

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SİGMASPORİN MICRORAL 25 mg yumuşak kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Siklosporin 25 mg

Yardımcı madde:

Polioksil 40 hidrojene hint yağı 95 mg

Etanol (absolut) 25 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Yumuşak jelatin kapsül.

Gri renkli, oval, yumuşak jelatin kapsül

SİGMASPORİN MICRORAL, etkin madde siklosporinin, farmakokinetik parametreler arasındaki değişkenlikleri azaltan ve siklosporin maruziyetinin daha tutarlı bir emilim profili ve eş zamanlı besin alımından daha az etkilenen şekilde doz lineerliğini sağlayan, mikroemülsiyon prensibine dayanan bir farmasötik formdur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Transplantasyon endikasyonları

Organ transplantasyonu

Böbrek, karaciğer, kalp, akciğer, kalp-akciğer birlikte veya pankreasın allojenik transplantasyonlarında graft reddinin önlenmesinde.

Önceden diğer immünosupresif ilaçlarla tedavi görmüş hastalardaki organ reddinin tedavisinde.

Kemik iliği transplantasyonu

Kemik iliği transplantasyonundan sonra graft reddinin önlenmesinde.

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

- **Transplantasyon dışı endikasyonlar**

Endojen üveit

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

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

Nefrotik sendrom

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

SİGMASPORİN MICRORAL, remisyonları sağlamak ve sürdürmek için kullanılabilir.

Steroid ile indüklenen remisyonların idamesinde steroidlerin kesilmesine olanak sağlamak için de kullanılabilir.

Romatoid artrit

Şiddetli, aktif romatoid artrit tedavisinde endikedir.

Psoriasis

SİGMASPORİN MICRORAL, konvansiyonel tedavinin yetersiz kaldığı veya uygun olmadığı şiddetli psoriasis hastalarında endikedir.

Atopik dermatit

SİGMASPORİN MICRORAL, sistemik tedavi gerektiren şiddetli atopik dermatitli hastaların tedavisinde endikedir.

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

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

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

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

Kişiler arasında emilim ve atılım açısından önemi değişkenlikler ve farmakokinetik ilaç etkileşimleri olasılığı nedeniyle (bkz. Bölüm 4.5) dozlar, klinik yanıt ve tolerabiliteye göre kişi bazında titre edilmelidir. Bu transplantasyon hastalarında, yüksek düzeylere bağlı advers etkilerden kaçınmak ve düşük düzeylere bağlı organ reddini önlemek üzere siklosporinin çukur serum düzeylerinin rutin olarak izlenmesi gerekmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

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

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

Farklı oral siklosporin formülasyonları arasında biyoyararlanım açısından farklılıklar nedeniyle, reçete yazan hekimler, eczacılar ve hastaların, SİGMASPORİN MICRORAL'in başka bir oral siklosporin formülasyonu ile değiştirilmesinin

önerilmediğini anlamaları önemlidir; çünkü bu, siklosporin kan düzeylerinde değişikliklere yol açabilir. Bu nedenle markaya göre reçete yazmak uygun olabilir.

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Genel hedef popülasyon:

- **Transplantasyon**

Organ transplantasyonu

SİGMASPORİN MICRORAL başlangıçta operasyondan önceki 12 saat içinde 10-15 mg/kg dozunda ikiye bölünerek verilmelidir. Bu doza post-operatif dönemde 1-2 hafta boyunca devam edilir. Daha sonra doz kan düzeylerine göre tedricen azaltılarak, ikiye bölünerek verilen 2-6 mg/kg/gün'lük idame dozuna ulaşılır. Siklosporinin serum çukur düzeyleri izlenerek ve böbrek fonksiyonlarına göre doz ayarlanmalıdır.

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

Kemik iliği transplantasyonu

Başlangıç dozu, transplantasyondan önceki gün verilmelidir. Bu amaçla çoğu vakada i.v. infüzyon tercih edilir ve önerilen doz i.v. olarak günde 3-5 mg/kg'dır. Bu doza, erken posttransplantasyon dönemi esnasında günlük dozu ikiye bölünerek verilen 12,5 mg/kg olan SİGMASPORİN MICRORAL idame tedavisine geçmeden önce, iki hafta kadar devam edilir. İdame tedavisi dozun transplantasyondan sonraki bir yıl içinde tedricen sıfıra doğru azalmasından önce, en az 3 ay (tercihen 6 ay) devam etmelidir. Başlangıçta SİGMASPORİN MICRORAL kullanılacaksa önerilen doz, transplantasyondan bir önceki gün başlamak üzere ikiye bölünerek verilen 12,5-15 mg/kg/gün'dür.

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

Bazı hastalarda SİGMASPORİN MICRORAL'in kesilmesinden sonra GVHD (graft-versus-host hastalığı) meydana gelir ancak, bu genellikle tedavinin tekrarına oldukça

iyi cevap verir. Bu gibi durumlarda, 10 ila 12.5 mg/kg'lık başlangıç oral yükleme dozu verilmeli, bunu takiben, önceden yeterli olduğu bulunmuş olan oral idame dozunun günlük uygulamaları yapılmalıdır. Hafif seyreden, kronik GVHD'nin tedavisinde düşük SİGMASPORİN MICRORAL dozları kullanılmalıdır.

- Transplantasyon dışı endikasyonlar

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

- Tedavi başlatılmadan önce en az iki ölçüm ile başlangıç serum kreatinin düzeyi güvenilir bir şekilde belirlenmelidir. Yetişkinlerde böbrek fonksiyonunun hesaplanması için MDRD formülü tarafından tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) kullanılabilir ve pediatrik hastalarda eGFR'yi değerlendirmek için uygun bir formül kullanılmalıdır. SİGMASPORİN MICRORAL böbrek fonksiyonlarını bozabileceği için, böbrek fonksiyonunun sıklıkla değerlendirilmesi gerekir. eGFR, birden fazla ölçümde başlangıç değerinin %25'inin altına düşerse, SİGMASPORİN MICRORAL dozu %25 ile %50 oranında azaltılmalıdır. eGFR azalması başlangıç düzeyine göre %35'i geçerse, SİGMASPORİN MICRORAL dozunda daha fazla azaltma düşünülmelidir. Hastanın değerleri hala laboratuvarın normal aralığında olsa dahi bu öneriler geçerlidir. Eğer doz azaltımı eGFR'yi iyileştirmede bir ay içerisinde başarılı olmazsa, SİGMASPORİN MICRORAL tedavisi kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

- Kan basıncının düzenli takibi gereklidir.

- Tedaviye başlanmadan önce bilirubin ölçümü ve hepatik fonksiyonu değerlendiren parametrelerin ölçümü gereklidir ve tedavi süresince yakın izlem önerilir. Tedaviye başlanmadan önce ve tedavi süresince düzenli aralıklarla serum lipitleri, potasyum, magnezyum ve ürik asit tayinleri tavsiye edilir.

- Transplant harici endikasyonlarda, örneğin SİGMASPORİN MICRORAL, siklosporinin farmakokinetik özelliklerine etki edebilecek maddelerle bir arada uygulandığında ya da alışılmadık klinik yanıtlar söz konusu olduğunda (örn., etkisizlik veya böbrek fonksiyon bozukluğu gibi artmış ilaç intoleransı), kandaki siklosporin düzeylerinin ara sıra izlenmesi yerinde olabilir.

- Normal uygulama yolu ağızdanıdır. Eğer konsantre infüzyon çözeltisi kullanılıyorsa, oral doza karşılık gelen yeterli bir intravenöz dozun uygulanması konusu dikkatle ele

alınmalıdır. Siklosporin kullanımını konusunda deneyim sahibi bir hekime danışılması önerilir.

- Görüşü tehdit eden endojen üveit hastaları ve nefrotik sendromlu çocuklar hariç, toplam günlük doz 5 mg/kg'ı aşmamalıdır.
- İdame tedavisinde etkili ve iyi tolere edilebilen en düşük doza kişi bazında karar verilmelidir.

Belirli bir süre içerisinde yeterli bir yanıtı ulaşılamayan ya da etkili dozun yerleşik güvenlilik kılavuzları ile uyumlu olmadığı hastalarda, SİGMASPORİN MICRORAL tedavisi durdurulmalıdır.

Endojen üveit

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

SİGMASPORİN MICRORAL'le yeterli kontrol sağlanamazsa, başlangıç remisyonuna ulaşmak veya enflamatuvar oküler ataklara karşı koymak için, günlük 0,2-0,6 mg/kg prednizon veya eşdeğeri kadar sistemik kortikosteroid tedaviye eklenebilir. Üç aydan sonra kortikosteroidlerin dozu, azaltılarak en düşük etkili doza düşürülebilir.

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

İmmünosupresanlar kullanılmadan önce üveitin enfeksiyöz nedenleri dışlanmalıdır.

Nefrotik sendrom

Remisyonun sağlanması için, önerilen günlük doz ikiye bölünerek oral yoldan alınır. Renal fonksiyonların (proteinüri dışında) normal olması koşuluyla, önerilen doz yetişkinler için 5 mg/kg/gün, çocuklar için 6 mg/kg/gün'dür. Böbrek işlevi bozulmuş olan hastalarda başlangıç dozu 2,5 mg/kg/gün'ü aşmamalıdır.

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

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

Dozların, her hastadaki etkililiğe (proteinüri) ve güvenliliğe göre ayarlanması gerekir, ancak yetişkinlerde 5 mg/kg/gün, çocuklarda 6 mg/kg/gün'lük dozlar aşılmamalıdır. İdame tedavisi için, doz, etkili en düşük seviyeye kadar tedricen azaltılmalıdır.

Romatoid artrit

Tedavinin ilk 6 haftasında önerilen doz 3 mg/kg/gün'dür ve oral olarak ikiye bölünerek verilir. Tedavide yeterli bir etki sağlanamazsa tolerabilitenin imkan tanıdığı ölçüde (bkz. Bölüm 4.4) doz tedricen artırılır, ancak 5 mg/kg'ı geçmemelidir. Tam bir etkililiğin sağlanabilmesi için SİGMASPORİN MICRORAL tedavisine 12 haftaya kadar devam edilmelidir.

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

SİGMASPORİN MICRORAL düşük dozda uygulanan kortikosteroidler ve/veya nonsteroid antiinflatuvar ilaçlarla (NSAİİ) kombine edilebilir (bkz. Bölüm 4.4) Ayrıca SİGMASPORİN MICRORAL metotreksatın tek başına yeterli cevap vermeyeceği hastalarda metotreksat ile birlikte kombine olarak kullanılabilir. SİGMASPORİN MICRORAL dozu günde iki doza bölünmüş olarak başlangıçta 2,5 mg/kg ile hematolojik parametrelerin ve özellikle serum kreatinin klerensinin normal düzeyde kalabildiği doza kadar artırılabilir.

Psoriasis

SİGMASPORİN MICRORAL tedavisi, psoriasis tanı ve tedavisinde deneyim sahibi hekimler tarafından başlatılmalıdır. Bu durumun değişkenliği nedeniyle, tedavi bireye göre ayarlanmalıdır. Remisyonu sağlamak için tavsiye edilen başlangıç dozu, ikiye bölünmüş olarak verilen oral 2,5 mg/kg/gün'lük dozdur. Eğer bir ay sonra bir gelişme görülmezse günlük doz tedricen yükseltilebilir ancak 5 mg/kg'ı geçmemelidir. 6 hafta içinde 5 mg/kg/gün'lük dozla, psoriatik lezyonlara yeterli yanıtın alınmadığı veya etkili dozun geçerli güvenlilik kılavuzları ile uygunsuzluğu durumunda tedavi kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Durumları hızlı iyileşme gerektiren hastalarda 5 mg/kg'lık başlangıç dozu uygundur. İyileşme sağlanınca, SİGMASPORİN MICRORAL kesilebilir ve bunu izleyen relaps daha önceki etkin SİGMASPORİN MICRORAL dozunun yeniden uygulanmasıyla tedavi edilebilir. Bazı hastalarda devamlı olarak idame tedavisi gerekebilir.

İdame tedavisi için dozlar her hastada minimum etkin doz düzeyinde ayarlanmalı ve 5 mg/kg/gün dozunu geçmemelidir.

Atopik dermatit

SİGMASPORİN MICRORAL tedavisi, atopik dermatit tanı ve tedavisinde deneyim sahibi hekimler tarafından başlatılmalıdır. Bu durumun değişkenliği nedeniyle tedavi bireye göre ayarlanmalıdır. Önerilen doz ikiye bölünmüş olarak oral 2,5-5 mg/kg/gün'dür. Eğer 2,5-5 mg/kg/gün başlangıç dozu iki hafta içinde yeterli cevap oluşturamazsa, günlük doz maksimum 5 mg/kg'a kadar artırılabilir. Ciddi olgularda, hastalığın hızlı ve yeterli bir biçimde kontrol altına alınabilmesi için 5 mg/kg/gün başlangıç dozu gerekebilir. Yeterli yanıt alındığında, doz dereceli olarak azaltılmalı ve mümkünse SİGMASPORİN MICRORAL tedavisi sona erdirilmelidir. Sonuç olarak izleyen relaps durumunda SİGMASPORİN MICRORAL tedavisi tekrarlanmalıdır.

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

Uygulama şekli:

SİGMASPORİN MICRORAL kapsüller bütün olarak su ile ağızdan yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Tüm endikasyonlar

Siklosporinin renal eliminasyonu minimal düzeydedir ve farmakokinetiği böbrek yetmezliğinden ciddi olarak etkilenmez (bkz. Bölüm 5). Diğer yandan, nefrotoksik potansiyeli nedeniyle (bkz. Bölüm 4.8), böbrek fonksiyonunun dikkatle izlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

Transplantasyon dışı endikasyonlar

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Çocuklarda nefrotik sendrom hariç transplantasyon dışı endikasyonlarda SİGMASPORİN MICRORAL kullanımı önerilemez (bkz. Bölüm 4.4).

Geriyatrik popülasyon (65 yaş ve üzeri):

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

Genel olarak ileri yaştaki bir hastada kullanılacak doz seçilirken dikkatli olunmalıdır. Bu hastalarda, gençlere oranla karaciğer, böbrek ve kalp fonksiyonlarının daha düşük olabileceği göz önünde bulundurulmalı, birlikte daha başka hastalıkların mevcut olma ve daha başka ilaçların kullanılma olasılıklarının varlığı nedeniyle, genellikle doz aralığında yer alan en düşük miktarla tedaviye başlanmalıdır.

Oral siklosporin formülasyonları arasında geçiş:

Bir oral siklosporin formülasyonundan diğeri bir oral siklosporin formülasyonuna geçiş doktor kontrolünde dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Yeni formülasyona geçildiğinde, geçişten önceki düzeylere ulaşıldığına emin olmak için kandaki siklosporin düzeyleri mutlaka takip edilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

SİGMASPORİN MICRORAL, siklosporine ya da içerdii yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Hypericum perforatum (Sarı Kantaron) içeren ürünlerle kombinasyon (bkz. Bölüm 4.5).

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tüm endikasyonlar:

Tıbbi gözetim

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

Lenfomalar ve diğeri maligniteler

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

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

Enfeksiyonlar

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

Renal toksisite

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

Hepatotoksisite

SİGMASPORİN MICRORAL aynı zamanda serum bilirubini ve karaciğer enzimlerinde doza bağımlı, geri dönüşlü artışlara neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8). Siklosporin ile tedavi edilen hastalarda kolestaz, sarılık, hepatit ve karaciğer yetmezliğini de içeren, spontan pazarlama sonrası hepatotoksisite ve karaciğer hasarı

raporları alınmıştır. Çoğu rapor önemli ko-morbiditeler, altta yatan hastalıklar ve enfeksiyöz komplikasyonlar ve hepatotoksik potansiyeli olan, eşzamanlı kullanılan ilaçlar gibi diğer komplike edici faktörlere sahip hastaları içermiştir. Başlıca nakil hastaları olmak üzere bazı vakalarda, ölümcül sonuçlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hepatik fonksiyonu değerlendiren parametrelerde yakın takip gereklidir. Anormal değerler dozda azaltmayı gerektirebilir (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.1).

Geriatric popülasyon

Yaşlı hastalarda, böbrek fonksiyonları özel bir dikkatle takip edilmelidir.

Transplantasyon hastalarında siklosporin düzeylerinin izlemi

SİGMASPORİN MICRORAL transplantasyon hastalarında kullanıldığında, siklosporinin kan düzeylerinin izlemi, önemli bir güvenlik önlemidir (bkz. Bölüm 4.2).

Siklosporinin total kan değerlerini tayin için, ana ilacın ölçümüne elverişli spesifik monoklonal antikor tercih edilmekle beraber, ana ilacı ölçen bir HPLC metodu da kullanılabilir. Eğer plazma veya serum kullanılırsa standart bir seperasyon (ayırıştırma) protokolü (zaman ve sıcaklık) takip edilmelidir. Karaciğer transplantasyonlu hastaların başlangıçtaki takibinde yeterli immünosupresyon oluşturan dozajı belirlemek için, ya spesifik monoklonal antikorlar kullanılmalı ya da hem spesifik monoklonal antikorlar hem de non-spesifik monoklonal antikorlar kullanılarak paralel ölçümler yapılmalıdır.

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

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

Hipertansiyon

SİGMASPORİN MICRORAL tedavisi esnasında düzenli kan basıncı kontrolleri gereklidir; eğer hipertansiyon gelişirse uygun antihipertansif tedaviye başlanmalıdır. (bkz. Bölüm 4.8). İsradipin gibi, siklosporinin farmakokinetiğine etki etmeyen bir antihipertansif ilaç tercih edilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Kan lipit değerlerinde yükselme

SİGMASPORİN MICRORAL'in nadiren kan lipit değerlerinde geri dönüşlü artışa yol açtığı bildirildiğinden, tedavi öncesi ve tedavinin ilk ayı içerisinde lipit düzeylerinin takibi önerilir. Lipit değerlerinde artışa rastlanıldığında diyetle yağ alımının kısıtlanması ve uygun görüldüğü takdirde, doz azaltılması göz önüne alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Hiperpotasemi

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

Hipomagnezemi

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

Hiperürisemi

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

Canlı-zayıflatılmış aşılarda

Siklosporin tedavisi sırasında yapılan aşılarda; beklenenden daha az etkili olabilir; canlı zayıflatılmış aşılardan kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Etkileşimler

Siklosporin; CYP3A4 ve/veya P-glikoprotein inhibisyonu ya da indüksiyonu yoluyla siklosporin plazma konsantrasyonlarını önemli oranda artıran ya da azaltan ilaçlarla birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Siklosporin düzeylerini artıran etkin maddelerle ya da nefrotoksik sinerji gösteren maddelerle bir arada siklosporin kullanımına başlanırken renal toksisite izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Siklosporin ve takrolimusun eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5). Siklosporin; CYP3A4, çoklu ilaç dışı akış (eflü) taşıyıcısı P-glikoprotein ve organik anyon taşıyıcı proteinlerinin (OATP) inhibitörüdür ve bu enzim ve/veya taşıyıcının substratları olan, eşzamanlı uygulanan maddelerin plazma düzeylerini yükseltebilir. Siklosporin ile bu tür ilaçlar bir arada uygulanırken dikkatli olunmalıdır ya da eşzamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5). Siklosporin, HMG-CoA redüktaz inhibitörlerine (statinler) maruziyeti artırır. Siklosporin ile bir arada uygulandıklarında statinlerin dozajı düşürülmelidir ve etiketlerindeki öneriler doğrultusunda belirli statinler ile eşzamanlı uygulamadan kaçınılmalıdır. Miyopati belirti ve semptomları olan hastalarda ya da şiddetli böbrek hasarına yatkınlığa sebep olan rabdomiyolize sekonder böbrek yetmezliği gibi faktörleri olan hastalarda statin tedavisinin geçici olarak durdurulması gerekir (bkz. Bölüm 4.5).

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

Otoimmün hastalıklar endikasyonunda ilave uyarılar:

Renal fonksiyon yetmezliği olan hastalarda (belli derecede renal yetmezliği olan nefrotik sendromu olan hastalar hariç) kontrol edilemeyen hipertansiyon, kontrol edilemeyen enfeksiyonlar veya herhangi bir türde malignite durumunda siklosporin uygulanmamalıdır.

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

Nefrotik sendrom tedavisi dışında, Otoimmün hastalıklar endikasyonunda 16 yaşın altındaki çocuklarda kullanılması önerilmemektedir. Nefrotik sendrom tedavisi dışında, SİGMASPORİN MICRORAL ile ilgili yeterli deneyim bulunmamaktadır.

Endojen üveitte ilave uyarılar:

SİGMASPORİN MICRORAL, nörolojik Behçet sendromu olan kişilerde dikkatle kullanılmalıdır. Behçet sendromu olan hastaların nörolojik durumu dikkatle izlenmelidir.

Endojen üveiti bulunan çocuklarda SİGMASPORİN MICRORAL kullanımıyla ilgili deneyim sınırlıdır.

Nefrotik sendromda ilave uyarılar:

Anormal bazal renal fonksiyonu olan hastalar, başlangıçta 2,5 mg/kg günlük dozla tedavi edilmeli ve çok dikkatli kontrol edilmelidir.

Bazı hastalarda renal fonksiyondaki değişikliklerin nefrotik sendromun kendisine bağlı olması yüzünden, SİGMASPORİN MICRORAL kaynaklı renal bozukluğun saptanması güç olabilir. Bu, bazı nadir vakalarda serum kreatininde yükselme olmadan, SİGMASPORİN MICRORAL kaynaklı yapısal böbrek değişikliklerinin görülmesini izah eder. Bu nedenle, SİGMASPORİN MICRORAL tedavisinin bir yıldan daha fazla uygulandığı steroid-bağımlı minimal değişiklik nefropatisi olan hastalarda renal biyopsi yapılması düşünülmelidir.

İmmünoşpresanlarla tedavi edilen (siklosporin dahil) nefrotik sendromlu hastalarda nadiren malignitelerin (Hodgkin lenfoması dahil) meydana geldiği bildirilmiştir.

Romatoid artritte ilave uyarılar:

6 aylık tedaviden sonra, hastalığın stabilitesine, aynı zamanda verilmekte olan ilaçlara ve eşlik eden hastalıklara bağlı olarak her 4-8 haftada bir serum kreatinin düzeyinin ölçülmesi gereklidir. SİGMASPORİN MICRORAL dozu artırıldığında veya non-

steroid antiinflamatuvar bir ilaçla birlikte tedaviye başlandığında ya da bu ilaçta doz artırımına gidildiğinde daha sık ölçüm yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

SİGMASPORİN MICRORAL tedavisi esnasında gelişen hipertansiyon uygun antihipertansiflerle kontrol altına alınamazsa SİGMASPORİN MICRORAL'in kesilmesi gerekebilir (bkz. Bölüm 4.5).

Diğer uzun süreli immünosupresif tedavilerde (siklosporin dahil) olduğu gibi lenfoproliferatif hastalıklar riskinin artışı dikkate alınmalıdır. Eğer SİGMASPORİN MICRORAL metotreksatla kombine olarak kullanılırsa, özel dikkat sarfedilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Psoriasis'de ilave uyarılar:

SİGMASPORİN MICRORAL tedavisi sırasında, uygun tedavi ile kontrol edilemeyen hipertansiyon geliştiğinde de, SİGMASPORİN MICRORAL'in kesilmesi tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.5).

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

Psoriazisi bulunan çocuklarda SİGMASPORİN MICRORAL kullanımıyla ilgili deneyim sınırlıdır.

Konvansiyonel immünosupresif tedavidekiler gibi, siklosporin tedavisi altında olan psoriatik hastalarda da malignite gelişimi (özellikle ciltte) bildirilmiştir. Psoriasis için tipik olmayan fakat malign veya premalign olduğundan şüphelenilen deri lezyonlarında SİGMASPORİN MICRORAL tedavisine başlamadan önce biyopsi yapılmalıdır. Malign veya premalign cilt değişikliği olan hastalarda SİGMASPORİN MICRORAL uygulaması ancak bu lezyonların uygun tedavisinden sonra etkili tedavi için başka bir seçenek kalmadığı takdirde uygulanmalıdır.

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

SİGMASPORİN MICRORAL almakta olan hastalar aynı zamanda ultraviyole B radyasyonu veya PUVA fotokemoterapisi almamalıdır.

Atopik dermatitte ilave uyarılar:

SİGMASPORİN MICRORAL tedavisi sırasında, uygun tedavi ile kontrol edilemeyen hipertansiyon geliştiğinde de, SİGMASPORİN MICRORAL'in kesilmesi tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.8).

SİGMASPORİN MICRORAL ile atopik dermatitli çocuklardaki deneyimler henüz sınırlıdır.

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

Benign lenfadenopati sıklıkla atopik dermatitin alevlenmesi ile birlikte ve hastalığıdaki genel iyileşmeyi takiben kendiliğinden düzelir. Siklosporin tedavisi ile ortaya çıkan lenfadenopati düzenli olarak takip edilmelidir. Hastalığın iyileşmesine rağmen devam eden adenopati durumunda lenfoma yokluğundan emin olmak amacıyla biyopsi yapılmalıdır.

SİGMASPORİN MICRORAL ile tedaviye başlamadan önce aktif herpes simplex enfeksiyonları tedavi edilmelidir. Ancak, tedavi sırasında gelişen bir enfeksiyon ciddi olmadığı sürece ilacın bırakılmasını gerektirmez.

Staphylococcus aureus'a bağlı deri enfeksiyonları, SİGMASPORİN MICRORAL tedavisi için mutlak bir kontrendikasyon oluşturmamakla beraber, uygun antibakteriyel ilaçlarla tedavi edilmelidir. Siklosporinin kan konsantrasyonlarını artırdığı bilinen (bkz. Bölüm 4.5) eritromisin'in birlikte kullanımından kaçınılmalıdır veya eğer başka seçenek yoksa, siklosporinin kan düzeylerinin, renal fonksiyonların ve siklosporine bağlı yan etkilerin yakından izlenmesi önerilir.

SİGMASPORİN MICRORAL almakta olan hastalar aynı zamanda ultraviyole B radyasyonu veya PUVA fotokemoterapisi almamalıdır.

Bu tıbbi ürün, transplantasyon endikasyonlarında kullanım söz konusu olduğunda, % hacim olarak 11.8, yani her doz için 600 mg'a kadar etanol (alkol) içerir; bu değer her doz için 15.2 ml biraya ve 6.4 ml şaraba eşdeğerdir. Alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir. Hamile veya emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı ya da epilepsi (sara) gibi yüksek risk grubundaki hastalar için dikkate alınmalıdır.

Bu tıbbi ürün her dozunda 25 mg etanol (alkol) içerir. Bu açıklama, üründe az seviyede alkol olması ile ilgili endişe taşıyan ebeveyn ve çocukların endişelerini gidermek içindir.

SİGMASPORİN MICRORAL, polioksil hidrojenize kastor (hint) yağı içermektedir. Mide bulantısına ve ishale sebep olabilir.

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

4.5.Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İlaç etkileşimleri:

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

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

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

Siklosporinin biyoyararlanımını azalttığı ya da artırdığı bilinen tıbbi ürünler: Transplant hastalarında, özellikle eşzamanlı ilaca başlandığında ya da eşzamanlı ilaç

kesildiğinde, siklosporin düzeylerin sık sık ölçülmesi ve gerekli siklosporin dozajında ayarlama yapılması gerekmektedir. Transplant hastaları dışındaki hastalarda kan düzeyi ile klinik etkililik arasındaki ilişki daha az yerleşiktir. Eğer siklosporin düzeylerini yükselttiği bilinen tıbbi ürünler eşzamanlı veriliyorsa, böbrek fonksiyonun sık değerlendirmesi ve siklosporin ile ilişkili yan etkilerin dikkatli izlemi, kan düzeyi ölçümünden daha anlamlı olabilir.

Siklosporin düzeylerini azaltan etkileşimler:

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

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

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

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

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

Siklosporin düzeylerini artıran etkileşimler:

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

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

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

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

Verapamil, siklosporin kan konsantrasyonlarını 2-3 kat arttırır.

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

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

Danazolun siklosporin kan konsantrasyonlarını yaklaşık %50 arttırdığı bildirilmiştir.

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

İmatinib, siklosporin maruziyetini ve Cmaks değerini %20 oranında artırabilir.

Diğer ilgili etkileşimler:

İlaç ile yiyecek-içecek etkileşimi:

Greyfurt suyu ve greyfurtla birlikte kullanımının siklosporinin biyoyararlanımını arttırdığı bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Potansiyel nefrotoksisite artışına yol açan etkileşimler:

Nefrotoksik sinerji gösteren aminoglikozitler (gentamisin, tobramisin dahil), amfoterisin B, siprofloksasin, vankomisin, trimetoprim (+ sulfametoksazol); non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (diklofenak, naproksen, sulindak dahil), melfalan, histamin H₂ reseptör antagonistleri (örn. simetidin, ranitidin), metotreksat siklosporinle birlikte kullanılırken dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Başka ilaçlarla birlikte kullanımı, nefrotik sinerji ortaya çıkarabilir. Renal fonksiyonun (başlıca serum kreatinin) yakın monitörizasyonu yapılmalıdır. Eğer renal fonksiyonda anlamlı bir bozulma ortaya çıkarsa birlikte uygulanan ilacın dozu azaltılmalı veya alternatif bir tedavi uygulanmalıdır.

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

Diğer ilaçların düzeylerinde artışa neden olan etkileşimler:

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

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

Eğer siklosporinle birlikte digoksin, kolşisin veya HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statinler) kullanılırsa ilacın toksik etkilerini erken tespit edebilmek için yakın klinik takip yapılarak gerektiğinde doz azaltılmalı veya ilacın alımı kesilmelidir.

Bu statinler siklosporinle birlikte kullanılacaksa, söz konusu statinlerin dozajı, kısa ürün bilgisi (KÜB) önerileri uyarınca azaltılmalıdır. Siklosporin ile yaygın olarak kullanılan statinlerdeki maruziyet değişiklikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Miyopati belirtileri ve semptomları veren hastalarda veya rabdomiyoliz nedeniyle, böbrek yetmezliği dahil şiddetli böbrek hasarına zemin hazırlayan risk faktörleri mevcut olanlarda statin tedavisinin geçici olarak durdurulması veya statin tedavisinden vazgeçilmesi gerekebilir.

Tablo 1 Yaygın olarak kullanılan statinlerin siklosporin ile maruziyette değişiklikler

Statin	Uygulanabilen dozlar	Siklosporine maruziyette değişiklik (kat)
Atorvastatin	10-80 mg	8-10
Simvastatin	10-80 mg	6-8
Fluvastatin	20-80 mg	2-4
Lovastatin	20-40 mg	5-8
Pravastatin	20-80 mg	5-10
Rosuvastatin	5-40 mg	5-10
Pitavastatin	1-4 mg	4-6

Siklosporin ile lerkanidipinin eşzamanlı uygulanmasında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

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

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

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

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

Mikroemülsiyonluk, tam doz siklosporinin everolimus veya sirolimus ile birlikte kullanıldığı çalışmalarda serum kreatinin düzeylerinin yükseldiği görülmüştür. Bu etki siklosporin dozunun azaltılmasıyla, sıklıkla geri dönüşümlüdür. Everolimus ve sirolimus, siklosporin farmakokinetiği üzerinde yalnızca minör etkiye sahiptir. Birlikte siklosporin kullanılması, kandaki everolimus ve sirolimus düzeylerini anlamlı şekilde artırır.

Serum potasyumunda anlamlı artışa neden olabildikleri için potasyum tutucu ilaçlar (örn. potasyum tutucu diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör antagonistleri) ya da potasyum içeren ilaçlar ile birlikte siklosporin kullanılırken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

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

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

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

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece erişkinlerde gerçekleştirilmiştir.

4.6.Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar için özel öneriler bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hayvan çalışmaları, sıçanlarda ve tavşanlarda üreme toksisitesi göstermiştir.

Gebe hastalarda sigmasporin kullanımına dair makul düzeyde veri mevcuttur. Transplantasyon sonrasında siklosporin ve siklosporin içeren rejimler dahil olmak üzere immünosupresif tedavi uygulanan gebe kadınlar prematüre doğum (<37 hafta) riski altındadır.

Siklosporine *in utero* maruz kalmış bulunan yaklaşık 7 yaşa kadar izlenen çocuklarda yapılmış sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çocuklarda renal fonksiyon ve kan basıncı normal bulunmuştur.

Ancak gebe kadınlarda kullanımla ilgili yeterli data bulunmadığından, SİGMASPORİN MICRORAL annede beklenen yararın, fetüste beklenen risklerden fazla olduğu durumlar dışında kullanılmamalıdır.

Gebe kadınlarda ayrıca etanol içeriği de göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Laktasyon dönemi

Siklosporin anne sütüne geçer. Ayrıca, SİGMASPORİN MICRORAL formülasyonlarının etanol içeriği de göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). SİGMASPORİN MICRORAL'in terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır.

SİGMASPORİN MICRORAL ile tedavi görmekte olan anneler emzirmemelidir.

SİGMASPORİN MICRORAL'in emzirilen yenidoğanlarda/bebeklerde ciddi advers ilaç reaksiyonlarına neden olma potansiyeli nedeniyle, bu tıbbi ürünün anne için önemi de dikkate alınarak, emzirmeden mi kaçınılacağı yoksa bu tıbbi ürün kullanımından mı kaçınılacağı yönünde bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sigmaporin'in insan fertilitesi üzerindeki etkisine dair sınırlı veri mevcuttur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

SİGMASPORİN MICRORAL'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisine ait bilgi bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

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

Siklosporin tedavisiyle ilişkili birçok yan etki doza bağımlı olup doz azaltılmasına yanıt verir. Çoğu endikasyonda yan etkilerin ayrıntılı spektrumu aslında aynı olup yalnız insidans ve şiddetinde farklılıklar mevcuttur. Bu yüksek başlangıç dozlarının ve transplantasyondan sonra gereken uzun idame tedavisinin sonucu olarak transplant hastalarında yan etkiler diğer endikasyonlarda tedavi gören hastalara göre daha sık ve daha şiddetlidir.

İntravenöz uygulamadan sonra anafilaktoid reaksiyonlar gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

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

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

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

Klinik çalışmalardan elde edilen advers ilaç reaksiyonları bilgisinin zeti:

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

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Lökopeni

Yaygın olmayan: Anemi, trombositopeni.

Seyrek: Mikro-anjiyopatik hemolitik anemi, hemolitik üremik sendrom.

Bilinmiyor*: Trombotik mikroanjiyopati, trombotik trombositopenik purpura

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hiperlipidemi.

Yaygın: Hiperglisemi, anoreksi, hiperürisemi, hiperkalemi, hipomagnezemi.

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Tremor, baş ağrısı.

Yaygın: Parestezi, konvülsiyonlar

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

Seyrek: Motor polinöropati.

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

Bilinmiyor*: Migren

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hipertansiyon (bkz. Bölüm 4.4)

Yaygın: Yüzde kızarma

Gastrointestinal hastalıklar

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

Seyrek: Pankreatit.

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Karaciğer fonksiyon bozuklukları (bkz. Bölüm 4.4)

Bilinmiyor*: Kolestaz, sarılık, hepatit ve karaciğer yetmezliği gibi bazıları ölümlü sonuçlanan karaciğer hasarı ve hepatotoksisite (bkz. Bölüm 4.4)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Hirsutizm

Yaygın: Akne, hipertrikoz.

Yaygın olmayan: Alerjik döküntüler.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas krampları, miyalji.

Seyrek: Kas zayıflığı ve miyopati.

Bilinmiyor*: Alt uzuvlarda ağrı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok yaygın: Renal yetmezlik (bkz. Bölüm 4.4).

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Seyrek: Menstruel rahatsızlıklar, jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk, ateş

Yaygın olmayan: Ödem, kiloda artış.

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

Belirli advers ilaç reaksiyonlarının tanımı

Hepatotoksisite ve karaciğer hasarı:

Siklosporin ile tedavi edilen hastalarda sarılık, hepatit ve karaciğer yetmezliği gibi karaciğer hasarı ve hepatotoksisiteye dair spontan pazarlama sonrası raporları olmuştur. Raporlardan çoğu önemli eşlik eden hastalıkları, altta yatan hastalıkları ya da enfeksiyöz komplikasyonları olan ya da hepatotoksik potansiyele sahip diğer ilaçların

bir arada kullanımı gibi değerlendirmeye etki edecek faktörleri olan hastaları içermiştir. Başta transplantasyon hastaları olmak üzere bazı olgularda ölüm sonucu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Akut ve kronik nefrotoksisite:

Siklosporin ve siklosporin içeren rejimler dahil olmak üzere kalsinörin inhibitörleri (CNI'lar) ile tedavi görmekte olan hastalar, akut ve kronik nefrotoksisite açısından daha yüksek risk altındadır. Klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası koşullardan sigmasporin kullanımı ile ilişkili raporlar gelmiştir. Bildirilen akut nefrotoksisite olguları arasında hiperkalemi, hipomagnezemi ve hiperürisemi gibi iyon hemostazı bozuklukları yer almış olup bunlar hastaların büyük kısmında tedavinin ilk ayında gelişmiştir. Kronik morfolojik değişiklikler bildiren olgular arteriolar hiyalinoz, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozisi içermiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Alt uzuvlarda ağrı

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Siklosporinin oral LD50 değeri farelerde 2,329 mg/kg, sıçanlarda 1,480 mg/kg ve tavşanlarda >1,000 mg/kg'dır. i.v. LD50 değeri ise farelerde 148 mg/kg, sıçanlarda 104mg/kg ve tavşanlarda 46 mg/kg'dır.

Semptomlar:

Akut siklosporin doz aşımı ile ilgili deneyimler sınırlıdır. 10 g'a kadar (yaklaşık 150 mg/kg) siklosporin oral dozları, kusma, uyku hali, baş ağrısı, taşikardi ve az sayıda hastada orta şiddette ve geri dönüşümlü böbrek fonksiyon bozukluğu gibi minör klinik sonuçlarla tolere edilmiştir. Bununla birlikte, prematüre yeni doğanlarda yanlılıkla uygulanan parenteral doz aşımını takiben ciddi intoksikasyon semptomları bildirilmiştir.

Tedavi:

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmünosupresif ajanlar, kalsinörin inhibitörleri

ATC kodu: L04A D01

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

Çeşitli hayvan çalışmaları siklosporinin allograft immünite, geç kutanöz aşırı duyarlılık, deneysel allerjik ensefalomyelit, Freund adjuvan artriti, graft-versus-host hastalığı (GVHD) gibi hücre-aracılı reaksiyonların gelişmesini ve T-hücrelerine bağımlı antikor oluşumunu inhibe ettiğini göstermektedir. Aynı zamanda hücre düzeyinde interleukin- 2 (T-hücre büyüme faktörü, TCGF) de dahil olmak üzere, lenfokin üretimini ve salıverilmesini inhibe etmektedir. Siklosporinin hücre siklusunun G₀ ya da G₁ fazlarında istirahat halindeki lenfositleri bloke ettiği görülür ve aktif T hücrelerinin antijen uyarımlı lenfokin salıverilmesini inhibe eder.

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

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

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

5.2.Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Siklosporin, büyük oranda yaklaşık 15 metabolite dönüşür. Tek bir major metabolik yolu yoktur. Metabolizma başlıca karaciğerde sitokrom P450'ye bağımlı mono-oksijenaz sistem (örn. CYP3A4) ile gerçekleşir ve ana metabolizma yolu molekülün değişik pozisyonlarında mono ve dihidroksilasyon ve N-demetilasyondur. Sitokrom

P450'ye bağımlı enzim sistemini inhibe edeceği veya indüksiyona uğratacağı bilinen bileşiklerin siklosporin düzeylerini artıracığı veya azaltacağı gösterilmiştir. Bugüne kadar tanımlanan metabolitlerin ana bileşiğin bozulmamış peptid yapılarını içerdiği ve bazısının zayıf immünosupresif aktiviteye sahip olduğu (değişmemiş bileşiğin onda biri kadar) bulunmuştur.

Eliminasyon:

Eliminasyonu esas olarak safra yolu ile olup, oral dozun yalnız %6'sı idrarla atılmakta ve bunun da ancak %0,1'i değişmemiş halde itrah olmaktadır.

Siklosporinin terminal yarılanma ömrü uygulanan miktar tayini yöntemine ve ölçüm yapılan gruba göre yüksek değişkenlik gösterir. Terminal yarılanma ömrü 6,3 saatten (sağlıklı gönüllülerde) 20,4 saate (ağır karaciğer hastalarında) kadar değişir (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4). Böbrek nakli hastalarında eliminasyon yarılanma ömrünün, 4 ila 25 saat aralığında, yaklaşık 11 saat olduğu bulunmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

Sigmasporin verilen pediyatrik hastalara dair farmakokinetik veriler çok sınırlıdır. 3-16 yaşındaki 15 renal transplant hastasında intravenöz sigmasporin uygulamasından sonra siklosporinin tam kan klirensi 10.6 ± 3.7 ml/dk/kg olmuştur (tayin: Cyclo-trac spesifik RIA). 2-16 yaşlarındaki 7 renal transplant hastası ile gerçekleştirilen bir çalışmada

Siklosporin klirensi 9,8 ila 15,5 ml/dk/kg aralığında olmuştur. 0.65-6 yaşlarındaki 9 karaciğer transplant hastasında klirens $9,3 \pm 5,4$ ml/dk/kg bulunmuştur (tayin: HPLC).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Siklosporin standart test sistemlerinde oral uygulama ile (sıçanlarda günlük 17 mg/kg'a kadar ve tavşanlarda günlük 30 mg/kg'a kadar) mutajenik ve teratojenik etki göstermemiştir. Toksik dozlarda (oral olarak sıçanlarda günlük 30 mg/kg ve tavşanlarda günlük 100 mg/kg) prenatal ve postnatal mortalitenin artmasıyla ve ilgili iskelet gelişme gerilikleri ile beraber düşük fetus ağırlığı gibi embriyotoksik ve fetotoksik etkileri belirlenmiştir.

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

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

Bu bulgular diğer türlerde kanıtlanmamıştır ve insanlarla ilişkisi bilinmemektedir. Erkek ve dişi sıçanlarda yürütülen çalışmalarda fertilitede herhangi bir bozulma gösterilmemiştir.

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

Erkek ve dişi fareler ve sıçanlarda karsinojenite çalışmaları yapılmıştır. Farelerde yapılan 78 haftalık bir çalışmada günlük 1, 4 ve 16 mg/kg dozlarda, dişilerde lenfositik lenfomalar için istatistiksel olarak anlamlı bir eğilimi olduğu kanıtlanmış ve orta dozda, erkeklerde hepatoselüler karsinomaların görülme oranı kontrol değerini aşmıştır. Sıçanlarda yapılan 24 aylık günlük 0,5, 2 ve 8 mg/kg dozlarında yapılan bir çalışmada, düşük doz seviyesinde, pankreatik adacık adenomu kontrol hızını anlamlı olarak aşmıştır. Hepatoselüler karsinoma ve pankreatik adacık adenomu doza bağlı değildir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Dietilen glikol-monoetil eter
Etanol (absolut)
Doymamış poliglikolize gliseritler
Polioksil 40 hidrojene hint yağı
Tokoferol
Jelatin (sığır kaynaklı)
Gliserin
Propilen glikol
Titanyum dioksit
Demir oksit (siyah)

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

SİGMASPORİN MICRORAL kapsüller kullanılabildiği kadar blister paketinde tutulmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

25 mg siklosporin ihtiva eden yumuşak jelatin kapsüller, 50 kapsüllük blister ambalajda.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.

Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No: 23

Bağcılar/İstanbul

Tel.: (0 212) 410 39 50

Faks : (0 212) 447 61 65

8. RUHSAT NUMARASI

248/75

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.02.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-