

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sandimmun Neoral, 100 mg/ml, roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu doustnego zawiera 100 mg cyklosporyny (*Ciclosporinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przeszczepianie

Przeszczepianie narządów mięszzowych

Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, wątroby, serca, serca i płuc, płuc lub trzustki.

Leczenie odrzucania przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne.

Przeszczepianie szpiku

Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po transplantacji szpiku.

Zapobieganie lub leczenie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. *graft-versus-host disease* - GVHD).

Wskazania pozatransplantacyjne

Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka

Czynne, zagrażające utratą wzroku zapalenie błony naczyniowej pośredniego lub tylnego odcinka oka pochodzenia niezakaźnego, gdy leczenie konwencjonalne jest nieskuteczne lub powoduje ciężkie działania niepożądane.

Zapalenie błony naczyniowej oka w chorobie Behçet'a z nawracającymi zaostrzeniami i zajęciem siatkówki.

Zespół nerczycowy

Steroidozależny i steroidooporny zespół nerczycowy u dorosłych i dzieci, wywołany przez choroby kłębuszków nerkowych, takie jak: nefropatie z minimalnymi zmianami, ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków lub błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych.

Produkt leczniczy Sandimmun Neoral może być stosowany do wywołania remisji i jej utrzymania. Może też być użyty do podtrzymania remisji wywołanej steroidami, co pozwala na odstawienie steroidów.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów.

Łuszczyca

Leczenie ciężkiej łuszczycy u pacjentów, u których konwencjonalne metody leczenia są nieskuteczne lub niewskazane.

Atopowe zapalenie skóry

Produkt leczniczy Sandimmun Neoral jest wskazany u pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których konieczne jest leczenie ogólne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dobową dawkę produktu leczniczego Sandimmun Neoral należy zawsze podawać w dwóch dawkach podzielonych.

Przeszczepianie

Przeszczepianie narządów mięszzowych

Leczenie produktem leczniczym Sandimmun Neoral należy rozpocząć w ciągu 12 godzin przed transplantacją, dawką od 10 do 15 mg/kg mc. podaną w dwóch dawkach podzielonych. Dawka ta powinna być stosowana przez 1 do 2 tygodni po operacji jako dawka dobową. Następnie powinna być stopniowo zmniejszana, odpowiednio do stężenia cyklosporyny we krwi, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej około 2 do 6 mg/kg mc. na dobę, podawanej w dwóch dawkach podzielonych.

Jeżeli produkt leczniczy Sandimmun Neoral jest podawany razem z innymi lekami immunosupresyjnymi (np. z kortykosteroidami lub jako składnik leczenia trzema lub czterema lekami), to mogą być stosowane mniejsze dawki (np. 3 do 6 mg/kg mc. na dobę w początkowym okresie leczenia, podawane w dwóch dawkach podzielonych).

Jeśli podawany jest produkt Sandimmun koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, zalecana dawka produktu wynosi około 1/3 odpowiedniej dawki doustnej. Następnie zaleca się doustne leczenie podtrzymujące produktem leczniczym Sandimmun Neoral.

Przeszczepianie szpiku

Pierwszą dawkę należy podać w dniu poprzedzającym transplantację. W większości przypadków zaleca się infuzję dożylną, a zalecana dawka wynosi 3 do 5 mg/kg mc. na dobę. Tę dawkę podaje się w infuzjach dożylnych w czasie do dwóch tygodni po transplantacji. Następnie zaleca się doustne leczenie podtrzymujące produktem leczniczym Sandimmun Neoral w dawce około 12,5 mg/kg mc. na dobę, podawanej w dwóch dawkach podzielonych. Leczenie podtrzymujące należy kontynuować przez co najmniej 3 miesiące (najlepiej przez 6 miesięcy). Następnie należy stopniowo zmniejszać dawkę aż do odstawienia produktu w rok po transplantacji. Jeżeli produkt leczniczy Sandimmun Neoral jest podawany od początku leczenia, to zaleca się dawkę od 12,5 do 15 mg/kg mc. na dobę, podawaną w dwóch dawkach podzielonych, zaczynając od dnia poprzedzającego transplantację.

Stosowanie większych dawek produktu leczniczego Sandimmun Neoral lub dożylnie podanie leku może być kontynuowane w przypadku zaburzeń żołądka i jelit, które mogą zmniejszyć wchłanianie leku po

podaniu doustnym.

U niektórych pacjentów, po przerwaniu podawania cyklosporyny może wystąpić choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD). Zwykle ustępuje ona po ponownym podaniu cyklosporyny. W leczeniu łagodnej, przewlekłej GVHD należy stosować małe dawki produktu leczniczego Sandimmun Neoral.

Choroby o podłożu autoimmunologicznym

Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka

Do *wywołania remisji* zalecana jest dawka początkowa 5 mg/kg mc. na dobę, podawana doustnie w dwóch dawkach podzielonych aż do uzyskania remisji czynnego zapalenia błony naczyniowej oka i poprawy ostrości widzenia. W opornych przypadkach dawkę można zwiększyć przez pewien czas do 7 mg/kg mc. na dobę.

Aby osiągnąć początkową remisję lub zapobiec zaostrzeniom stanów zapalnych gałki ocznej, można dodatkowo podawać kortykosteroidy, np. prednizon w dawce 0,2 do 0,6 mg/kg mc. na dobę lub równoważną dawkę odpowiednika, jeśli leczenie samym produktem leczniczym Sandimmun Neoral nie jest wystarczające.

W *leczeniu podtrzymującym* dawkę należy powoli zmniejszać do najmniejszej skutecznej. W okresie remisji nie powinna być ona większa niż 5 mg/kg mc. na dobę.

Zespół nerczycowy

Aby *wywołać remisję*, zaleca się dawkę dobową 5 mg/kg mc. u dorosłych i 6 mg/kg mc. u dzieci, podawaną doustnie w dwóch dawkach podzielonych, jeżeli mimo białkomoczu parametry czynności nerek są prawidłowe. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek dawka początkowa nie powinna być większa niż 2,5 mg/kg mc. na dobę.

Jeżeli działanie produktu leczniczego Sandimmun Neoral stosowanego w monoterapii nie jest zadowalające, zaleca się dołączenie małych dawek doustnych kortykosteroidów, szczególnie u pacjentów opornych na steroidy.

Jeżeli po 3 miesiącach leczenia nie obserwuje się poprawy, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Sandimmun Neoral.

Dawki należy dostosowywać indywidualnie, zależnie od ich skuteczności (wpływ na białkomocz) i bezpieczeństwa stosowania (ocenianego w pierwszym rzędzie na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy). Jednakże nie powinny one być większe niż 5 mg/kg mc. na dobę u dorosłych, a 6 mg/kg mc. na dobę u dzieci.

W *leczeniu podtrzymującym* dawkę należy powoli zmniejszać do najmniejszej skutecznej.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Przez *pierwsze sześć tygodni* leczenia zaleca się dawkę 3 mg/kg mc. na dobę, doustnie w dwóch dawkach podzielonych. Jeżeli efekt jest niewystarczający, dawkę można stopniowo zwiększać do granic indywidualnej tolerancji, ale nie powyżej 5 mg/kg mc. na dobę. W celu osiągnięcia pełnej skuteczności może być potrzebne stosowanie produktu leczniczego Sandimmun Neoral przez okres do 12 tygodni.

W *leczeniu podtrzymującym* dawkę należy dobrać indywidualnie, zgodnie z tolerancją.

Produkt leczniczy Sandimmun Neoral można podawać jednocześnie z małymi dawkami kortykosteroidów i (lub) niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Produkt leczniczy Sandimmun Neoral można również

podawać w skojarzeniu z małą dawką tygodniową metotreksatu u pacjentów, u których nie udaje się osiągnąć zadowalającej poprawy po stosowaniu samego metotreksatu. Dawka początkowa produktu leczniczego Sandimmun Neoral wynosi wtedy 2,5 mg/kg mc. na dobę podawane w dwóch dawkach podzielonych. Należy wziąć pod uwagę możliwość zwiększania dawki w zależności od tolerancji leku.

Łuszczycza

Z powodu różnorodnego przebiegu tej choroby, dawka musi być ustalona indywidualnie. W celu *wywołania remisji* zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg/kg mc. na dobę, doustnie w dwóch dawkach podzielonych. Jeżeli po miesiącu nie ma poprawy, dawkę można stopniowo zwiększać, nie przekraczając 5 mg/kg mc. na dobę. Leczenie należy przerwać, jeżeli stosując dawkę 5 mg/kg mc. na dobę nie można osiągnąć w ciągu 6 tygodni wystarczającej skuteczności lub jeżeli dawka skuteczna nie może być uważana za dawkę bezpieczną.

Początkowa dawka 5 mg/kg mc. na dobę jest uzasadniona u pacjentów, których stan wymaga szybkiej poprawy. Po osiągnięciu zadowalającej poprawy, można przerwać podawanie produktu leczniczego Sandimmun Neoral, a w przypadku nawrotu choroby ponownie zastosować produkt w skutecznej poprzednio dawce.

U niektórych pacjentów może być konieczne kontynuowanie leczenia podtrzymującego.

W *leczeniu podtrzymującym* dawkę należy ustalić indywidualnie, aby ustalić najmniejszą skuteczną. Nie powinna ona być większa niż 5 mg/kg mc. na dobę.

Atopowe zapalenie skóry

Z powodu różnorodnego przebiegu tej choroby, dawka musi być ustalona indywidualnie. Zalecany zakres dawek wynosi od 2,5 do 5 mg/kg mc. na dobę, podawane doustnie w dwóch dawkach podzielonych. Jeżeli dawka początkowa 2,5 mg/kg mc. na dobę nie pozwala osiągnąć zadowalającej poprawy w ciągu 2 tygodni leczenia, można ją szybko zwiększyć do dawki maksymalnej 5 mg/kg mc. na dobę. W bardzo ciężkich przypadkach, uzyskanie szybkiej i odpowiedniej kontroli choroby jest bardziej prawdopodobne po podaniu dawki początkowej 5 mg/kg mc. na dobę. Po osiągnięciu zadowalającej poprawy, dawkę należy stopniowo zmniejszać i jeżeli to możliwe, przerwać podawanie produktu leczniczego Sandimmun Neoral.

W przypadku nawrotu choroby można zastosować ponowne leczenie produktem leczniczym Sandimmun Neoral.

Chociaż 8 tygodniowy cykl leczenia może wystarczyć do uzyskania całkowitego ustąpienia zmian, wykazano, że leczenie przez okres do 1 roku jest skuteczne i dobrze tolerowane pod warunkiem przestrzegania zaleceń monitorowania.

Sposób podania

Podany zakres dawek ma służyć tylko jako ogólna wytyczna. Wymaga się rutynowego monitorowania stężenia cyklosporyny we krwi np. stosując do oznaczania cyklosporyny metodę radioimmunologiczną z użyciem przeciwciał monoklonalnych. Otrzymane wyniki służą do określenia rzeczywistej dawki, koniecznej do osiągnięcia wymaganych stężeń docelowych u poszczególnych pacjentów.

Podanie doustne

Dobowe dawki produktu leczniczego Sandimmun Neoral należy zawsze podawać w dwóch dawkach podzielonych.

Produkt leczniczy Sandimmun Neoral, roztwór doustny należy rozcieńczyć, najlepiej w soku pomarańczowym lub jabłkowym. Można użyć także innych napojów bezalkoholowych, w zależności od indywidualnych upodobań. Bezpośrednio przed przyjęciem płynu należy go dobrze wymieszać. Do rozcieńczania nie należy stosować soku grejpfrutowego ze względu na jego możliwy wpływ na układ enzymów P450-zależnych. Strzykawka nie może zetknąć się z rozcieńczalnikiem. Jeżeli trzeba ją oczyścić,

nie należy jej przepłukiwać, ale wytrzeć od zewnątrz suchą chusteczką (patrz: punkt 6.6 Instrukcja dotycząca użytkowania leku).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Sandimmun Neoral u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone, jednakże nie zgłaszano żadnych szczególnych problemów, gdy stosowano produkt w zalecanych dawkach.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów przyjmujących cyklosporynę, 17,5% stanowili pacjenci w wieku co najmniej 65 lat. U tych pacjentów obserwowano większą skłonność do występowania nadciśnienia skurczowego w czasie trwania terapii oraz do zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy do wartości $\geq 50\%$ powyżej wartości wyjściowych po 3 do 4 miesiącach leczenia.

W badaniach klinicznych produktu leczniczego Sandimmun Neoral podawanego pacjentom po przeszczepieniu oraz chorym z łuszczycą udział pacjentów w wieku co najmniej 65 lat był zbyt mały, by stwierdzić czy ich odpowiedź na leczenie różni się od odpowiedzi pacjentów młodszych. W innych opisywanych doświadczeniach klinicznych nie stwierdzono różnic pomiędzy pacjentami młodszyimi a chorymi w podeszłym wieku. Należy zawsze zachować ostrożność ustalając dawkę dla osób w wieku podeszłym, zazwyczaj zaczynając od dawek z dolnego zakresu terapeutycznego, ze względu na częstsze występowanie zaburzeń czynności wątroby, nerek i serca, a także chorób współistniejących i konieczności przyjmowania innych leków.

Stosowanie u dzieci

Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Sandimmun Neoral u dzieci jest ograniczone, jednakże dzieci w wieku powyżej 1 roku życia otrzymywały cyklosporynę w zwykle stosowanych dawkach bez szczególnych problemów. W kilku badaniach dzieci wymagały zastosowania większych dawek cyklosporyny na kg masy ciała niż dorośli i dawki te były tolerowane.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na cyklosporynę lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Sandimmun Neoral może być przepisywany tylko przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu immunosupresyjnym, którzy mogą zapewnić właściwą obserwację podczas leczenia, łącznie z regularnym pełnym badaniem lekarskim, pomiarem ciśnienia tętniczego krwi i kontrolą laboratoryjnych parametrów na podstawie, których określa się bezpieczeństwo stosowania. Pacjenci po transplantacji powinni być w okresie leczenia cyklosporyną prowadzeni przez ośrodki mające możliwość wykonania odpowiednich badań laboratoryjnych oraz zapewnienia odpowiedniej interwencji medycznej. Lekarz odpowiedzialny za leczenie podtrzymujące powinien otrzymać pełną informację potrzebną do obserwacji pooperacyjnej.

Tak jak inne leki immunosupresyjne, cyklosporyna zwiększa ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, szczególnie nowotworów skóry. Wydaje się, że zwiększenie ryzyka jest związane ze stopniem i czasem trwania immunosupresji, a nie z zastosowaniem konkretnego leku. Dlatego zaleca się ostrożność w czasie stosowania wielolekowych schematów leczenia immunosupresyjnego (łącznie z cyklosporyną). Mogą one prowadzić do rozwoju chorób limfoproliferacyjnych i nowotworów narządów miękkich. W niektórych przypadkach zakończyły się one zgonem.

Ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych skóry, pacjenci leczeni produktem leczniczym Sandimmun Neoral, w szczególności pacjenci z łuszczycą lub atopowym zapaleniem skóry,

powinni być **poinformowani o konieczności unikania ekspozycji na światło słoneczne** bez stosowania filtrów ochronnych oraz na promieniowanie UVB lub fotochemioterapię (PUVA).

Tak jak inne leki immunosupresyjne, cyklosporyna zwiększa ryzyko rozwoju różnych zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, pasożytniczych i wirusowych. Często są one wywoływane przez drobnoustroje oportunistyczne. U pacjentów przyjmujących cyklosporynę obserwowano uaktywnione zakażenia utajonymi poliomawirusami, które mogą prowadzić do związanej z nimi nefropatii (PVAN), szczególnie nefropatii związanej z zakażeniem wirusem BK (BKVN), czy związanej z zakażeniem wirusem JC postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). Zdarzenia te były często związane z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i powinny być uwzględniane w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi z pogarszającą się czynnością nerek czy objawami neurologicznymi. Takie zakażenia mogą być ciężkie i (lub) prowadzić do zgonu pacjenta. Należy zastosować skuteczne metody zapobiegawcze i lecznicze, szczególnie u pacjentów, u których stosuje się długotrwałe wielolekową immunosupresję.

Częstym i potencjalnie ciężkim powikłaniem w pierwszych kilku tygodniach leczenia produktem leczniczym Sandimmun Neoral może być zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy. Wymienione zmiany czynnościowe są zależne od dawki i przemijające. Ustępują zwykle po zmniejszeniu dawki. W czasie długotrwałego leczenia, u niektórych pacjentów mogą wystąpić zmiany strukturalne w nerkach (np. zwłóknienie śródmiąższowe), które u biorców przeszczepów nerkowych należy odróżniać od zmian wywoływanych przez przewlekłą reakcję odrzucania. Produkt leczniczy Sandimmun Neoral może także powodować zależne od dawki i przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, a niekiedy też aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.8).

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, zgłaszano raporty na życzenie oraz spontaniczne, dotyczące toksycznego działania na wątrobę i uszkodzenia wątroby, w tym cholestazę, żółtaczkę, zapalenie oraz niewydolność wątroby, u pacjentów leczonych cyklosporyną. Większość raportów dotyczyła pacjentów z istotnymi chorobami współistniejącymi, chorobami podstawowymi i innymi czynnikami zakłócającymi, w tym powikłaniami infekcyjnymi oraz stosujących jednocześnie leki o potencjalnym działaniu toksycznym na wątrobę. W niektórych przypadkach, głównie u pacjentów po przeszczepieniu, odnotowano zgony (patrz punkt 4.8).

Należy dokładnie monitorować parametry określające czynność nerek i wątroby. Nieprawidłowe ich wartości mogą wymagać zmniejszenia dawki.

U pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek powinna być kontrolowana ze szczególną uwagą.

Do monitorowania stężenia cyklosporyny w pełnej krwi najlepiej stosować swoiste przeciwciała monoklonalne (określające stężenie leku w postaci niezmienionej). Można też zastosować metodę HPLC za pomocą, której można oznaczyć również lek w postaci niezmienionej. Jeżeli pomiarów dokonuje się w osoczu lub surowicy, to należy postępować według standardowych procedur (czas i temperatura). Aby zapewnić dawkowanie powodujące odpowiednią immunosupresję u biorców przeszczepów wątroby, w początkowym okresie monitorowania należy stosować swoiste przeciwciała monoklonalne, albo wykonywać równoległe pomiary, stosując swoiste i nieswoiste przeciwciała monoklonalne.

Należy pamiętać, że stężenie cyklosporyny we krwi, osoczu lub surowicy jest tylko jednym z wielu czynników wpływających na stan kliniczny pacjenta. Dlatego wyniki powinny służyć tylko jako wskazówka do ustalania dawkowania w zależności od innych parametrów klinicznych i laboratoryjnych.

W czasie leczenia produktem leczniczym Sandimmun Neoral należy regularnie kontrolować ciśnienie tętnicze krwi. W przypadku wystąpienia nadciśnienia tętniczego należy zastosować odpowiednie leczenie obniżające ciśnienie.

Przed leczeniem oraz po zakończeniu pierwszego miesiąca leczenia wskazane jest oznaczenie stężenia lipidów, ponieważ donoszono, że cyklosporyna może w rzadkich przypadkach powodować przemijające, nieznaczne zwiększenie ich stężenia we krwi. W razie stwierdzenia zwiększenia stężenia lipidów należy rozważyć ograniczenie spożycia tłuszczów i jeżeli to wskazane, zmniejszenie dawki cyklosporyny.

Cyklosporyna zwiększa ryzyko wystąpienia hiperkaliemii szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy również zachować ostrożność podając cyklosporynę z lekami oszczędzającymi potas (np. lekami moczopędnymi, lekami z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, lekami z grupy antagonistów receptora angiotensyny II) i lekami zawierającymi potas oraz u pacjentów stosujących dietę o dużej zawartości potasu (patrz punkt 4.5). W takich przypadkach zaleca się badanie stężenia potasu w osoczu.

Cyklosporyna zwiększa klirens magnezu. Może to prowadzić do hipomagnezemu, szczególnie w okresie okołotransplantacyjnym. Dlatego w tym okresie zaleca się badanie stężenia magnezu w surowicy, szczególnie w przypadku wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów neurologicznych. Jeśli będzie to konieczne należy podać magnez.

Ostrożnie należy leczyć pacjentów z dużym stężeniem kwasu moczowego we krwi.

Podczas leczenia cyklosporyną skuteczność szczepień może być zmniejszona; nie należy podawać pacjentom żywych szczepionek atenuowanych.

Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu lerkanidypiny i cyklosporyny (patrz punkt 4.5).

Cyklosporyna może zwiększyć stężenie we krwi jednocześnie podawanych leków, które są substratami P-glikoproteiny (PGP), takich jak aliskiren (patrz punkt 4.5).

Dodatkowe środki ostrożności we wskazaniach pozatransplantacyjnych

Nie należy podawać cyklosporyny pacjentom z zaburzeniem czynności nerek (z wyjątkiem pacjentów z zespołem nerczycowym z dopuszczalnym stopniem uszkodzenia nerek), niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, trudnymi do opanowania zakażeniami oraz wszelkimi nowotworami złośliwymi.

Dodatkowe środki ostrożności w endogennym zapaleniu błony naczyniowej oka

Sandimmun Neoral może zaburzać czynność nerek, dlatego zaleca się częstą kontrolę ich czynności. Jeżeli w więcej niż jednym oznaczeniu stężenie kreatyniny w surowicy jest zwiększone o ponad 30% w porównaniu do stężenia początkowego, to należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Sandimmun Neoral o 25 do 50%. Zalecenie to obowiązuje, nawet jeżeli stężenie kreatyniny jest w zakresie normy laboratoryjnej.

Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Sandimmun Neoral u dzieci w endogennym zapaleniu błony naczyniowej oka jest ograniczone.

Dodatkowe środki ostrożności w zespole nerczycowym

Sandimmun Neoral może zaburzać czynność nerek, dlatego zaleca się częstą kontrolę ich czynności. Jeżeli w więcej niż jednym oznaczeniu stężenie kreatyniny w surowicy jest zwiększone o ponad 30% w porównaniu do stężenia początkowego, to należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Sandimmun Neoral o 25 do 50%. Pacjenci z nieprawidłową czynnością nerek powinni otrzymywać początkowo dawkę 2,5 mg/kg mc. na dobę i muszą być bardzo starannie obserwowani.

Ze względu na zmiany czynności nerek wywołane przez zespół nerczycowy, u niektórych pacjentów mogą wystąpić trudności w wykryciu zaburzeń czynności nerek wywołanych przez Sandimmun Neoral.

Wyjaśnia to występowanie rzadkich przypadków zmian strukturalnych nerek, związanych z leczeniem cyklosporyną, bez zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy. Należy rozważyć wykonanie biopsji nerek u pacjentów, ze steroidozależną nefropatią o minimalnych zmianach, otrzymujących Sandimmun Neoral ponad rok.

U pacjentów z zespołem nerczycowym leczonych lekami immunosupresyjnymi (w tym Sandimmun Neoral), opisywano niekiedy występowanie nowotworów złośliwych (w tym ziarnicy złośliwej).

Dodatkowe środki ostrożności w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Sandimmun Neoral może zaburzać czynność nerek, dlatego przed rozpoczęciem leczenia należy ustalić wiarygodnie wartości początkowe stężenia kreatyniny w surowicy, wykonując co najmniej dwa oznaczenia. W pierwszych 3 miesiącach leczenia stężenie kreatyniny w surowicy należy sprawdzać co 2 tygodnie. Po tym okresie stężenie należy oznaczać co miesiąc. Po 6 miesiącach leczenia, stężenie kreatyniny w surowicy należy oznaczać co 4 do 8 tygodni, w zależności od stabilności choroby, przyjmowanych równocześnie innych leków i współistniejących chorób. Oznaczanie stężenia kreatyniny powinno być częstsze w przypadku zwiększenia dawki produktu leczniczego Sandimmun Neoral lub jeżeli rozpoczęto równoczesne leczenie niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym albo zwiększono dawkowanie niesteroidowego leku przeciwzapalnego.

Jeżeli w więcej niż jednym oznaczeniu stężenie kreatyniny w surowicy jest zwiększone o ponad 30% w porównaniu do stężenia początkowego, to należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Sandimmun Neoral. Jeżeli stężenie kreatyniny w surowicy zwiększa się o więcej niż 50%, to konieczne jest zmniejszenie dawki cyklosporyny o 50%. Zalecenie to obowiązuje, nawet jeżeli stężenie kreatyniny jest w zakresie normy laboratoryjnej. Jeżeli mimo zmniejszenia dawki produktu leczniczego Sandimmun Neoral stężenie kreatyniny nie zmniejszy się w ciągu miesiąca, należy przerwać leczenie.

Przerwanie leczenia może być także konieczne, jeżeli nie można opanować odpowiednim leczeniem nadciśnienia tętniczego, rozwijającego się w czasie stosowania produktu leczniczego Sandimmun Neoral.

Podobnie jak w przypadkach innego długotrwałego leczenia immunosupresyjnego (łącznie z cyklosporyną), należy pamiętać o zwiększonym ryzyku chorób limfoproliferacyjnych. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Sandimmun Neoral w połączeniu z metotreksatem.

Dodatkowe środki ostrożności w łuszczycy

Sandimmun Neoral może zaburzać czynność nerek, dlatego przed rozpoczęciem leczenia należy ustalić wiarygodnie wartości początkowe stężenia kreatyniny w surowicy, wykonując co najmniej dwa oznaczenia. W pierwszych 3 miesiącach leczenia stężenie kreatyniny w surowicy należy sprawdzać co 2 tygodnie. Następnie, jeżeli stężenie kreatyniny jest ustabilizowane, oznaczenia te należy wykonywać co miesiąc. Jeżeli w więcej niż jednym oznaczeniu stężenie kreatyniny w surowicy jest zwiększone o ponad 30% w porównaniu do stężenia początkowego, to należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Sandimmun Neoral o 25 do 50%. Zalecenie to obowiązuje, nawet jeżeli stężenie kreatyniny jest w zakresie normy laboratoryjnej. Jeżeli mimo zmniejszenia dawki produktu leczniczego Sandimmun Neoral stężenie kreatyniny nie zmniejszy się w ciągu miesiąca, należy przerwać leczenie.

Przerwanie leczenia jest także zalecane, jeżeli nie udaje się opanować odpowiednim leczeniem nadciśnienia tętniczego krwi, rozwijającego się w czasie stosowania produktu leczniczego Sandimmun Neoral.

Pacjenci w podeszłym wieku powinni być leczeni tylko w przypadku łuszczycy prowadzącej do inwalidztwa, przy czym należy u nich szczególnie uważnie kontrolować czynność nerek.

Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Sandimmun Neoral u dzieci z łuszczycą jest ograniczone.

W łuszczycy leczonej cyklosporyną, jak też w przypadkach łuszczycy leczonej konwencjonalną terapią immunosupresyjną, obserwowano rozwój nowotworów złośliwych (szczególnie skóry). Dlatego przed leczeniem produktem leczniczym Sandimmun Neoral należy wykonać biopsję zmian skórnych nietypowych dla łuszczycy, lecz podejrzewanych, że są zmianami nowotworowymi lub stanami przedrakowymi. Pacjenci ze złośliwymi nowotworami skóry lub stanami przedrakowymi skóry powinni być leczeni produktem leczniczym Sandimmun Neoral tylko po odpowiednim leczeniu tych zmian i jeżeli nie istnieje inna możliwość skutecznego leczenia łuszczycy.

U kilku pacjentów z łuszczycą leczonych produktem leczniczym Sandimmun Neoral rozwinęły się choroby limfoproliferacyjne, które reagowały na szybkie przerwanie leczenia.

Pacjenci stosujący Sandimmun Neoral nie powinni być jednocześnie poddawani działaniu promieniowania UVB lub fotochemioterapii (PUVA).

Dodatkowe środki ostrożności w atopowym zapaleniu skóry

Sandimmun Neoral może zaburzać czynność nerek, dlatego przed rozpoczęciem leczenia należy ustalić wiarygodnie wartości początkowe stężenia kreatyniny w surowicy, wykonując co najmniej dwa oznaczenia. W pierwszych 3 miesiącach leczenia stężenie kreatyniny w surowicy należy sprawdzać co 2 tygodnie. Następnie, jeżeli stężenie kreatyniny jest ustabilizowane, oznaczenia te należy wykonywać co miesiąc. Jeżeli w więcej niż jednym oznaczeniu stężenie kreatyniny w surowicy jest zwiększone o ponad 30% w porównaniu do stężenia początkowego, to należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Sandimmun Neoral o 25 do 50%. Zalecenie to obowiązuje, nawet jeżeli stężenie kreatyniny jest w zakresie normy laboratoryjnej. Jeżeli mimo zmniejszenia dawki produktu leczniczego Sandimmun Neoral stężenie kreatyniny nie obniży się w ciągu miesiąca, należy przerwać leczenie.

Przerwanie leczenia jest także zalecane, jeżeli nie udaje się opanować odpowiednim leczeniem nadciśnienia tętniczego krwi, rozwijającego się w czasie stosowania produktu leczniczego Sandimmun Neoral.

Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Sandimmun Neoral u dzieci w atopowym zapaleniu skóry jest ograniczone.

Pacjenci w podeszłym wieku powinni być leczeni tylko w przypadku atopowego zapalenia skóry powodującego inwalidztwo, przy czym należy szczególnie uważnie kontrolować czynność nerek.

Łagodne, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych jest zwykle związane z nagłym rzutem atopowego zapalenia skóry i zanika spontanicznie albo na skutek ogólnej poprawy stanu pacjenta. Powiększenie węzłów chłonnych, które występuje w trakcie leczenia cyklosporyną, powinno być stale kontrolowane. Jeżeli powiększenie węzłów chłonnych utrzymuje się mimo poprawy stanu pacjenta, należy wykonać biopsję w celu wykluczenia obecności chłoniaka.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Sandimmun Neoral, należy wykluczyć obecność czynnego zakażenia wirusem opryszczki. Jeżeli wystąpi ono w czasie leczenia, nie ma konieczności odstawienia leku, chyba że infekcja jest ciężka.

Zakażenia skóry gronkowcem złocistym nie są bezwzględnym przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Sandimmun Neoral, ale powinny być kontrolowane za pomocą odpowiednich leków przeciwbakteryjnych. Należy unikać doustnego podawania erytromycyny, ponieważ może zwiększać stężenie cyklosporyny we krwi (patrz punkt 4.5). Jeżeli nie istnieje możliwość alternatywnego leczenia,

zaleca się dokładne monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi, czynności nerek i działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem cyklosporyny.

Ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych skóry, pacjenci leczeni produktem leczniczym Sandimmun Neoral powinni być poinformowani o konieczności unikania ekspozycji na światło słoneczne i nie powinni być jednocześnie poddawani działaniu promieniowania UVB lub fotochemioterapii (PUVA).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z żywnością

Donoszono, że podany jednocześnie z cyklosporyną sok grejpfrutowy zmienia metabolizm cyklosporyny i zwiększa jej stężenie we krwi.

Interakcje z innymi lekami

Cyklosporyna wykazuje interakcje z licznymi lekami. Poniżej wymieniono te leki, z którymi interakcje są wystarczająco udokumentowane i uważane za istotne z klinicznego punktu widzenia.

Liczne związki mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie cyklosporyny w osoczu lub pełnej krwi, zwykle przez zahamowanie lub indukcję enzymów biorących udział w metabolizmie cyklosporyny, zwłaszcza CYP3A4. Cyklosporyna jest również inhibitorem CYP3A4 oraz transportera wielolekowego, glikoproteiny P i może zwiększać osoczowe stężenia innych podawanych jednocześnie leków będących substratami tego enzymu i (lub) transportera.

Leki, które powodują zmniejszenie stężenia cyklosporyny

Barbiturany, karbamazepina, okskarbazepina, fenytoina, nafcylina, sulfadymidyna podawana dożylnie, ryfampicyna, oktreotyd, probukol, orlistat, ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), tyklopidyna, sulfapyrazon, terbinafina, bozentan.

Leki, które powodują zwiększenie stężenia cyklosporyny

Antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna, azytromycyna i klarytromycyna), ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, worykonazol, diltiazem, nikardypina, werapamil, metoklopramid, doustne środki antykoncepcyjne, danazol, metyloprednizolon (duże dawki), allopurynol, amiodaron, kwas cholowy i jego pochodne, leki z grupy inhibitorów proteazy, imatynib, kolchicyna, nefazodyna.

Inne istotne interakcje

Należy zachować ostrożność w czasie równoczesnego stosowania cyklosporyny z innymi lekami mającymi działanie neurotoksyczne, takimi jak: aminoglikozydy (w tym gentamycyna i tobramycyna), amfoterycyna B, cyprofloksacyna, wankomycyna, trimetoprym (+sulfametoksazol), niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym diklofenak, naproksen, sulindak), melfalan, antagoniści receptora histaminowego H₂ (np. cymetydyna, ranitydyna), metotreksat (patrz punkt 4.4).

Należy unikać jednoczesnego stosowania takrolimusu z uwagi na zwiększenie ryzyka nefrotoksyczności.

Jednoczesne podawanie nifedypiny z cyklosporyną może powodować nasilenie przerostu dziąseł w porównaniu z przerostem obserwowanym po podaniu samej cyklosporyny.

Po jednoczesnym podaniu cyklosporyny i lerkanidypiny, wartość AUC lerkanidypiny zwiększyła się trzykrotnie a wartość AUC cyklosporyny zwiększyła się 21%. Dlatego zaleca się ostrożność przy jednoczesnym podawaniu cyklosporyny razem z lerkanidypiną (patrz punkt 4.4).

Cyklosporyna jest silnym inhibitorem Pgp i może zwiększać stężenie we krwi jednocześnie podawanych

leków, które są substratami Pgp, takich jak aliskiren. W następstwie jednoczesnego podawania cyklosporyny i aliskirenu, C_{max} aliskirenu zwiększyło się o około 2,5 razy a AUC około 5-krotnie. Jednakże profil farmakokinetyki cyklosporyny nie został istotnie zmieniony. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny wraz z aliskirenem (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne podawanie diklofenaku i cyklosporyny powoduje istotne statystycznie zwiększenie biodostępności diklofenaku. Prawdopodobnym następstwem może być przemijające zaburzenie czynności nerek. Zwiększenie biodostępności diklofenaku jest najprawdopodobniej spowodowane zmniejszeniem dużego efektu pierwszego przejścia. Jeśli wraz z cyklosporyną podaje się niesteroidowe leki przeciwwzapalne o małym efekcie pierwszego przejścia (np. kwas acetylosalicylowy) to nie należy spodziewać się zwiększenia ich biodostępności.

Cyklosporyna może zmniejszać klirens digoksyny, kolchicyny, prednizolonu i inhibitorów reduktazy HMG-CoA (statyn) oraz etoposydu.

U kilku pacjentów przyjmujących digoksynę wkrótce po rozpoczęciu terapii cyklosporyną obserwowano ciężkie działania toksyczne produktów naporstnicy. Znane są także doniesienia o możliwym nasileniu przez cyklosporynę toksycznych działań kolchicyny takich jak miopatia i neuropatia, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Niezbędna jest ścisła obserwacja kliniczna pacjentów przyjmujących jednocześnie digoksynę lub kolchicynę wraz z cyklosporyną, pozwalająca na wczesne wykrycie toksycznego działania digoksyny lub kolchicyny i w konsekwencji zmniejszenie dawki leku lub przerwanie terapii.

Zarówno w piśmiennictwie, jak i w badaniach po wprowadzeniu produktu do obrotu donoszono o przypadkach toksycznego działania cyklosporyny na mięśnie, takich jak bóle i osłabienie mięśni, zapalenie mięśni oraz rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny z lowastatyną, symwastatyną, atorwastatyną, prawastatyną i rzadko, fluwastatyną. Podczas terapii skojarzonej z cyklosporyną dawkowanie tych statyn należy zmniejszyć, zgodnie z zaleceniami wytwórcy. Terapię statynami należy czasowo zawiesić lub całkowicie przerwać u pacjentów, u których wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy miopatii oraz u chorych z czynnikami ryzyka ciężkiego uszkodzenia nerek, w tym niewydolności nerek w wyniku rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych.

W badaniach z zastosowaniem ewerolimusu lub syrolimusu w skojarzeniu z pełnymi dawkami cyklosporyny w postaci mikroemulsji obserwowano zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Efekt ten zazwyczaj przemijał po zmniejszeniu dawki cyklosporyny. Ewerolimus i syrolimus wywierają nieznaczny wpływ na farmakokinetykę cyklosporyny. Jednoczesne podawanie cyklosporyny powoduje istotne zwiększenie stężenia ewerolimusu i syrolimusu we krwi.

Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu leków oszczędzających potas (np. leki moczopędne oszczędzające potas, leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, leki z grupy antagonistów receptora angiotensyny II) lub leków zawierających potas, ponieważ może to prowadzić do znaczącego zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi (patrz punkt 4.4).

Cyklosporyna może zwiększać stężenie repaglinidu w osoczu, tym samym powodując zwiększenie ryzyka hipoglikemii.

Zalecenia

Jeżeli w czasie leczenia cyklosporyną konieczne jest podanie produktu, który wykazuje interakcje z cyklosporyną należy stosować się do poniższych zaleceń:

W czasie równoczesnego stosowania *leków, które mogą wykazywać synergistyczne działanie*

nefrotoksyczne należy ściśle kontrolować czynność nerek (w szczególności stężenie kreatyniny w surowicy). Jeśli dojdzie do uszkodzenia czynności nerek dawkę leku podawanego jednocześnie z cyklosporyną należy zmniejszyć lub rozważyć zastosowanie innego leczenia.

U biorców przeszczepów odnotowano pojedyncze doniesienia o znacznych, jednak odwracalnych zaburzeniach czynności nerek (wraz z odpowiednim zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy krwi) po jednoczesnym podaniu pochodnych kwasu fibrynowego (np. bezafibratu, fenofibratu). Z tego względu należy ściśle monitorować czynność nerek u tych pacjentów. W razie wystąpienia istotnych zaburzeń czynności nerek, należy przerwać jednoczesne podawanie innych leków.

Leki, które zmniejszają lub zwiększają biodostępność cyklosporyny: u *pacjentów po zabiegu transplantacji* należy często mierzyć stężenie cyklosporyny i jeśli jest to konieczne odpowiednio dostosować jej dawkę. Dotyczy to szczególnie okresu wprowadzania lub zaprzestawania podawania dodatkowego leku. U *pozostałych pacjentów* monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi jest kwestionowane. W tej grupie związek między stężeniem cyklosporyny we krwi a działaniem klinicznym nie jest tak dobrze udokumentowany. Jeśli podawany jest lek, który zwiększa stężenie cyklosporyny, właściwsze niż pomiar stężenia cyklosporyny we krwi, może być ocenianie czynności nerek oraz dokładne monitorowanie działań niepożądanych związanych z podawaniem cyklosporyny.

Należy unikać równoczesnego podawania *nifedypiny* u pacjentów, u których jako działanie niepożądane cyklosporyny występuje przerost dziaśeł.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne, które są metabolizowane w znacznej części podczas pierwszego przejścia przez wątrobę (np. diklofenak) powinny być podawane w mniejszych dawkach niż stosowane u pacjentów nie przyjmujących cyklosporyny.

Jeśli równocześnie z cyklosporyną stosuje się *digoksynę*, *kolchicynę* lub inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny) wymagana jest ścisła kontrola w celu wczesnego wykrycia działań toksycznych tych leków. W przypadku ich wystąpienia należy zmniejszyć dawkę ww. leków lub zaprzestać ich podawania.

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję szczurów i królików (patrz punkt 5.3).

Doświadczenie kliniczne w stosowaniu produktu leczniczego Sandimmun Neoral u kobiet w ciąży jest ograniczone. U kobiet w ciąży po przeszczepieniu narządów, otrzymujących leczenie immunosupresyjne, w tym cyklosporynę lub inne leki w skojarzeniu z cyklosporyną istnieje ryzyko przedwczesnego porodu (<37 tygodni).

Dostępne są ograniczone dane dotyczące dzieci narażonych na działanie cyklosporyny *in utero*, z obserwacji trwającej maksymalnie do wieku około 7 lat. U tych dzieci czynność nerek i ciśnienie krwi były prawidłowe.

Brak jednak odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań z udziałem kobiet w ciąży i dlatego produktu leczniczego Sandimmun Neoral nie należy stosować w ciąży, chyba że możliwe korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Laktacja

Cyklosporyna przenika do mleka matki. Kobiety leczone produktem leczniczym Sandimmun Neoral nie powinny karmić niemowląt piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Sandimmun Neoral na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Liczne działania niepożądane związane ze stosowaniem cyklosporyny są zależne od dawki i reagują na jej zmniejszenie. Ogólne spektrum działań niepożądanych obserwowanych po podaniu cyklosporyny z powodu różnych wskazań jest zasadniczo takie samo. Jednakże występują różnice w częstości ich występowania i nasileniu. U pacjentów po zabiegach transplantacji w wyniku zastosowania dużej dawki początkowej i długotrwałego leczenia podtrzymującego, działania niepożądane są częstsze i zwykle cięższe niż u pacjentów leczonych cyklosporyną z powodu innych wskazań.

Po podaniu dożylnym obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne (patrz punkt 4.4).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne cyklosporyną lub innymi lekami w skojarzeniu z cyklosporyną narażeni są na zwiększone ryzyko zakażeń (wirusowych, bakteryjnych, grzybiczych, pasożytniczych) (patrz punkt 4.4). Mogą wystąpić zarówno zakażenia miejscowe, jak i uogólnione. Może również dojść do nasilenia istniejących zakażeń poliomawirusem, które może prowadzić do związanej z nim nefropatii (PVAN) czy uaktywnienia wirusa JC, związanego z postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML). Zgłaszano zakażenia ciężkie i (lub) ze skutkiem śmiertelnym.

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne cyklosporyną lub innymi lekami w skojarzeniu z cyklosporyną występuje zwiększone ryzyko chłoniaków lub choroby limfoproliferacyjnej i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza nowotworów skóry. Częstość występowania nowotworów złośliwych zwiększa się wraz z intensywnością i czasem trwania leczenia (patrz punkt 4.4). Niektóre nowotwory złośliwe mogą zakończyć się zgonem.

Działania niepożądane (Tabela 1) pogrupowano według częstości ich występowania, zaczynając od najczęściej występujących, według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze przypadki.

Tabela 1

Zaburzenia krwi i układu chłonnego Niezbym często	Niedokrwistość, małopłytkowość
Bardzo rzadko	Mikroangiopatyczna niedokrwistość hemolityczna, zespół hemolityczno-mocznicowy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Bardzo często	Hiperlipidemia
Często	Hiperurykemia, hiperkaliemia, hipomagnezemia
Rzadko	Hiperglikemia
Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często	Drżenie, bóle głowy, w tym migrena
Często	Parestezje
Niezbym często	Objawy encefalopatii takie jak drgawki, splątanie, dezorientacja, zmniejszona reaktywność, pobudzenie, bezsenność, zaburzenia widzenia, ślepotą korowa, śpiączka, niedowład, ataksja mózdkowa
Rzadko	Polineuropatia obwodowa
Bardzo rzadko	Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, w tym obrzęk tarczy nerwu wzrokowego z możliwym zaburzeniem widzenia w następstwie zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego nie spowodowanego obecnością guza
Zaburzenia naczyniowe Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit Często	Jadłowstręt, nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka, przerost dziąseł
Rzadko	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Często	Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często	Nadmierne owłosienie
Niezbym często	Wysypki alergiczne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Często	Kurcze mięśni, mialgia
Rzadko	Oslabienie mięśni, miopatia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Bardzo często	Zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Rzadko	Zaburzenia miesiączkowania, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często	Zmęczenie
Niezbyt często	Obrzęki, zwiększenie masy ciała

Inne działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Zgłaszano raporty na życzenie oraz spontaniczne, dotyczące toksycznego działania na wątrobę i uszkodzenia wątroby, w tym cholestazę, żółtaczkę, zapalenie oraz niewydolność wątroby, u pacjentów leczonych cyklosporyną. Większość raportów dotyczyła pacjentów z istotnymi chorobami współistniejącymi, chorobami podstawowymi i innymi czynnikami zakłócającymi, w tym powikłaniami infekcyjnymi oraz stosujących jednocześnie leki o potencjalnym działaniu toksycznym na wątrobę. W niektórych przypadkach, głównie u pacjentów po przeszczepieniu, odnotowano zgony (patrz punkt 4.8).

4.9 Przedawkowanie

Wartość LD₅₀ dla cyklosporyny podanej doustnie wynosi 2329 mg/kg mc. u myszy, 1480 mg/kg mc. u szczurów i >1000 mg/kg u królików. Wartość LD₅₀ dla cyklosporyny podanej dożylnie wynosi 148 mg/kg mc. u myszy, 104 mg/kg mc. u szczurów i 46 mg/kg mc. u królików.

Objawy

Doświadczenie z ostrym przedawkowaniem cyklosporyny jest ograniczone. Doustne dawki cyklosporyny do 10 g (około 150 mg/kg mc.) były tolerowane powodując stosunkowo niewielkie skutki kliniczne, takie jak wymioty, senność, ból głowy, częstoskurcz oraz, u kilku pacjentów, umiarkowane ciężkie, odwracalne zaburzenia czynności nerek. Zgłaszano jednak ciężkie objawy zatrucia po przypadkowym pozajelitowym przedawkowaniu cyklosporyny u wcześniaków.

Leczenie

We wszystkich przypadkach przedawkowania należy stosować ogólne leczenie podtrzymujące i objawowe. W ciągu kilku godzin od przedawkowania doustnego korzystne może być wywołanie wymiotów i płukanie żołądka. Cyklosporyna nie jest w dużym stopniu usuwana z ustroju podczas dializy, nie daje się jej też usunąć przez podanie węgla aktywowanego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory kalcyneuryny (kod ATC L04A D01)

Cyklosporyna (zwana także cyklosporyną A) jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 11 aminokwasów, o silnym działaniu immunosupresyjnym.

U zwierząt doświadczalnych przedłuża utrzymywanie allogenicznych przeszczepów skóry, serca, nerek, trzustki, szpiku, jelita cienkiego i płuc. Z badań wynika, że cyklosporyna hamuje rozwój odczynów odporności komórkowej, w tym reakcji na alloprzeszczep, opóźnionej nadwrażliwości skórnej, doświadczalnego alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia, zapalenia stawów wywołanego przez adiuwant Freund'a, reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), a także hamuje wytwarzanie przeciwciał zależne od limfocytów T. Na poziomie komórkowym hamuje wytwarzanie i uwalnianie limfokin, w tym

interleukiny 2 (czynnika wzrostu limfocytów T, TCGF). Wydaje się, że cyklosporyna blokuje limfocyty w stanie spoczynku w fazie G₀ lub G₁ cyklu komórkowego i hamuje stymulowane przez antygen uwalnianie limfokin przez pobudzone limfocyty T.

Wszystkie dostępne dane sugerują, że cyklosporyna działa swoiście i odwracalnie na limfocyty. W odróżnieniu od leków cytostatycznych nie tłumi czynności krwiotwórczej i nie wpływa na czynność fagocytów. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Sandimmun Neoral wykazują mniejszą skłonność do zakażeń niż otrzymujący inne leki immunosupresyjne.

Przeszczepianie narządów i szpiku u ludzi wykonywano z powodzeniem stosując cyklosporynę w celu zapobiegania i leczenia reakcji odrzucenia oraz GVHD. Cyklosporyna była z powodzeniem stosowana u pacjentów po przeszczepieniu wątroby zarówno u HCV (ang. HCV - *Hepatitis C Virus*) pozytywnych jak i negatywnych. Korzystny efekt leczenia produktem leczniczym Sandimmun Neoral wykazano także w różnych stanach chorobowych, o których wiadomo lub uważa się, że są pochodzenia autoimmunologicznego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt leczniczy Sandimmun Neoral zawiera cyklosporynę w postaci farmaceutycznej, w której wykorzystano zasadę tworzenia mikroemulsji, która zmniejsza zmienność parametrów farmakokinetycznych, dzięki czemu zapewniona jest zależność liniowa między dawką a ilością wchłoniętej cyklosporyny, bardziej stały profil absorpcji oraz mniejszy wpływ równocześnie spożywanego pokarmu na wchłanianie cyklosporyny. Jest to prekoncentrat mikroemulsji. W badaniach farmakokinetycznych i klinicznych wykazano, że korelacja pomiędzy najmniejszym stężeniem cyklosporyny (C_{min}) we krwi a narażeniem na cyklosporynę (AUC) jest większa niż dla poprzedniej doustnej postaci farmaceutycznej, nie tworzącej mikroemulsji. W ten sposób postać Neoral pozwala na większą możliwość przewidywania i większą zgodność przewidywania narażenia na cyklosporynę. Tworzenie mikroemulsji następuje w obecności wody pochodzącej ze spożytych płynów lub z soku żołądkowego.

Podanie produktu leczniczego Sandimmun Neoral powoduje poprawę zależności liniowej między dawką a ekspozycją na cyklosporynę (AUC_B), lepszy profil wchłaniania, a także mniejszy wpływ równoczesnego spożywania pokarmu oraz rytmu dobowego niż miało to miejsce w przypadku doustnej postaci farmaceutycznej nie tworzącej mikroemulsji. Połączenie tych właściwości powoduje mniejszą zmienność farmakokinetyki cyklosporyny u tego samego pacjenta oraz silniejszą korelację między najniższym stężeniem, a całkowitą ekspozycją (AUC_B). W następstwie tych dodatkowych właściwości, schemat podawania produktu Sandimmun Neoral nie musi już uwzględniać wpływu posiłków. Ponadto, Sandimmun Neoral powoduje bardziej równomierną ekspozycję na cyklosporynę w ciągu całego dnia, a także między poszczególnymi dniami w leczeniu podtrzymującym.

Sandimmun Neoral w postaci kapsułek elastycznych oraz Sandimmun Neoral w postaci roztworu doustnego są biologicznie równoważne.

Cyklosporyna zostaje rozmieszczona w tkankach głównie poza krwią. We krwi, 33 do 47% znajduje się w osoczu, 4 do 9% w limfocytach, 5 do 12% w granulocytach i 41 do 58% w krwinkach czerwonych. W osoczu około 90% cyklosporyny jest związane z białkami, głównie z lipoproteinami.

Cyklosporyna jest w znacznym stopniu metabolizowana do ok. 15 metabolitów. Nie ma jednej, głównej drogi metabolicznej. Eliminacja następuje głównie z żółcią, a jedynie 6% dawki podanej doustnie wydalane jest w moczu; tylko 0,1% wydalana jest w moczu w postaci niezmienionej.

Istnieje duża zmienność w dostępnych danych dotyczących okresu półtrwania cyklosporyny w fazie eliminacji, w zależności od zastosowanej metody oznaczania i badanej populacji. Okres półtrwania w fazie

eliminacji mieści się w zakresie od 6,3 godz. u zdrowych ochotników do 20,4 godz. u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Cyklosporyna nie wykazywała działania mutagennego ani teratogennego w odpowiednich, standardowych układach testów po podaniu doustnym (szczurom w dawce do 17 mg/kg mc. i królikom w dawce do 30 mg/kg mc. na dobę doustnie). Na poziomie dawek toksycznych (u szczurów 30 mg/kg mc., a u królików 100 mg/kg mc. na dobę doustnie), cyklosporyna miała działanie toksyczne na zarodek i płód, co miało wyraz w zwiększonej śmiertelności potomstwa w okresie przed- i pourodzeniowym, zmniejszonej masie ciała płodów oraz związanymi z tym faktem opóźnieniami w rozwoju kośćca.

W dwóch opublikowanych badaniach naukowych, króliki narażone na działanie cyklosporyny *in utero* (10 mg/kg mc. na dobę podskórnie) wykazywały zmniejszoną liczbę nefronów, hipertrofię nerek, układowe nadciśnienie i postępującą niewydolność nerek do wieku 35 tygodni.

U płodów ciężarnych samic szczura, które otrzymywały 12 mg/kg mc. na dobę cyklosporyny dożylnie (dwukrotność zalecanej dawki dożylniej u ludzi) obserwowano zwiększoną częstość występowania ubytku przegrody międzykomorowej.

Wyników tych nie uzyskano u innych gatunków, a ich znaczenie dla ludzi nie jest znane.

Badania działania rakotwórczego wykonano na samcach i samicach szczurów i myszy. W 78-tygodniowym badaniu u myszy, w dawkach 1, 4 i 16 mg/kg mc. na dobę, wykazano istotną statystycznie tendencję występowania chłoniaków limfocytowych u samic, a u samców otrzymujących pośrednią dawkę liczba przypadków nowotworów z komórek wątrobowych istotnie przekroczyła wartość kontrolną. W 24-miesięcznym badaniu wykonanym na szczurach z zastosowaniem dawek 0,5; 2 i 8 mg/kg mc. na dobę częstość występowania gruczolaków z komórek wysepek trzustkowych (Langerhansa) była istotnie większa po podaniu najmniejszej dawki niż wartości kontrolne. Częstość występowania nowotworów z komórek wątrobowych i gruczolaków z komórek wysp trzustkowych nie była zależna od dawki.

Nie wykazano zaburzeń płodności w badaniach na szczurach obu płci.

Nie wykazano działania mutagennego i genotoksycznego cyklosporyny w teście Ames, teście V79-hgprt, w teście mikrojąderekowym u myszy i chomików chińskich, w teście aberracji chromosomowych w szpiku chomików chińskich, w badaniu dominującej letalności u myszy, w teście naprawy DNA w spermie narażonych na cyklosporynę myszy. W badaniu wymiany siostrzanych chromatyd w ludzkich limfocytach *in vitro* (ang. *sister chromatid exchange* - SCE), wykazano, że w dużych stężeniach cyklosporyna indukuje SCE.

Zwiększenie częstości występowania nowotworów złośliwych jest znanym powikłaniem immunosupresji u biorców przeszczepów narządów. Najczęściej występującymi nowotworami są chłoniak nieziarniczy i nowotwory złośliwe skóry. Ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego w czasie leczenia cyklosporyną jest wyższe niż w populacji zdrowych osób, ale zbliżone do tego, które występuje u pacjentów leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi. Istnieją doniesienia, że zmniejszenie lub przerwanie immunosupresji może spowodować ustąpienie zmian chorobowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

dl-alfa-tokoferol, etanol absolutny, glikol propylenowy, mono-, dwu- i trójglicerydy z oleju kukurydzianego, makrogoglicerolu rycynooleinian.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata, po otwarciu opakowania - 2 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Przechowywać w temperaturze 15°C do 30°C.

Roztwór powinien zostać zużyty w ciągu 2 miesięcy od otwarcia butelki.

Najlepiej przechowywać go w temperaturze nie niższej niż 20°C przez dłuższy czas, ponieważ zawiera on naturalne składniki oleiste, mające tendencję do krzepnięcia w niskich temperaturach. W temperaturze poniżej 20°C produkt może przyjąć galaretowatą konsystencję, co jest odwracalne w temperaturze do 30°C. Nadal mogą być widoczne drobne płatki lub niewielki osad. Zjawiska te nie wpływają na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku, a dawkowanie za pomocą dozownika jest dokładne.



6.5 Rodzaj i zawartość opakowania


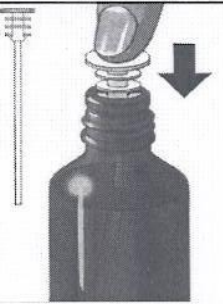

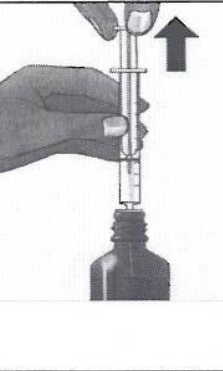
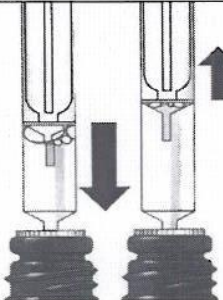
Butelka z dozownikiem zawierająca 50 ml roztworu, w tekturowym pudełku.

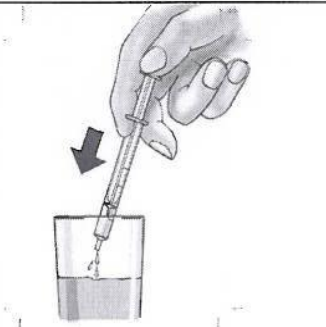

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Sandimmun Neoral, roztwór doustny jest dostępny z dwoma strzykawkami do odmierzania dawek.

Strzykawka 1 ml jest stosowana do odmierzania dawek mniejszych niż 1 ml lub równych 1 ml (każda podziałka 0,05 ml odpowiada 5 mg cyklosporyny). Strzykawka 4 ml jest stosowana do odmierzania dawek większych niż 1 ml, do 4 ml (każda podziałka 0,1 ml odpowiada 10 mg cyklosporyny).

1.	Unieść środkową część metalowego zaplombowanego pierścienia.	
2.	Oderwać całkowicie osłonkę.	

3.	Wyjąć i wyrzucić czarny korek.	
4.	Do szyjki butelki wcisnąć mocno biały korek z rurką.	
5.	Wybrać strzykawkę w zależności od przepisanej objętości roztworu. Dla dawki mniejszej niż 1 ml lub równej 1 ml należy użyć strzykawki 1 ml. Dla dawki większej niż 1 ml należy użyć strzykawki 4 ml. Umieścić wylot strzykawki w korku.	
6.	Nabrać przepisaną objętość roztworu (pozycja dolnej, okrągłej części tłoka z przodu podziałki odpowiada przepisanej objętości roztworu).	
7.	Usunąć wszystkie duże pęcherzyki przez naciskanie i wyciąganie tłoka kilkakrotnie zanim strzykawka zawierająca przepisaną dawkę leku zostanie wyjęta z korka butelki. Obecność kilku drobnych pęcherzyków nie ma znaczenia i nie wpływa w żaden sposób na wielkość dawki.	

8.	Wycisnąć pobrany roztwór ze strzykawki do małej szklanki zawierającej niewielką ilość cieczy. Należy unikać dotykania strzykawką do cieczy w szklance. Produkt powinien być zmieszany tuż przed użyciem. Wymieszać i natychmiast wypić przygotowaną mieszankę. Lek należy przyjąć natychmiast po przygotowaniu!	
9.	Po użyciu, strzykawkę należy wytrzeć suchą chusteczką tylko z zewnętrznej strony, a następnie umieścić ją ponownie w opakowaniu. Biały korek i rurka powinny pozostać w butelce. Zamknąć butelkę za pomocą załączonej nakrętki.	

Następne użycie.

Zacząć od punktu 5. powyższej instrukcji.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJACY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D – 90429 Nürnberg
Niemcy

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/3369

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

05.12.1994/ 29.04.1999/ 05.02.2005/10.02.2006/13.06.2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2011 -10- 07

