävät lääkkeet, melfalaania sisältävät syöpälääkkeet, vatsahappojen vähentämiseksi käytettävät lääkkeet (happojen erityistä vähentävät H2-reseptorinsalpaajat), takrolimuusi, kipulääkkeet (tulehduskipulääkkeet eli NSAIDit, kuten diklofenaakki), fibriinihappovalmisteet (käytetään rasvan määrän vähentämiseen veressä).
- Nifedipiini. Sitä käytetään korkean verenpaineen ja sydänkivun hoitoon. Ikenet saattavat turvota ja ne saattavat kasvaa hampaiden päälle, jos käytät nifedipiiniä siklosporiinihoidon aikana.
- Digoksiini (käytetään sydänvaivojen hoitoon), kolesterolia alentavat lääkkeet (statiinit eli HMG-CoA-reduktaasin estäjät), prednisoloni, etoposidi (syöpälääkkeitä), repaglinidi (diabeteslääke), immunosuppressiiviset lääkeaineet (everolimuusi, sirolimuusi), ambrisentaani ja erityisesti syövän hoitoon tarkoitettut antrasykliinit (kuten doksorubisiini).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen ennen Sandimmunin ottoa.

Sandimmun ruoan ja juoman kanssa

Älä ota Sandimmunia greipin tai greippimehun kanssa, koska ne voivat vaikuttaa siihen, miten Sandimmun toimii.

Raskaus ja imetys

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkäri keskustelee kanssasi riskeistä, jotka liittyvät Sandimmun-valmisteen käyttöön raskauden aikana.

- **Kerro lääkärille, jos olet raskaana tai yrität tulla raskaaksi.** Kokemuksia Sandimmunin käytöstä raskauden aikana on vähän. Yleensä Sandimmunia ei pidä käyttää raskauden aikana. Jos tämän lääkkeen käyttö on välttämätöntä, lääkäri keskustelee kanssasi lääkkeen käytöstä saatavista hyödyistä ja siihen liittyvistä mahdollisista vaaroista raskauden aikana.
- **Kerro lääkärille, jos imetät.** Imettämistä ei suositella Sandimmun-hoidon aikana, koska valmisteen vaikuttava aine siklosporiini erittyy rintamaitoon. Se voi vaikuttaa vauvan vointiin.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sandimmun sisältää alkoholia. Se voi vaikuttaa kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita.

Sandimmun sisältää etanolia

Sandimmun sisältää noin 12,0 tilavuus-% etanolia (alkoholia), joka vastaa enintään 500 mg elinsiirtopotilaalle käytettävää annosta kohti. Määrä vastaa lähes 15 ml olutta tai 5 ml viiniä annosta kohti.

Alkoholi saattaa olla haitallista, jos sinulla on ongelmia alkoholin käytön suhteen, epilepsia, aivovamma, maksavaivoja tai jos olet raskaana tai imetät. Myös lääkkeen antaminen lapsille saattaa olla haitallista.

Sandimmun sisältää risiiniöljyä

Sandimmun sisältää risiiniöljyä, joka voi aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

Sandimmun sisältää sorbitolia

Jos sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, kerro siitä lääkärille ennen tämän lääkkeen käyttämistä.

3. Miten Sandimmun-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma. Älä ylitä suositeltua annosta.

Lääkäri säätää annoksen huolellisesti sinun tarpeisiisi. Liian suuri annos lääkettä voi vaikuttaa munuaisiin. Sinusta otetaan säännöllisesti verikokeita ja käytetään säännöllisesti sairaalassa, erityisesti elinsiirron jälkeen. Voit tällöin keskustella lääkärin kanssa hoidostasi ja mahdollisista kokemistasi ongelmista.

Miten paljon Sandimmun otetaan

Lääkäri määrittää tarvitsemasi Sandimmun-annoksen. Annoksen suuruus riippuu painostasi ja siitä, mihin lääkettä otat. Lääkäri kertoo myös, kuinka usein sinun on otettava lääkettä.

- **Aikuiset:**

- Elin-, luuytimen- tai kantasolusiirto**

- Kokonaisvuorokausiannos on yleensä 2–15 mg painokiloa kohti. Määrä jaetaan kahteen osaan annokseen.
 - Suurempia annoksia käytetään yleensä ennen elinsiirtoa ja välittömästi sen jälkeen. Pienempiä annoksia käytetään, kun siirrännäisen tai luuytimen tila on muuttunut vakaaksi.
 - Lääkäri muuttaa annostasi siten, että se on paras mahdollinen juuri sinulle. Tätä varten lääkäri saattaa joutua ottamaan joitakin verikokeita.

- Endogeeninen uveiitti**

- Kokonaisvuorokausiannos on yleensä 5–7 mg painokiloa kohti. Määrä jaetaan kahteen osaan annokseen.

- Nefroottinen oireyhtymä**

- Aikuisten kokonaisvuorokausiannos on yleensä 5 mg painokiloa kohti. Määrä jaetaan kahteen osaan annokseen. Jos potilaalla on munuaisvaivoja, ensimmäinen päivittäin otettava annos ei saa ylittää 2,5 mg painokiloa kohti.

- Vaikea nivelreuma**

- Kokonaisvuorokausiannos on yleensä 3–5 mg painokiloa kohti. Määrä jaetaan kahteen osaan annokseen.

- Psoriaasi tai atooppinen dermatiitti**

- Kokonaisvuorokausiannos on yleensä 2,5–5 mg painokiloa kohti. Määrä jaetaan kahteen osaan annokseen.

- **Lapset:**

- Nefroottinen oireyhtymä**

- Lasten kokonaisvuorokausiannos on yleensä 6 mg painokiloa kohti. Määrä jaetaan kahteen osaan annokseen. Jos potilaalla on munuaisvaivoja, ensimmäinen päivittäin otettava annos ei saa ylittää 2,5 mg painokiloa kohti.

Noudata lääkärin antamia ohjeita tarkoin, äläkä koskaan muuta annosta itse, vaikka tuntisitkin voitisi hyväksi.

Jos lääkäri vaihtaa lääkityksesi yhdestä suun kautta otettavasta siklosporiinivalmisteesta toiseen

Kun vaihdat yhdestä suun kautta otettavasta siklosporiinivalmisteesta toiseen,

- lääkäri seuraa voitiasi lyhyen aikaa tarkemmin.
- Sinulle saattaa tulla haittavaikutuksia. Jos näin käy, kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Lääkkeen annosta voidaan joutua muuttamaan. Älä koskaan muuta annosta itse, ellei lääkäri ole kehottanut sinua tekemään niin.

Milloin Sandimmun-valmistetta otetaan

Ota Sandimmun **samaan aikaan joka päivä**. Se on erittäin tärkeää, jos sinulle on tehty elinsiirto.

Miten Sandimmun-valmistetta otetaan

Vuorokausiannos otetaan aina jaettuna kahteen osaan annokseen.

Irrota kapselit läpipainolevystä. Niele kapselit kokonaisina veden kera.

Miten pitkään Sandimmun-valmistetta otetaan

Lääkäri kertoo sinulle, kuinka kauan sinun pitää ottaa Sandimmun. Hoidon kesto riippuu siitä, otatko lääkettä elinsiirron jälkeen vai käytätkö sitä vakavan ihosairauden, nivelreuman, uveitin tai nefroottisen oireyhtymän hoitoon. Vakavan ihottuman hoito kestää yleensä 8 viikkoa.

Jatka Sandimmun-hoitoa niin kauan kuin lääkäri on määrännyt.

Jos sinulla on kysymyksiä Sandimmun-hoidon kestosta, kysy neuvoa lääkäriltäsi tai apteekista.

Jos otat enemmän Sandimmun-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut vahingossa liian suuren annoksen lääkettä, ota yhteys lääkäriin, lähimpään terveyskeskukseen tai sairaalaan. Saatat tarvita lääkärinhoitoa.

Jos unohdat ottaa Sandimmun-valmistetta

- Jos unohdat ottaa annoksen, ota unohtunut annos heti, kun muistat sen. Jos kuitenkin on jo melkein seuraavan annoksen aika, jätä unohtunut annos ottamatta ja jatka lääkkeen käyttöä tavanomaiseen tapaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Sandimmun-valmisteen käytön

Älä lopeta Sandimmunin käyttöä, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jatka Sandimmunin käyttöä, vaikka tuntisitkin voitisi hyväksi. Sandimmun-hoidon lopettaminen saattaa lisätä siirrännäisen hylkimisvaaraa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia.

Kerro lääkärille välittömästi, jos havaitset jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- Muiden immuunijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden tavoin, siklosporiini saattaa vaikuttaa elimistösi kykyyn torjua tulehduksia ja aiheuttaa kasvaimia ja muita syöpätauteja erityisesti iholla. Kuume tai kurkkukipu voivat olla tulehduksen oireita.
- Näkökyvyn muutokset, koordinaation puute, kömpelyys, muistinmenetys, vaikeudet ymmärtää tai tuottaa puhetta ja lihasheikkous. Ne saattavat olla oire aivojen infektiosta, jota kutsutaan progressiiviseksi multifokaaliseksi leukoenkefalopatiaksi.
- Aivojen sairaudet, joiden merkkejä voivat olla kouristuskohtaukset, sekavuus, hämmentyneisyyden tunne, heikentynyt reagointikyky, persoonallisuuden muutokset, kiihtyneisyyden tunne, unettomuus, näkökyvyn muutokset, sokeus, kooma, ruumiin osittainen tai täydellinen halvaantuminen, niskan jäykkyys, koordinaation puute, johon saattaa liittyä poikkeavaa puhetta tai poikkeavia silmän liikkeitä.
- Turvotus silmän takaosassa, johon saattaa liittyä näön hämärtymistä. Turvotus saattaa vaikuttaa myös näkökykyyn, mikä johtuu kohonneesta kallonsisäisestä paineesta (hyvänlaatuinen intrakraniaalinen hypertensio).
- Maksavaivat ja -vauriot, joihin saattaa liittyä ihon ja silmien keltaisuutta, pahoinvointia, ruokahaluttomuutta tai virtsan tummumista.
- Munuaisvaivat, jotka saattavat merkittävästi vähentää virtsan määrää.
- Punasolujen tai verihiutaleiden vähäinen määrä. Oireita voivat olla kalpea iho, väsymyksen tunne, hengästyneisyys, virtsan tummuus (tämä on merkki punasolujen hajoamisesta), mustelmat tai verenvuoto ilman selvää syytä, sekavuuden tunne, hämmentyneisyyden tunne, alentunut vireys ja munuaisvaivat.

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset haittavaikutukset: Näitä haittavaikutuksia saattaa esiintyä yli yhdellä henkilöllä kymmenestä.

- Munuaisvaivat
- Korkea verenpaine
- Päänsärky
- Kehon hallitsematon vapina
- Liiallinen karvan- ja parrankasvu
- Runsas rasva-aineiden määrä veressä.

Jos sinulla ilmenee mikä tahansa näistä haittavaikutuksista vakavana, **ota yhteys lääkäriin.**

Yleiset haittavaikutukset: Näitä haittavaikutuksia saattaa esiintyä yli yhdellä henkilöllä sadasta.

- Kohtaukset (kouristuskohtaukset)
- Maksavaivat
- Kohonnut verensokeri
- Väsymys
- Ruokahaluttomuus
- Pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, ummetus, ripuli
- Runsas karvankasvu
- Akne, kuumat aallot
- Kuume
- Vähäinen valkosolujen määrä veressä
- Puutuneisuuden tai pistelyn tunne
- Lihaskipu, lihaskouristus
- Mahahaava
- Ikenien liikakasvu hampaiden päälle
- Korkea virtsahappo- tai kaliumpitoisuus veressä, vähäinen magnesiumpitoisuus veressä.

Jos sinulla ilmenee mikä tahansa näistä haittavaikutuksista vakavana, **ota yhteys lääkäriin.**

Melko harvinaiset haittavaikutukset: Näitä haittavaikutuksia saattaa esiintyä alle yhdellä henkilöllä sadasta.

- Aivosairauksien oireet, kuten äkilliset kohtaukset, sekavuus, unettomuus, ajan ja paikan tajun hämärtyminen, näköhäiriöt, tajuttomuus, heikkouden tunne raajoissa, heikentyneet liikkeet
- Ihottuma
- Yleistynyt turvotus
- Painonnousu
- Vähäinen punasolujen määrä, vähäinen verihiutaleiden määrä, joka voi suurentaa verenvuotoriskiä.

Jos sinulla ilmenee mikä tahansa näistä haittavaikutuksista vakavana, **ota yhteys lääkäriin.**

Harvinaiset haittavaikutukset: Näitä haittavaikutuksia saattaa esiintyä alle yhdellä henkilöllä tuhannesta.

- Hermovaivat, joihin liittyy sormien ja varpaiden puutumista tai pistelyä
- Haimatulehdus, johon liittyy voimakasta ylävatsakipua
- Lihashyökkäys, lihasvoiman heikkeneminen, kipu jalkojen tai käsien lihaksissa tai muualla kehossa
- Punasolujen tuhoutuminen, johon liittyy munuaisvaivoja ja jonka oireita ovat esim. kasvojen, vatsan, käsien ja/tai jalkojen turvotus, virtsaamisen väheneminen, hengitysvaikeudet, rintakipu, kohtaukset, tajuttomuus
- Kuukautiskierron muutokset, rintojen kasvu miehillä.

Jos sinulla ilmenee mikä tahansa näistä haittavaikutuksista vakavana, **ota yhteys lääkäriin.**

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset: Näitä haittavaikutuksia saattaa esiintyä alle yhdellä henkilöllä kymmenestä tuhannesta.

- Silmän takana esiintyvä turvotus, johon saattaa liittyä pään sisäisen paineen nousua ja näköhäiriöitä.

Jos sinulla ilmenee tämä haittavaikutus vakavana, **ota yhteys lääkäriin.**

Muut haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys on tuntematon: Saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin.

- Vakavat maksavaivat joihin voi liittyä silmien tai ihon keltaisuutta, pahoinvointia, ruokahaluttomuutta, virtsan tummumista, kasvojen, jalkojen, käsien ja/tai koko kehon turvotusta
- Ihonalainen verenvuoto tai purppuranpunaiset laikut iholla, äkillinen verenvuoto ilman ilmeistä syytä
- Migreeni tai voimakas päänsärky, johon usein liittyy pahoinvoinnin tunne (pahoinvointi, oksentelu) ja valoherkkyys.

Jos sinulla ilmenee mikä tahansa näistä haittavaikutuksista vakavana, **ota yhteys lääkäriin.**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Muut haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Lapsilla ja nuorilla ei odoteta muita kuin aikuisilla ilmaantuvia haittavaikutuksia.

5. Sandimmun-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Älä säilytä kapsleita liian lämpimällä paikalla (alle 30 °C).
- Säilytä kapselit läpipainopakkauksessa. Poista ne pakkauksesta vasta, kun on aika ottaa ne.
- Kun avaat läpipainopakkauksen, saatat tuntea omalaatuisen hajun. Tämä on aivan normaalia eikä merkitse sitä, että lääke olisi pilaantunut.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Sandimmun sisältää

- Vaikuttava aine on siklosporiini. Yksi kapseli sisältää 25 mg siklosporiinia.
- Muut aineet ovat:
 - o Kapselin sisältö: vedetön etanoli, vaihtoesteröity maissiöljy, puhdistettu maissiöljy.
 - o Kapselikuori: punainen rautaoksidi (E 172), titaanidioksidi (E 171), glyseroli 85 %, sorbitoli siirappi (erityinen), liivate.
- Vaikuttava aine on siklosporiini. Yksi kapseli sisältää 50 mg siklosporiinia.
- Muut aineet ovat:
 - o Kapselin sisältö: vedetön etanoli, vaihtoesteröity maissiöljy, puhdistettu maissiöljy.
 - o Kapselikuori: keltainen rautaoksidi (E 172), titaanidioksidi (E 171), glyseroli 85 %, sorbitoli siirappi (erityinen), liivate.
- Vaikuttava aine on siklosporiini. Yksi kapseli sisältää 100 mg siklosporiinia.
- Muut aineet ovat:
 - o Kapselin sisältö: vedetön etanoli, vaihtoesteröity maissiöljy, puhdistettu maissiöljy.
 - o Kapselikuori: punainen rautaoksidi (E 172), titaanidioksidi (E 171), glyseroli 85 %, sorbitoli siirappi (erityinen), liivate.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Sandimmun 25 mg pehmeät kapselit ovat vaaleanpunaisia ja soikeita.

Sandimmun 50 mg pehmeät kapselit ovat maissinkeltaisia ja pitkulaisia.

Sandimmun 100 mg pehmeät kapselit ovat harmahtavan ruusunpunaisia ja pitkulaisia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

{tel}

{fax}

<{e-mail}>

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

<{jäsenvaltion nimi}> <{(Kauppa)nimi }>

<{jäsenvaltion nimi}> <{(Kauppa)nimi }>

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV} {kuukausi VVVV}.

[täytetään kansallisesti]

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Sandimmun 100 mg/ml oraaliliuos

siklosporiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Sandimmun on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Sandimmun-valmistetta
3. Miten Sandimmun-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Sandimmun-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Sandimmun on ja mihin sitä käytetään

Mitä Sandimmun on

Tämä lääke on nimeltään Sandimmun. Lääke sisältää vaikuttavana aineena siklosporiinia, joka kuuluu immunosuppressiivisten lääkeaineiden ryhmään. Näitä lääkkeitä käytetään alentamaan elimistön immuunivastetta.

Mihin Sandimmunia käytetään ja miten Sandimmun vaikuttaa

- **Jos sinulle on tehty elinsiirto, luuytimen- tai kantasolusiirto,** Sandimmunin tehtävänä on säädellä elimistön immuunijärjestelmän toimintaa. Sandimmun estää siirännäiseen kohdistuvaa hylkimisreaktiota estämällä sellaisten solujen kehittymisen, jotka muutoin hyökkäisivät siirrettyä kudosta vastaan.
- **Jos sinulla on autoimmuunitauti,** jolloin immuunijärjestelmäsi hyökkää elimistön omia soluja vastaan, Sandimmun pysäyttää tämän immuunireaktion. Tällaisia sairauksia voivat olla näköä uhkaavat silmäsairaudet (endogeeninen uveiitti, mukaan lukien Behçetin uveiitti), eräiden ihotautilien vaikea-asteiset muodot (atooppinen dermatiitti tai ekseema ja psoriaasi), vaikea nivelreuma ja nefroottiseksi oireyhtymäksi kutsuttu munuaissairaus.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Sandimmun-valmistetta

Jos käytät Sandimmunia elinsiirron jälkeen, lääkettä saa määrätä ainoastaan elinsiirtopotilaiden ja/tai autoimmuunitautien hoitoon perehtynyt lääkäri.

Tässä pakkausselosteessa annetut ohjeet voivat vaihdella sen mukaan käytätkö lääkettä elinsiirron jälkeen vai autoimmuunitaudin hoitoon.

Noudata kaikkia lääkärin ohjeita huolellisesti. Ne voivat poiketa tässä pakkausselosteessa annetuista tiedoista.

Älä ota Sandimmun-valmistetta

- jos olet allerginen siklosporiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

- yhdessä mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien valmisteiden kanssa.
- yhdessä *dabigatraanieteksilaattia* (veritulppien muodostumisen estämiseen leikkaustoimenpiteiden jälkeen), *bosentaania* tai *aliskireenia* (kohonneen verenpaineen alentamiseen) sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Älä ota Sandimmunia ja **kerro lääkärille**, jos edellä kerrottu koskee sinua. Keskustele lääkärin kanssa ennen Sandimmunin käyttöä, jos olet epävarma.

Varoitukset ja varotoimet

Ennen Sandimmun-hoidon aloittamista ja sen aikana, kerro lääkärille välittömästi:

- jos sinulla on infektion merkkejä, kuten kuumetta tai kurkkukipua. Sandimmun lamaa immuunijärjestelmän toimintaa ja se saattaa myös vaikuttaa elimistön kykyyn torjua infektioita.
- jos sinulla on maksavaivoja
- jos sinulla on munuaisvaivoja. Lääkäri ottaa säännöllisesti verikokeita ja saattaa tarvittaessa muuttaa lääkkeen annosta.
- jos verenpaineesi kohoa. Lääkäri tarkistaa verenpaineen säännöllisesti ja saattaa tarvittaessa määrätä sinulle verenpainetta alentavaa lääkettä.
- jos veresi magnesiumarvo on matala. Lääkäri saattaa määrätä sinulle magnesiumvalmisteen, erityisesti heti leikkauksen jälkeen, jos olet saanut elinsiirteen.
- jos veresi kaliumarvo on korkea
- jos sinulla on kihti
- jos sinut pitää rokottaa

Jos mikä tahansa edellä mainituista koskee sinua ennen Sandimmun-hoitoa tai sen aikana, ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Auringonvalo ja aurinkosuoja

Sandimmun lamaa immuunijärjestelmän toimintaa, mikä lisää syöpäriskiä ja erityisesti iho- ja imukudosisjärjestelmän syöpiä. Rajoita altistusta auringonvalolle ja UV-säteilylle:

- käyttämällä asianmukaista suojavaatetusta.
- lisäämällä usein aurinkovoidetta, jonka suojakerroin on korkea.

Ennen Sandimmun-hoidon aloittamista, keskustele lääkärin kanssa:

- jos sinulla on tai on ollut alkoholiin liittyviä ongelmia
- jos sinulla on epilepsia
- jos sinulla on maksavaivoja
- jos olet raskaana
- jos imetät
- jos lääkettä määrätään lapselle.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), kerro lääkärille ennen Sandimmunin ottoa, koska tämä lääkevalmiste sisältää alkoholia (ks. myöhemmin kohta "Sandimmun sisältää etanolia").

Seuranta Sandimmun-hoidon aikana

Lääkäri tarkistaa:

- **siklosporiinipitoisuuden veressä**, erityisesti, jos sinulle on tehty elinsiirto
- **verenpaineen** ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana
- **maksan ja munuaisten** toimintakyvyn
- **veren rasva-arvot**.

Käännä lääkärin puoleen, jos sinulla on kysyttävää Sandimmunista tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä.

Lisäksi, jos käytät Sandimmunia muuhun sairauteen kuin elinsiirtoon (intermediaarinen tai posteriorinen uveiitti ja Behçetin uveiitti, atooppinen dermatiitti, vaikea nivelreuma tai nefroottinen oireyhtymä), älä käytä Sandimmunia:

- jos sinulla on munuaisvaivoja (lukuun ottamatta nefroottista oireyhtymää)

- jos sinulla on infektio, jota ei saada hoidettua lääkityksellä
- jos sinulla on mikä tahansa syöpä
- jos sinulla on korkea verenpaine (hypertensio), jota ei saada hoidettua lääkityksellä. Jos verenpaineesi kohoaa hoidon aikana eikä sitä saada tasapainoon lääkityksellä, lääkärin pitää lopettaa Sandimmun-hoito.

Älä ota Sandimmunia, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Sandimmunin käyttöä, jos olet epävarma.

Lääkäri seuraa vointiasi erityisen huolellisesti jos saat hoitoa Behçetin uveiittiin ja sinulla on neurologisia oireita (esimerkiksi lisääntynyttä unohtelua, ajan mittaan havaittavia persoonallisuuden muutoksia, psyykkisiä tai mielialahäiriötä, polttelun tunnetta raajoissa, heikentynyt tunto raajoissa, pistelyn tunne raajoissa, raajojen heikkoutta, kävelyn häiriötä, päänsärkyä, johon saattaa liittyä pahoinvointia ja oksentelua, näköhäiriötä mukaan lukien silmämunan liikerajoitus).

Lääkäri seuraa vointiasi tarkasti, jos olet iäkäs ja saat hoitoa psoriaasiin tai atooppiseen dermatiittiin. Jos sinulle on määrätty Sandimmunia psoriaasin tai atooppisen dermatiitin hoitoon, et saa altistua UVB-säteilylle tai valohoidolle hoidon aikana.

Lapset ja nuoret

Sandimmunia ei pidä antaa lapsille muuhun kuin elinsiirteen hoitoon nefroottista oireyhtymää lukuun ottamatta.

Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

Valmisteen käytöstä iäkkäille potilaille on vähän kokemusta. Lääkärin pitää tarkkailla munuaisten toimintaa. Jos olet yli 65-vuotias ja sinulla on psoriaasi tai atooppinen dermatiitti, voit käyttää Sandimmunia ainoastaan, jos tilasi on erityisen vakava.

Muut lääkevalmisteet ja Sandimmun

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat joutua ottamaan muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle erityisesti, jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä ennen Sandimmun-hoitoa tai sen aikana:

- Lääkkeitä, jotka saattavat vaikuttaa kaliumpitoisuuteen. Näitä ovat lääkkeet, jotka sisältävät kaliumia, kaliumvalmisteet, kaliumia säästävät nesteenoistolääkkeet ja jotkin verenpainetta alentavat lääkkeet.
- Metotreksaatti. Sitä käytetään hoitamaan kasvaimia, vaikeaa psoriaasia ja vaikeaa nivelreumaa.
- Lääkkeitä, jotka saattavat nostaa tai laskea siklosporiinipitoisuutta (Sandimmunin vaikuttava aine) veressä. Lääkäri saattaa tarkistaa siklosporiinipitoisuuden veressäsi aloittaessaan tai lopettaessaan hoidon muilla lääkkeillä.
 - Lääkkeitä, jotka saattavat lisätä siklosporiinipitoisuutta veressä, voivat olla antibiootit (kuten erytromysiini tai atsitromysiini), sienilääkkeet (vorikonatsoli, itrakonatsoli), sydänvaivoihin tai korkean verenpaineen hoitoon käytettävät lääkkeet (diltiatseemi, nikardipiini, verapamiili, amiodaroni), metoklopramidi (käytetään pahoinvoinnin ehkäisemiseen), ehkäisytabletit, danatsoli (käytetään kuukautisvaivojen hoitoon), kihtilääkkeet (allopurinoli), koolihappo ja sen johdannaiset (käytetään sappikivien hoitoon), HIV:n hoitoon käytettävät proteaasin estäjät, imatinibi (käytetään leukemian tai kasvainten hoitoon), kolkisiini, telapreviiri (käytetään C-hepatiitin hoitoon).
 - Lääkkeitä, jotka saattavat vähentää siklosporiinipitoisuutta veressä, voivat olla barbituraatit (käytetään unilääkkeenä), eräät epilepsialääkkeet (kuten karbamatsepiini tai fenytoiini), oktreotidi (käytetään akromegalian tai suolistossa sijaitsevien ns. neuroendokriinisten kasvainten hoidossa), tuberkuloosin hoitoon käytettävät bakteerilääkkeet, orlistaatti (laihtumista tukeva lääke), mäkikuismaa sisältävät rohdosvalmisteet, tiklopidiini (käytetään aivohalvauksen jälkeen), tietyt verenpainetta alentavat lääkkeet (bosentaani) ja terbinafiini (varpaiden ja kynsien sieni-infektioihin käytettävä lääke).

- Munuaisten toimintaan vaikuttavat lääkkeet, kuten bakteerilääkkeet (gentamysiini, tobramysiini, siprofloksasiini), amfoterisiini B:tä sisältävät sienilääkkeet, trimetopriimia sisältävät virtsatieinfektion hoitoon käytettävät lääkkeet, melfalaania sisältävät syöpälääkkeet, vatsahappojen vähentämiseksi käytettävät lääkkeet (happojen eritystä vähentävät H₂-reseptorinsalpaajat), takrolimuusi, kipulääkkeet (tulehduskipulääkkeet eli NSAIDit, kuten diklofenaakki), fibriinihappovalmisteet (käytetään rasvan määrän vähentämiseen veressä).
- Nifedipiini. Sitä käytetään korkean verenpaineen ja sydänkivun hoitoon. Ikenet saattavat turvota ja ne saattavat kasvaa hampaiden päälle, jos käytät nifedipiinia siklosporiinihoidon aikana.
- Digoksiini (käytetään sydänvaivojen hoitoon), kolesterolia alentavat lääkkeet (statiinit eli HMG-CoA-reduktaasin estäjät), prednisoloni, etoposidi (syöpälääkettä), repaglinidi (diabeteslääke), immunosuppressiiviset lääkeaineet (everolimuusi, sirolimuusi), ambrisentaani ja erityisesti syövän hoitoon tarkoitetut antrasykliinit (kuten doksorubisiini).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen ennen Sandimmunin ottoa.

Sandimmun ruoan ja juoman kanssa

Älä ota Sandimmunia greipin tai greippimehun kanssa, koska ne voivat vaikuttaa siihen, miten Sandimmun toimii.

Raskaus ja imetys

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkäri keskustelee kanssasi riskeistä, jotka liittyvät Sandimmun-valmisteen käyttöön raskauden aikana.

- **Kerro lääkärille, jos olet raskaana tai yrität tulla raskaaksi.** Kokemuksia Sandimmunin käytöstä raskauden aikana on vähän. Yleensä Sandimmunia ei pidä käyttää raskauden aikana. Jos tämän lääkkeen käyttö on välttämätöntä, lääkäri keskustelee kanssasi lääkkeen käytöstä saatavista hyödyistä ja siihen liittyvistä mahdollisista vaaroista raskauden aikana.
- **Kerro lääkärille, jos imetät.** Imettämistä ei suositella Sandimmun-hoidon aikana, koska valmisteen vaikuttava aine siklosporiini erittyy rintamaitoon. Se voi vaikuttaa vauvan vointiin.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sandimmun sisältää alkoholia. Se voi vaikuttaa kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita.

Sandimmun sisältää etanolia

Sandimmun sisältää noin 12,0 tilavuus-% etanolia (alkoholia), joka vastaa enintään 500 mg elinsiirtopotilaalle käytettävää annosta kohti. Määrä vastaa lähes 15 ml olutta tai 5 ml viiniä annosta kohti.

Alkoholi saattaa olla haitallista, jos sinulla on ongelmia alkoholin käytön suhteen, epilepsia, aivovamma, maksavaivoja tai jos olet raskaana tai imetät. Myös lääkkeen antaminen lapsille saattaa olla haitallista.

Sandimmun sisältää risiiniöljyä

Sandimmun sisältää risiiniöljyä, joka voi aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

3. Miten Sandimmun-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma. Älä ylitä suositeltua annosta.

Lääkäri säätää annoksen huolellisesti sinun tarpeisiisi. Liian suuri annos lääkettä voi vaikuttaa munuaisiin. Sinusta otetaan säännöllisesti verikokeita ja käyt säännöllisesti sairaalassa, erityisesti elinsiirron jälkeen. Voit tällöin keskustella lääkärin kanssa hoidostasi ja mahdollisista kokemistasi ongelmista.

Miten paljon Sandimmunia otetaan

Lääkäri määrittää tarvitsemasi Sandimmun-annoksen. Annoksen suuruus riippuu painostasi ja siitä, mihin lääkettä otat. Lääkäri kertoo myös, kuinka usein sinun on otettava lääkettä.

- **Aikuiset:**

Elin-, luuytimen- tai kantasolusiirto

- Kokonaisvuorokausiannos on yleensä 2–15 mg painokiloa kohti. Määrä jaetaan kahteen osaan annokseen.
- Suurempia annoksia käytetään yleensä ennen elinsiirtoa ja välittömästi sen jälkeen. Pienempiä annoksia käytetään, kun siirrännäisen tai luuytimen tila on muuttunut vakaaksi.
- Lääkäri muuttaa annostasi siten, että se on paras mahdollinen juuri sinulle. Tätä varten lääkäri saattaa joutua ottamaan joitakin verikokeita.

Endogeeninen uveiitti

- Kokonaisvuorokausiannos on yleensä 5–7 mg painokiloa kohti. Määrä jaetaan kahteen osaan annokseen.

Nefroottinen oireyhtymä

- Aikuisten kokonaisvuorokausiannos on yleensä 5 mg painokiloa kohti. Määrä jaetaan kahteen osaan annokseen. Jos potilaalla on munuaisvaivoja, ensimmäinen päivittäin otettava annos ei saa ylittää 2,5 mg painokiloa kohti.

Vaikea nivelreuma

- Kokonaisvuorokausiannos on yleensä 3–5 mg painokiloa kohti. Määrä jaetaan kahteen osaan annokseen.

Psoriaasi tai atooppinen dermatiitti

- Kokonaisvuorokausiannos on yleensä 2,5–5 mg painokiloa kohti. Määrä jaetaan kahteen osaan annokseen.

- **Lapset:**

Nefroottinen oireyhtymä

- Lasten kokonaisvuorokausiannos on yleensä 6 mg painokiloa kohti. Määrä jaetaan kahteen osaan annokseen. Jos potilaalla on munuaisvaivoja, ensimmäinen päivittäin otettava annos ei saa ylittää 2,5 mg painokiloa kohti.

Noudata lääkärin antamia ohjeita tarkoin, äläkä koskaan muuta annosta itse, vaikka tuntisitkin voitisi hyväksi.

Jos lääkäri vaihtaa lääkityksesi yhdestä suun kautta otettavasta siklosporiinivalmisteesta toiseen

Kun vaihdat yhdestä suun kautta otettavasta siklosporiinivalmisteesta toiseen,

- lääkäri seuraa vointiasi lyhyen aikaa tarkemmin.
- Sinulle saattaa tulla haittavaikutuksia. Jos näin käy, kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Lääkkeen annosta voidaan joutua muuttamaan. Älä koskaan muuta annosta itse, ellei lääkäri ole kehottanut sinua tekemään niin.

Milloin Sandimmun-valmistetta otetaan

Ota Sandimmun **samaan aikaan joka päivä**. Se on erittäin tärkeää, jos sinulle on tehty elinsiirto.

Miten Sandimmun-valmistetta otetaan

Vuorokausiannos otetaan aina jaettuna kahteen osaan annokseen.

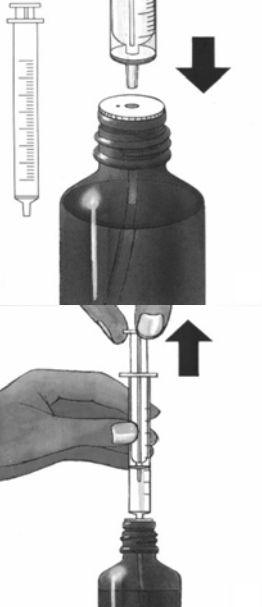
- Seuraa ensimmäisellä käyttökerralla ohjeen kohtia 1–9.
- Seuraa sen jälkeen ohjeen kohtia 5–9.

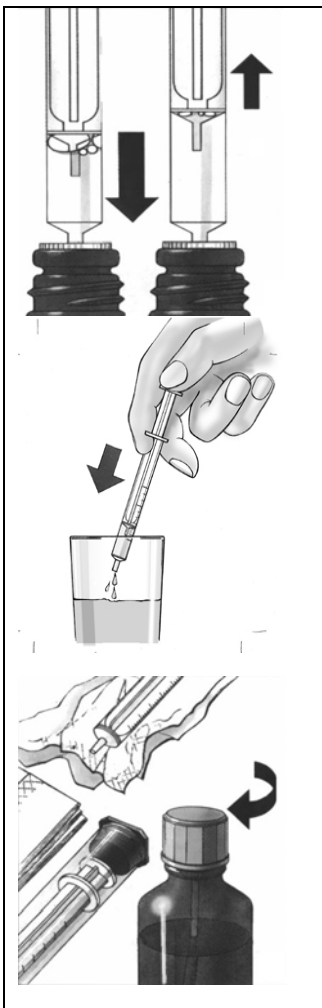
Uuden Sandimmun Neoral -oraaliliuospullon käytön aloittaminen

1.	Nosta metallisen sinetöintisuojuksen keskellä oleva korkki.	
----	---	---

2.	Poista sinetöintisuojaus kokonaan.	
3.	Poista musta tulppa ja heitä se pois.	
4.	Paina putkiosan valkoinen tulppa tiiviisti pullon suuhun.	

Annoksen mittaaminen

5.	Valitse ruisku sen mukaan, kuinka paljon lääkettä tarvitset: - Kun annos on enintään 1 ml, käytä 1 ml:n ruiskua. - Kun annos on suurempi kuin 1 ml, käytä 4 ml:n ruiskua. Työnnä ruiskun suutin valkoiseen tulppaan.	
6.	Vedä mäntää, kunnes ruiskussa on oikea määrä lääkettä. Männän alimman rengasosan täytyy olla ruiskun kohdassa, joka osoittaa lääkemäärän.	

7.	Paina muutaman kerran mäntä sisään ja vedä ulos. Tällä tavoin saadaan poistettua suuret ilmakuplat. Ei haittaa, vaikka ruiskuun jäisi muutamia pieniä kuplia. Ne eivät vaikuta annokseen millään tavoin. Varmista, että ruiskussa on oikea määrä lääkettä. Ota sitten ruisku pullosta.	
8.	Paina lääke ulos ruiskusta lasiin, jossa on pieni määrä nestettä, mieluiten appelsiini- tai omenamehua. - Varmista että ruisku ei kosketa lasissa olevaa nestettä. - Sekoita ja juo lasin koko sisältö välittömästi.	
9.	Pyyhi ruisku käytön jälkeen vain ulkopuolelta kuivalla pyyhkeellä - ja aseta ruisku takaisin koteloon. - Jätä valkoinen tulppa ja putki paikalleen pulloon. - Sulje pullo mukana olevalla kierrekorkilla.	

Miten pitkään Sandimmun Neoral -valmistetta otetaan

Lääkäri kertoo sinulle, kuinka kauan sinun pitää ottaa Sandimmun Neoralia. Hoidon kesto riippuu siitä, otatko lääkettä elinsiirron jälkeen vai käytätkö sitä vakavan ihosairauden, nivelreuman, uveiitin tai nefroottisen oireyhtymän hoitoon. Vakavan ihottuman hoito kestää yleensä 8 viikkoa.

Jatka Sandimmun Neoral -hoitoa niin kauan kuin lääkäri on määrännyt.

Jos sinulla on kysymyksiä Sandimmun-hoidon kestosta, kysy neuvoa lääkäriltäsi tai apteekista.

Jos otat enemmän Sandimmun-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut vahingossa liian suuren annoksen lääkettä, ota yhteys lääkäriin, lähimpään terveyskeskukseen tai sairaalaan. Saatat tarvita lääkärinhoitoa.

Jos unohdat ottaa Sandimmun-valmistetta

- Jos unohdat ottaa annoksen, ota unohtunut annos heti, kun muistat sen. Jos kuitenkin on jo melkein seuraavan annoksen aika, jätä unohtunut annos ottamatta ja jatka lääkkeen käyttöä tavanomaiseen tapaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Sandimmun-valmisteen käytön

Älä lopeta Sandimmunin käyttöä, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jatka Sandimmunin käyttöä, vaikka tuntisitkin vointisi hyväksi. Sandimmun-hoidon lopettaminen saattaa lisätä siirännäisen hylkimisvaaraa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia.

Kerro lääkärille välittömästi, jos havaitset jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- Muiden immuunijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden tavoin, siklosporiini saattaa vaikuttaa elimistösi kykyyn torjua tulehduksia ja aiheuttaa kasvaimia ja muita syöpätauteja erityisesti iholla. Kuume tai kurkkukipu voivat olla tulehduksen oireita.
- Näkökyvyn muutokset, koordinaation puute, kömpelyys, muistinmenetys, vaikeudet ymmärtää tai tuottaa puhetta ja lihasheikkous. Ne saattavat olla oire aivojen infektiosta, jota kutsutaan progressiiviseksi multifokaaliseksi leukoenkefalopatiaksi.
- Aivojen sairaudet, joiden merkkejä voivat olla kouristuskohtaukset, sekavuus, hämmentyneisyyden tunne, heikentynyt reagointikyky, persoonallisuuden muutokset, kiihtyneisyyden tunne, unettomuus, näkökyvyn muutokset, sokeus, kooma, ruumiin osittainen tai täydellinen halvaantuminen, niskan jäykkyys, koordinaation puute, johon saattaa liittyä poikkeavaa puhetta tai poikkeavia silmän liikkeitä.
- Turvotus silmän takaosassa, johon saattaa liittyä näön hämärtymistä. Turvotus saattaa vaikuttaa myös näkökykyyn, mikä johtuu kohonneesta kallonsisäisestä paineesta (hyvänlaatuinen intrakraniaalinen hypertensio).
- Maksavaivat ja -vauriot, joihin saattaa liittyä ihon ja silmien keltaisuutta, pahoinvointia, ruokahaluttomuutta tai virtsan tummumista.
- Munuaisvaivat, jotka saattavat merkittävästi vähentää virtsan määrää.
- Punasolujen tai verihiutaleiden vähäinen määrä. Oireita voivat olla kalpea iho, väsymyksen tunne, hengästyneisyys, virtsan tummuus (tämä on merkki punasolujen hajoamisesta), mustelmat tai verenvuoto ilman selvää syytä, sekavuuden tunne, hämmentyneisyyden tunne, alentunut vireys ja munuaisvaivat.

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset haittavaikutukset: Näitä haittavaikutuksia saattaa esiintyä yli yhdellä henkilöllä kymmenestä.

- Munuaisvaivat
- Korkea verenpaine
- Päänsärky
- Kehon hallitsematon vapina
- Liiallinen karvan- ja parrankasvu
- Runsas rasva-aineiden määrä veressä.

Jos sinulla ilmenee mikä tahansa näistä haittavaikutuksista vakavana, **ota yhteys lääkäriin.**

Yleiset haittavaikutukset: Näitä haittavaikutuksia saattaa esiintyä yli yhdellä henkilöllä sadasta.

- Kohtaukset (kouristuskohtaukset)
- Maksavaivat
- Kohonnut verensokeri
- Väsymys
- Ruokahaluttomuus
- Pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, ummetus, ripuli
- Runsas karvankasvu
- Akne, kuumat aallot
- Kuume
- Vähäinen valkosolujen määrä veressä
- Puutuneisuuden tai pistelyn tunne

- Lihaskipu, lihaskouristus
- Mahahaava
- Ikenien liikakasvu hampaiden päälle
- Korkea virtsahappo- tai kaliumpitoisuus veressä, vähäinen magnesiumipitoisuus veressä.

Jos sinulla ilmenee mikä tahansa näistä haittavaikutuksista vakavana, **ota yhteys lääkäriin.**

Melko harvinaiset haittavaikutukset: *Näitä haittavaikutuksia saattaa esiintyä alle yhdellä henkilöllä sadasta.*

- Aivosairauksien oireet, kuten äkilliset kohtaukset, sekavuus, unettomuus, ajan ja paikan tajun hämartyminen, näköhäiriöt, tajuttomuus, heikkouden tunne raajoissa, heikentyneet liikkeet
- Ihottuma
- Yleistynyt turvotus
- Painonnousu
- Vähäinen punasolujen määrä, vähäinen verihiutaleiden määrä, joka voi suurentaa verenvuotoriskiä.

Jos sinulla ilmenee mikä tahansa näistä haittavaikutuksista vakavana, **ota yhteys lääkäriin.**

Harvinaiset haittavaikutukset: *Näitä haittavaikutuksia saattaa esiintyä alle yhdellä henkilöllä tuhannesta.*

- Hermovaivat, joihin liittyy sormien ja varpaiden puutumista tai pistelyä
- Haimatulehdus, johon liittyy voimakasta ylävatsakipua
- Lihashuikkous, lihasvoiman heikkeneminen, kipu jalkojen tai käsien lihaksissa tai muualla kehossa
- Punasolujen tuhoutuminen, johon liittyy munuaisvaivoja ja jonka oireita ovat esim. kasvojen, vatsan, käsien ja/tai jalkojen turvotus, virtsaamisen väheneminen, hengitysvaikeudet, rintakipu, kohtaukset, tajuttomuus
- Kuukautiskierron muutokset, rintojen kasvu miehillä.

Jos sinulla ilmenee mikä tahansa näistä haittavaikutuksista vakavana, **ota yhteys lääkäriin.**

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset: *Näitä haittavaikutuksia saattaa esiintyä alle yhdellä henkilöllä kymmenestä tuhannesta.*

- Silmän takana esiintyvä turvotus, johon saattaa liittyä pään sisäisen paineen nousua ja näköhäiriöitä.

Jos sinulla ilmenee tämä haittavaikutus vakavana, **ota yhteys lääkäriin.**

Muut haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys on tuntematon: Saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin.

- Vakavat maksavaivat joihin voi liittyä silmien tai ihon keltaisuutta, pahoinvointia, ruokahaluttomuutta, virtsan tummumista, kasvojen, jalkojen, käsien ja/tai koko kehon turvotusta
- Ihonalainen verenvuoto tai purppuranpunaista laikua iholla, äkillinen verenvuoto ilman ilmeistä syytä
- Migreeni tai voimakas päänsärky, johon usein liittyy pahoinvoinnin tunne (pahoinvointi, oksentelu) ja valoherkkyys.

Jos sinulla ilmenee mikä tahansa näistä haittavaikutuksista vakavana, **ota yhteys lääkäriin.**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Muut haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Lapsilla ja nuorilla ei odoteta muita kuin aikuisilla ilmaantuvia haittavaikutuksia.

5. Sandimmun-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Säilytä huoneenlämmössä (15 °C–30 °C).
- Älä säilytä kylmässä.

- Jos lääkettä on vahingossa säilytetty jääkaapissa, anna lääkkeen lämmetä huoneenlämmössä ennen käyttöä. Pienehköt hiutaleet tai vähäiset saostumat lääkkeessä eivät vaikuta sen tehoon tai turvallisuuteen. Oikea annos voidaan tällöinkin mitata ruiskun avulla.
- Pullon sisältö säilyy vakaana 2 kuukauden ajan avaamisen jälkeen. Aloita uusi pullo 2 kuukauden kuluttua.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Sandimmun sisältää

- Vaikuttava aine on siklosporiini. Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 100 mg siklosporiinia.
- Muut aineet ovat: vedetön etanoli, vaihtoesteröity maissiöljy, puhdistettu maissiöljy.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Sandimmun on keltainen tai ruskeankeltainen, kirkas liuos jossa saattaa esiintyä pieni määrä hienoa sakkaa.

Lääkeaine on pakattu 50 ml:n lasipulloon, ja pakkauksessa on kaksi annosteluruiskua annoksen mittaamista varten.

- Yhden millilitran ruiskua käytetään mittaamaan annoksia, jotka ovat suuruudeltaan enintään 1 ml:a. Ruiskuun on merkitty asteikko 0,05 ml:n välein. Yksi annosteluväli sisältää 5 mg siklosporiinia.
- Neljän millilitran ruiskua käytetään mittaamaan annoksia, jotka ovat suurempia kuin 1 ml aina 4 ml:aan asti. Ruiskuun on merkitty asteikko 0,1 ml:n välein. Yksi annosteluväli sisältää 10 mg siklosporiinia.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}
 {tel}
 {fax}
 <{e-mail}>

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

<{jäsenvaltion nimi}> <{(Kauppa)nimi }>
 <{jäsenvaltion nimi}> <{(Kauppa)nimi }>

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV} {kuukausi VVVV}.

[täytetään kansallisesti]

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Sandimmun 50 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

siklosporiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Sandimmun on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen Sandimmun-valmisteen käyttöä
3. Miten Sandimmun-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Sandimmun-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Sandimmun on ja mihin sitä käytetään

Mitä Sandimmun on

Tämä lääke on nimeltään Sandimmun. Lääke sisältää vaikuttavana aineena siklosporiinia, joka kuuluu immunosuppressiivisten lääkeaineiden ryhmään. Infuusiokonsentraattista valmistetaan liuos, jota annetaan laskimonsisäisenä infuusiona. Näitä lääkkeitä käytetään alentamaan elimistön immuunivastetta.

Mihin Sandimmunia käytetään ja miten Sandimmun vaikuttaa

Sandimmunin tehtävänä on säädellä elimistön immuunijärjestelmän toimintaa elinsiirron, luuytimensiirron tai kantasolusiirron jälkeen. Sandimmun estää siirrännäiseen kohdistuvaa hylkimisreaktiota estämällä sellaisten solujen kehittymisen, jotka muutoin hyökkäisivät siirrettyä kudosta vastaan.

2. Mitä sinun on tiedettävä ennen Sandimmun-valmisteen käyttöä

Tätä lääkettä voi määrätä ainoastaan elinsiirtopotilaiden hoitoon perehtynyt lääkäri.

Noudata kaikkia lääkärin ohjeita huolellisesti. Ne voivat poiketa tässä pakkausselosteessa annetuista tiedoista.

Älä ota Sandimmun-valmistetta:

- jos olet allerginen siklosporiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6; ks. lisäksi kohta ”Sandimmun sisältää risiiniöljyä ja etanolia”).
- yhdessä makikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien valmisteiden kanssa.
- yhdessä *dabigatraanieteksilaattia* (veritulppien muodostumisen estämiseen leikkaustoimenpiteiden jälkeen), *bosentaania* tai *aliskireenia* (kohonneen verenpaineen alentamiseen) sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Älä ota Sandimmunia ja **kerro lääkärille**, jos edellä kerrottu koskee sinua. Keskustele lääkärin kanssa ennen Sandimmunin käyttöä, jos olet epävarma.

Varoitukset ja varotoimet

Ennen Sandimmun-hoidon aloittamista ja sen aikana, kerro lääkärille välittömästi:

- jos sinulla on infektion merkkejä, kuten kuumetta tai kurkkukipua. Sandimmun lamaa immuunijärjestelmän toimintaa ja se saattaa myös vaikuttaa elimistön kykyyn torjua infektioita.
- jos sinulla on maksavaivoja
- jos sinulla on munuaisvaivoja. Lääkäri ottaa säännöllisesti verikokeita ja saattaa tarvittaessa muuttaa lääkkeen annosta.
- jos verenpaineesi kohoaa. Lääkäri tarkistaa verenpaineen säännöllisesti ja saattaa tarvittaessa määrätä sinulle verenpainetta alentavaa lääkettä.
- jos veresi magnesiumiarvo on matala. Lääkäri saattaa määrätä sinulle magnesiumivalmisteeseen, erityisesti heti leikkauksen jälkeen, jos olet saanut elinsiirteen.
- jos veresi kaliumarvo on korkea
- jos sinulla on kihti
- jos sinut pitää rokottaa

Jos mikä tahansa edellä mainituista koskee sinua ennen Sandimmun-hoitoa tai sen aikana, ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Auringonvalo ja aurinkosuoja

Sandimmun lamaa immuunijärjestelmän toimintaa, mikä lisää syöpäriskiä ja erityisesti iho- ja imukudossyöpiä. Rajoita altistusta auringonvalolle ja UV-säteilylle:

- käyttämällä asianmukaista suojavaatetusta.
- lisäämällä usein aurinkovoidetta, jonka suojakerroin on korkea.

Ennen Sandimmun-hoidon aloittamista, keskustele lääkärin kanssa:

- jos sinulla on tai on ollut alkoholiin liittyviä ongelmia
- jos sinulla on epilepsia
- jos sinulla on maksavaivoja
- jos olet raskaana
- jos imetät
- jos lääkettä määrätään lapselle.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), kerro lääkärille ennen Sandimmunin ottoa, koska tämä lääkevalmiste sisältää alkoholia (ks. myöhemmin kohta "Sandimmun sisältää risiiniöljyä ja etanolia").

Seuranta Sandimmun-hoidon aikana

Lääkäri tarkistaa:

- **siklosporiinipitoisuuden veressä**, erityisesti, jos sinulle on tehty elinsiirto
- **verenpaineen** ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana
- **maksan ja munuaisten** toimintakyvyn
- **veren rasva-arvot**.

Käänny lääkärin puoleen, jos sinulla on kysyttävää Sandimmunista tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä.

Lapset ja nuoret

Kokemusta Sandimmunin käytöstä lasten hoidossa on vain rajoitetusti.

Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

Valmisteen käytöstä iäkkäille potilaille on vähän kokemusta. Lääkärin pitää tarkkailla munuaisten toimintaa.

Muut lääkevalmisteet ja Sandimmun

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat joutua ottamaan muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle erityisesti, jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä ennen Sandimmun-hoitoa tai sen aikana:

- Lääkkeitä, jotka saattavat vaikuttaa kaliumpitoisuuteen. Näitä ovat lääkkeet, jotka sisältävät kaliumia, kaliumvalmisteet, kaliumia säästävät nesteenoistolääkkeet ja jotkin verenpainetta alentavat lääkkeet.
- Metotreksaatti. Sitä käytetään hoitamaan kasvaimia, vaikeaa psoriaasia ja vaikeaa nivelreumaa.
- Lääkkeitä, jotka saattavat nostaa tai laskea siklosporiinipitoisuutta (Sandimmunin vaikuttava aine) veressä. Lääkäri saattaa tarkistaa siklosporiinipitoisuuden veressäsi aloittaessaan tai lopettaessaan hoidon muilla lääkkeillä.
 - Lääkkeitä, jotka saattavat lisätä siklosporiinipitoisuutta veressä, voivat olla antibiootit (kuten erytromysiini tai atsitromysiini), sienilääkkeet (vorikonatsoli, itrakonatsoli), sydänvaivoihin tai korkean verenpaineen hoitoon käytettävät lääkkeet (diltiatseemi, nikardipiini, verapamiili, amiodaroni), metoklopramidi (käytetään pahoinvoinnin ehkäisemiseen), ehkäisytabletit, danatsoli (käytetään kuukautisvaivojen hoitoon), kihtilääkkeet (allopurinoli), koolihappo ja sen johdannaiset (käytetään sappikivien hoitoon), HIV:n hoitoon käytettävät proteaasin estäjät, imatinibi (käytetään leukemian tai kasvainten hoitoon), kolkisiini, telapreviiri (käytetään C-hepatiitin hoitoon).
 - Lääkkeitä, jotka saattavat vähentää siklosporiinipitoisuutta veressä, voivat olla barbituraatit (käytetään unilääkkeenä), eräät epilepsialääkkeet (kuten karbamatsepiini tai fenytoiini), oktreotidi (käytetään akromegalian tai suolistossa sijaitsevien ns. neuroendokriinisten kasvainten hoidossa), tuberkuloosin hoitoon käytettävät bakteerilääkkeet, orlistaatti (laihtumista tukeva lääke), mäkikuismaa sisältävät rohdosvalmisteet, tiklopidiini (käytetään aivohalvauksen jälkeen), tietyt verenpainetta alentavat lääkkeet (bosentaani) ja terbinafiini (varpaiden ja kynsien sieni-infektioihin käytettävä lääke).
- Munuaisten toimintaan vaikuttavat lääkkeet, kuten bakteerilääkkeet (gentamysiini, tobramysiini, siprofloksasiini), amfoterisiini B:tä sisältävät sienilääkkeet, trimetopriimia sisältävät virtsatieinfektion hoitoon käytettävät lääkkeet, melfalaania sisältävät syöpälääkkeet, vatsahappojen vähentämiseksi käytettävät lääkkeet (happojen eritystä vähentävät H₂-reseptorinsalpaajat), takrolimuusi, kipulääkkeet (tulehduskipulääkkeet eli NSAIDit, kuten diklofenaakki), fibriinihappovalmisteet (käytetään rasvan määrän vähentämiseen veressä).
- Nifedipiini. Sitä käytetään korkean verenpaineen ja sydänkivun hoitoon. Ikenet saattavat turvota ja ne saattavat kasvaa hampaiden päälle, jos käytät nifedipiinia siklosporiinihoidon aikana.
- Digoksiini (käytetään sydänvaivojen hoitoon), kolesterolia alentavat lääkkeet (statiinit eli HMG-CoA-reduktaasin estäjät), prednisoloni, etoposidi (syöpälääkettä), repaglinidi (diabeteslääke), immunosuppressiiviset lääkeaineet (everolimuusi, sirolimuusi), ambrisentaani ja erityisesti syövän hoitoon tarkoitetut antrasykliinit (kuten doksorubisiini).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen ennen Sandimmunin ottoa.

Sandimmun ruoan ja juoman kanssa

Älä ota Sandimmunia greipin tai greippimehun kanssa, koska ne voivat vaikuttaa siihen, miten Sandimmun toimii.

Raskaus ja imetys

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkäri keskustelee kanssasi riskeistä, jotka liittyvät Sandimmun-valmisteen käyttöön raskauden aikana.

- **Kerro lääkärille, jos olet raskaana tai yrität tulla raskaaksi.** Kokemuksia Sandimmunin käytöstä raskauden aikana on vähän. Yleensä Sandimmunia ei pidä käyttää raskauden aikana. Jos tämän lääkkeen käyttö on välttämätöntä, lääkäri keskustelee kanssasi lääkkeen käytöstä saatavista hyödyistä ja siihen liittyvistä mahdollisista vaaroista raskauden aikana.
- **Kerro lääkärille, jos imetät.** Imettämistä ei suositella Sandimmun-hoidon aikana, koska valmisteen vaikuttava aine siklosporiini erittyy rintamaitoon. Se voi vaikuttaa vauvan vointiin.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Sandimmun sisältää alkoholia. Se voi vaikuttaa kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita.

Sandimmun sisältää risiiniöljyä ja etanolia

Sandimmun-infuusiokonsentraatti sisältää risiiniöljyä, joka voi aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita.

Sandimmun-infuusiokonsentraatti sisältää noin 34,4 tilavuus-% etanolia (alkoholia). Yksi 100 mg:n annos Sandimmunia sisältää 556 mg etanolia. Tämä määrä vastaa lähes 15 ml olutta tai 5 ml viiniä.

Alkoholi saattaa olla haitallista, jos sinulla on ongelmia alkoholin käytön suhteen, epilepsia, aivovamma, maksavaivoja tai jos olet raskaana tai imetät. Myös lääkkeen antaminen lapsille saattaa olla haitallista.

3. Miten Sandimmun-valmistetta käytetään

Noudata huolellisesti kaikki lääkärin sinulle antamat ohjeet. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Miten paljon Sandimmun-valmistetta sinulle annetaan

Lääkäri määrittää juuri sinulle sopivan annoksen. Annos riippuu painostasi sekä siitä, minkä tilanteen hoitoon sinulle annetaan tätä lääkettä.

- Kokonaisvuorokausiannos on yleensä 3 – 5 mg painokiloa kohti. Määrä jaetaan kahteen osaan annokseen.
- Suurempia annoksia käytetään yleensä ennen elinsiirtoa ja välittömästi sen jälkeen. Pienempiä annoksia käytetään, kun siirrännäisen tai luuytimen tila on muuttunut vakaaksi.
- Lääkäri muuttaa annostasi siten, että se on paras mahdollinen juuri sinulle. Tätä varten lääkäri saattaa joutua ottamaan joitakin verikokeita.

Miten Sandimmun-valmistetta käytetään

Tämä lääke laimennetaan fysiologisella suolaliuksella tai 5 % glukoosiliuksella ennen kuin se annetaan sinulle hitaana infuusiona laskimoon.

Miten kauan Sandimmun-valmistetta käytetään

Hoitosi vaihdetaan siklosporiinia sisältäviin kapsleihin tai oraaliin liuokseen (jotka otetaan suun kautta) mahdollisimman pian.

Jos sinulle on annettu enemmän Sandimmun-valmistetta kuin sinulle pitäisi

Liian suuri annos voi vaikuttaa munuaistesi toimintaan. Tässä tapauksessa sinulta tullaan säännöllisesti ottamaan verikokeita ja sinua pyydetään säännöllisille käynneille sairaalaan. Näiden käyntien yhteydessä voit keskustella hoidostasi lääkärin kanssa ja kysellä mahdollisista kokemistasi ongelmista.

Jos epäilet saaneesi liian ison annoksen, kerro siitä heti lääkärille.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkut haittavaikutukset voivat olla vakavia.

Kerro lääkärille välittömästi, jos havaitset jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- Muiden immuunijärjestelmään vaikuttavien lääkkeiden tavoin, siklosporiini saattaa vaikuttaa elimistösi kykyyn torjua tulehduksia ja aiheuttaa kasvaimia ja muita syöpätauteja erityisesti iholla. Kuume tai kurkkukipu voivat olla tulehduksen oireita.
- Näkökyvyn muutokset, koordinaation puute, kömpelyys, muistinmenetys, vaikeudet ymmärtää tai tuottaa puhetta ja lihasheikkous. Ne saattavat olla oire aivojen infektiosta, jota kutsutaan progressiiviseksi multifokaaliseksi leukoenkefalopatiaksi.
- Aivojen sairaudet, joiden merkkejä voivat olla kouristuskohtaukset, sekavuus, hämmennyneisyyden tunne, heikentynyt reagointikyky, persoonallisuuden muutokset, kiihtyneisyyden tunne, unettomuus,

näkökyvyn muutokset, sokeus, kooma, ruumiin osittainen tai täydellinen halvaantuminen, niskan jäykkyys, koordinaation puute, johon saattaa liittyä poikkeavaa puhetta tai poikkeavia silmän liikkeitä.

- Turvotus silmän takaosassa, johon saattaa liittyä näön hämärtymistä. Turvotus saattaa vaikuttaa myös näkökykyyn, mikä johtuu kohonneesta kallonsisäisestä paineesta (hyvänlaatuinen intrakraniaalinen hypertensio).
- Maksavaivat ja -vauriot, joihin saattaa liittyä ihon ja silmien keltaisuutta, pahoinvointia, ruokahaluttomuutta tai virtsan tummumista.
- Munuaisvaivat, jotka saattavat merkittävästi vähentää virtsan määrää.
- Punasolujen tai verihiutaleiden vähäinen määrä. Oireita voivat olla kalpea iho, väsymyksen tunne, hengästyneisyys, virtsan tummuus (tämä on merkki punasolujen hajoamisesta), mustelmat tai verenvuoto ilman selvää syytä, sekavuuden tunne, hämmentyneisyyden tunne, alentunut vireys ja munuaisvaivat.

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset haittavaikutukset: *Näitä haittavaikutuksia saattaa esiintyä yli yhdellä henkilöllä kymmenestä.*

- Munuaisvaivat
- Korkea verenpaine
- Päänsärky
- Kehon hallitsematon vapina
- Liiallinen karvan- ja parrankasvu
- Runsas rasva-aineiden määrä veressä.

Jos sinulla ilmenee mikä tahansa näistä haittavaikutuksista vakavana, **ota yhteys lääkäriin.**

Yleiset haittavaikutukset: *Näitä haittavaikutuksia saattaa esiintyä yli yhdellä henkilöllä sadasta.*

- Kohtaukset (kouristuskohtaukset)
- Maksavaivat
- Kohonnut verensokeri
- Väsymys
- Ruokahaluttomuus
- Pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, ummetus, ripuli
- Runsas karvankasvu
- Akne, kuumat aallot
- Kuume
- Vähäinen valkosolujen määrä veressä
- Puutuneisuuden tai pistelyn tunne
- Lihaskipu, lihaskouristus
- Mahahaava
- Ikenien liikakasvu hampaiden päälle
- Korkea virtsahappo- tai kaliumpitoisuus veressä, vähäinen magnesiumpitoisuus veressä.

Jos sinulla ilmenee mikä tahansa näistä haittavaikutuksista vakavana, **ota yhteys lääkäriin.**

Melko harvinaiset haittavaikutukset: *Näitä haittavaikutuksia saattaa esiintyä alle yhdellä henkilöllä sadasta.*

- Aivosairauksien oireet, kuten äkilliset kohtaukset, sekavuus, unettomuus, ajan ja paikan tajun hämartyminen, näköhäiriöt, tajuttomuus, heikkouden tunne raajoissa, heikentyneet liikkeet
- Ihottuma
- Yleistynyt turvotus
- Painonnousu
- Vähäinen punasolujen määrä, vähäinen verihiutaleiden määrä, joka voi suurentaa verenvuotoriskiä.

Jos sinulla ilmenee mikä tahansa näistä haittavaikutuksista vakavana, **ota yhteys lääkäriin.**

Harvinaiset haittavaikutukset: Näitä haittavaikutuksia saattaa esiintyä alle yhdellä henkilöllä tuhannesta.

- Hermovaivat, joihin liittyy sormien ja varpaiden puutumista tai pistelyä
- Haimatulehdus, johon liittyy voimakasta ylävatsakipua
- Lihashyökkäys, lihasvoiman heikkeneminen, kipu jalkojen tai käsien lihaksissa tai muualla kehossa
- Punasolujen tuhoutuminen, johon liittyy munuaisvaivoja ja jonka oireita ovat esim. kasvojen, vatsan, käsien ja/tai jalkojen turvotus, virtsaamisen väheneminen, hengitysvaikeudet, rintakipu, kohtaukset, tajuttomuus
- Kuukautiskierron muutokset, rintojen kasvu miehillä.

Jos sinulla ilmenee mikä tahansa näistä haittavaikutuksista vakavana, **ota yhteys lääkäriin.**

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset: Näitä haittavaikutuksia saattaa esiintyä alle yhdellä henkilöllä kymmenestä tuhannesta.

- Silmän takana esiintyvä turvotus, johon saattaa liittyä pään sisäisen paineen nousua ja näköhäiriöitä.

Jos sinulla ilmenee tämä haittavaikutus vakavana, **ota yhteys lääkäriin.**

Muut haittavaikutukset, joiden esiintymistiheys on tuntematon: Saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin.

- Vakavat maksavaivat joihin voi liittyä silmien tai ihon keltaisuutta, pahoinvointia, ruokahaluttomuutta, virtsan tummumista, kasvojen, jalkojen, käsien ja/tai koko kehon turvotusta
- Ihonalainen verenvuoto tai purppuranpunaiset laikut iholla, äkillinen verenvuoto ilman ilmeistä syytä
- Migreeni tai voimakas päänsärky, johon usein liittyy pahoinvoinnin tunne (pahoinvointi, oksentelu) ja valoherkkyys.

Jos sinulla ilmenee mikä tahansa näistä haittavaikutuksista vakavana, **ota yhteys lääkäriin.**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Muut haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Lapsilla ja nuorilla ei odoteta muita kuin aikuisilla ilmaantuvia haittavaikutuksia.

5. Sandimmun-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Sandimmun sisältää

- Vaikuttava aine on siklosporiini. Yksi millilitra infuusiokonsentraattia, liuosta varten, sisältää 50 mg siklosporiinia.
- Muut aineet ovat: vedetön etanoli, makrogoliglyserolirisiiniioleaatit / polyoksietyloitu risiiniöljy.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Sandimmun-infuusiokonsentraatti toimitetaan 1 ml:n tai 5 ml:aa konsentraattia sisältävissä ampulleissa. Infuusiokonsentraatti on kirkas, ruskeankeltainen ja öljymäinen neste. Lääkäri tai sairaanhoitaja valmistaa konsentraatista sopivan laimennoksen, joka annetaan sinulle hitaana infuusiona laskimoon.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

{tel}

{fax}

<{e-mail}>

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

<{jäsenvaltion nimi}> <{(Kauppa)nimi }>

<{jäsenvaltion nimi}> <{(Kauppa)nimi }>

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV} {kuukausi VVVV}.

[täytetään kansallisesti]