

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sandimmun Neoral 10 mg kapsułki elastyczne
Sandimmun Neoral 25 mg kapsułki elastyczne
Sandimmun Neoral 50 mg kapsułki elastyczne
Sandimmun Neoral 100 mg kapsułki elastyczne

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka elastyczna zawiera 10 mg, 25 mg, 50 mg lub 100 mg cyklosporyny (*Ciclosporinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki elastyczne

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przeszczepianie

Przeszczepianie narządów mięszzowych

Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu po alogenicznej transplantacji nerek, wątroby, serca, serca i płuc, płuc lub trzustki.

Leczenie odrzucania przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne.

Przeszczepianie szpiku

Zapobieganie odrzuceniu 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.

Sandimmun Neoral może być stosowany do wywołania remisji i jej utrzymania. Może też być użyty do podtrzymania remisji wywołanej steroidami, co pozwala na wycofanie steroidów z leczenia.

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

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 obniżana, 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 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 dożylniej, 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 leku 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 leku w rok po transplantacji. Jeżeli 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.

Większe dawki 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 początkowa dawka 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 podawanego jako jedyny lek 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. Sandimmun Neoral można również podawać w połączeniu z małą dawką tygodniową metotreksatu u pacjentów, u których nie udaje się osiągnąć zadowalającej poprawy po stosowaniu samego metotreksatu. Dawka początkowa produktu 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.

Łuszczyca

Z powodu różnorodnego przebiegu tej choroby, dawka musi być dobrana 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 dobrać 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 dobrana 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 maksymalnie 5 mg/kg mc. na dobę. W bardzo ciężkich przypadkach, uzyskanie szybkiego i odpowiedniego opanowania 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 wprowadzić 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. Zalecana dawka produktu Sandimmun, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji dożylnych wynosi około 1/3 odpowiedniej dawki doustnej. 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.

Kapsułki należy połykać w całości.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Doświadczenie ze stosowaniem 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 chorzy 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 z produktem Sandimmun Neoral podawanym 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 między pacjentami młodszymi a chorymi w podeszłym wieku. Należy zawsze zachować ostrożność dobierając dawkę leku dla osób starszych, 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 ze stosowaniem produktu Sandimmun Neoral u dzieci jest ograniczone, jednakże dzieci w wieku powyżej 1 roku 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 którykolwiek składnik produktu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Sandimmun Neoral może być przepisywany tylko przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu immunosupresyjnym, którzy mogą zapewnić właściwą obserwację podczas leczenia, włącznie 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. Mogą one prowadzić do rozwoju chorób limfoproliferacyjnych i nowotworów narządów mięszkowych. W niektórych przypadkach zakończyły się one śmiercią.

Ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych skóry u osób leczonych lekami immunosupresyjnymi, pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Sandimmun Neoral powinni **uniknąć ekspozycji na światło słoneczne** i nie powinni być jednocześnie poddawani działaniu promieniowania UVB lub fotochemioterapii (PUVA).

Tak jak inne leki immunosupresyjne cyklosporyna zwiększa ryzyko rozwoju różnych zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, pasożytniczych i wirusowych. Często są one wywoływane przez drobnoustroje oportunistyczne. Ponieważ zakażenia te mogą prowadzić do zgonu pacjenta należy zastosować skuteczne metody zapobiegawcze i lecznicze. Dotyczy to szczególnie pacjentów, u których stosuje się długotrwałe wielolekową immunosupresję.

Częstym i potencjalnie ciężkim powikłaniem w pierwszych kilku tygodniach leczenia produktem leczniczym Sandimmun Neoral może być podwyższenie 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. Sandimmun Neoral może także powodować zależne od dawki i przemijające zwiększanie stężenia bilirubiny w surowicy, a niekiedy też aktywności enzymów wątrobowych. 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 do pomiarów używa się osocza 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 należy regularnie kontrolować ciśnienie tętnicze krwi. W przypadku rozwoju 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 angiotensyny II) i lekami zawierającymi potas oraz u pacjentów stosujących dietę o dużej zawartości potasu. W takich przypadkach zaleca się badanie stężenia potasu w osoczu.

Cyklosporyna zwiększa klirens magnezu. Może to prowadzić do hipomagnezemii, 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 obniżona; nie należy podawać chorym żywych szczepionek atenuowanych.

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

Dodatkowe środki ostrożności we wskazaniach pozatransplantacyjnych

Nie należy podawać cyklosporyny pacjentom z zaburzeniem czynności nerek (wyjątkiem są pacjenci 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 ze stosowaniem 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 g/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, 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 ze stosowaniem produktu leczniczego Sandimmun Neoral u dzieci w łuszczycy jest ograniczone.

W łuszczycy leczonej cyklosporyną, jak też w przypadkach łuszczycy leczonej konwencjonalną terapią immunosupresyjną, obserwowano rozwój nowotworów złośliwych (w szczególności 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 25-50%. 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 ze stosowaniem 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 aktywnego 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 wykazuje ona zdolność do zwiększania stężenia 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 ostrzeżeni o konieczności unikania ekspozycji na światło słoneczne i nie powinni być jednocześnie poddawani działaniu promieniowania UVB lub fotochemioterapii (PUVA).

4.5 Interakcje z innymi lekami 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 mają zdolność do zwiększania lub obniżania stężenia cyklosporyny w osoczu lub pełnej krwi, zwykle przez zahamowanie lub indukcję enzymów biorących udział w metabolizmie cyklosporyny, w szczególności enzymów cytochromu P450.

Leki, które powodują zmniejszenie stężenia cyklosporyny

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

Leki, które powodują zwiększenie stężenia cyklosporyny

Antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna, azytromycyna i klarytromycyna), ketokonazol, flukonazol, itraconazol, worikonazol, 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.

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 (cymetydyna, ranitydyna), metotreksat (patrz punkt 4.4).

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

Jednoczesne podawanie nifedypiny z cyklosporyną może powodować nasilenie przerostu dziaśeł 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).

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 przeciwzapalne 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).

U kilku pacjentów przyjmujących digoksynę wkrótce po rozpoczęciu terapii cyklosporyną obserwowano ciężkie działania toksyczne produktów naparstnicy. Znane są także doniesienia o możliwym nasileniu przez cyklosporynę toksycznych działań kolchicyny takich jak miopatia i neuropatia, zwłaszcza u chorych 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 obniżenie dawki leku lub przerwanie terapii.

Zarówno w piśmiennictwie, jak i w badaniach po wprowadzeniu leku do obrotu donoszono o przypadkach toksycznego działania cyklosporyny na mięśnie, takich jak bóle i osłabienie mięśni, zapalenie mięśni oraz rozpad mięśni 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. Terapie 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 prądkowanych.

W badaniach z zastosowaniem ewerolimusu lub syrolimusu w skojarzeniu z pełnymi dawkami cyklosporyny w postaci mikroemulsji obserwowano podwyższenie 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, leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, leki z grupy antagonistów angiotensyny II) lub leków zawierających potas, ponieważ może to prowadzić do znaczącego zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi (patrz punkt 4.4).

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 chorych. W razie wystąpienia istotnych zaburzeń czynności nerek, należy przerwać jednoczesne podawanie innych leków.

Leki, które zmniejszają lub zwiększają przyswajalność 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 dziąseł.

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 Ciąża i laktacja

Ciąża

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

Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Sandimmun Neoral u kobiet w ciąży jest nadal ograniczone. U ciężarnych kobiet-biorków przeszczepów leczonych lekami immunosupresyjnymi wzrasta ryzyko przedwczesnego porodu.

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 mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

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.

Skala częstości: - bardzo często $\geq 10\%$; często: $\geq 1\% - < 10\%$; niezbyt często $\geq 0,1\% - < 1\%$; rzadko $\geq 0,01\% - < 0,1\%$; bardzo rzadko $< 0,01\%$

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Nerki Bardzo często	Zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4)
Układ krążenia Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze
Układ nerwowy Bardzo często	Drżenie, bóle głowy
Często	Parestezje
Niezbyt 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 upośledzeniem widzenia w następstwie wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego nie spowodowanego obecnością guza
Układ pokarmowy i wątroba Często	Jadłowstręt, nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka, przerost dziąseł, zaburzenia czynności wątroby
Rzadko	Zapalenie trzustki
Zaburzenia metaboliczne Bardzo często	Hiperlipidemia
Często	Hiperurykemia, hiperkaliemia, hipomagnezemia
Rzadko	Hiperglikemia
Układ mięśniowo-szkieletowy Często	Kurcze mięśni, mialgia
Rzadko	Oslabienie mięśni, miopatia
Reakcje hematologiczne Niezbyt często	Niedokrwistość, małopłytkowość
Bardzo rzadko	Mikroangiopatyczna niedokrwistość hemolityczna, zespół hemolityczno-mocznicy
Reakcje skórne Często	Nadmierne owłosienie
Niezbyt często	Wysypki alergiczne
Reakcje ogólnoustrojowe Często	Zmęczenie
Niezbyt często	Obrzęki, zwiększenie masy ciała
Reakcje wewnątrzwydzielnicze Rzadko	Zaburzenia miesiączkowania, ginekomastia

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.

Brak doświadczenia dotyczącego ostrego przedawkowania produktu leczniczego Sandimmun Neoral. Może wystąpić osłabienie czynności nerek, które powinno ustąpić po przerwaniu podawania leku. W razie konieczności należy zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące. Cyklosporyna może być usunięta tylko przy wykorzystaniu niespecyficznych metod, włączając płukanie żołądka, ponieważ nie można jej usunąć w istotnym stopniu przez dializowanie ani przez hemoperfuzję na węglu drzewnym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Selektywne leki immunosupresyjne (kod ATC L04AA01)

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

U zwierząt doświadczalnych przedłuża utrzymywanie się alogenicznych przeszczepów skóry, serca, nerek, trzustki, szpiku, jelita cienkiego i płuc. Z badań wynika, że cyklosporyna hamuje rozwój odczynów odporności komórkowej, w tym reakcji na aloprzeszczep, 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 są mniej skłonni 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. 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

Sandimmun Neoral zawiera cyklosporynę w nowej 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 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 lub 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 liczbą

przypadków nowotworów 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 komórek wysepek trzustkowych (Langerhansa) była istotnie większa po podaniu najniższej dawki niż wartości kontrolne. Częstość występowania nowotworów komórek wątrobowych i gruczolaków 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 mikrojąderkowym 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. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

dl-alfa-tokoferol, etanol absolutny, glikol propylenowy, mono-, dwu- i trójglicerydy z oleju kukurydzianego, polioksyetylowany olej rycynowy;
otoczka kapsułki: tytanu dwutlenek, glicerol 85%, glikol polietylenowy, żelatyna, tlenek żelaza czarny (kapsułki 25 mg i 100 mg), rozpuszczalniki.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Kapsułki elastyczne:

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Sporadyczne zwiększenie temperatury do 30°C nie wpływa na jakość produktu.

Kapsułki należy pozostawić w opakowaniu blistrowym, do czasu użycia. Po otwarciu opakowania blistrowego odczuwa się charakterystyczny zapach. Jest to prawidłowe i nie oznacza, że kapsułki nie nadają się do użytku.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki elastyczne 10 mg - 60 kapsulek (6 blistrów po 10 kapsulek) w tekturowym pudełku;
Kapsułki elastyczne 25 mg, 50 mg i 100 mg - 50 kapsulek (10 blistrów po 5 kapsulek) w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY OPOSADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D - 90429 Nürnberg
Niemcy

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

Sandimmun Neoral, kapsułki elastyczne 10 mg - Pozwolenie nr 4061
Sandimmun Neoral, kapsułki elastyczne 25 mg - Pozwolenie nr R/3366
Sandimmun Neoral, kapsułki elastyczne 50 mg - Pozwolenie nr R/3367
Sandimmun Neoral, kapsułki elastyczne 100 mg - Pozwolenie nr R/3368

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

Sandimmun Neoral, kapsułki elastyczne 10 mg - 16.03.1999/30.04.2004/ 29.04.2005
Sandimmun Neoral, kapsułki elastyczne 25 mg - 05.12.1994/ 21.12.1999/ 10.02.2005/10.02.2006
Sandimmun Neoral, kapsułki elastyczne 50 mg - 05.12.1994/ 21.12.1999/ 05.02.2005/10.02.2006
Sandimmun Neoral, kapsułki elastyczne 100 mg - 05.12.1994/ 21.12.1999/ 05.02.2005/16.02.2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008-06-04

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

2008-05-05

Sandimmun Neoral, 10 mg, kapsułki elastyczne
 Sandimmun Neoral, 25 mg, kapsułki elastyczne
 Sandimmun Neoral, 50 mg, kapsułki elastyczne
 Sandimmun Neoral, 100 mg, kapsułki elastyczne
Ciclosporinum

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści

1. Co to jest lek Sandimmun Neoral i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Sandimmun Neoral
3. Jak stosować lek Sandimmun Neoral
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Sandimmun Neoral
6. Inne informacje

1. CO TO JEST LEK SANDIMMUN NEORAL I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Sandimmun Neoral zawiera cyklosporynę. Należy do grupy leków immunosupresyjnych. Leki immunosupresyjne zmniejszają reakcję organizmu na czynniki rozpoznawane jako "obce", takie jak przeszczepione narządy. System immunologiczny organizmu rozpoznaje przeszczepiony narząd jako ciało obce i próbuje go zaatakować. Lek Sandimmun Neoral zapobiega tej reakcji.

Lek Sandimmun Neoral stosowany jest w:

- Zapobieganiu odrzucenia przeszczepu po alogenicznej transplantacji nerek, wątroby, serca, serca i płuc, płuc lub trzustki;
- Leczeniu odrzucania przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne;
- Zapobieganiu odrzucenia przeszczepu po transplantacji szpiku;
- Zapobieganiu lub leczeniu choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD).
- Zapaleniu błony naczyniowej oka;
- Zespole nerczycowym;
- Ciężkim czynnym reumatoidalnym zapaleniu stawów;
- Ciężkiej łuszczycy;
- Ciężkim atopowym zapaleniu skóry.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU SANDIMMUN NEORAL

Kiedy nie stosować leku Sandimmun Neoral

- Jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na cyklosporynę lub którykolwiek z pozostałych składników leku Sandimmun Neoral. Wykaz składników leku Sandimmun Neoral

został podany w punkcie 6. tej ulotki. Ważne jest, aby poinformować lekarza o podejrzeniu wystąpienia w przeszłości reakcji alergicznej na którykolwiek z tych składników.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Sandimmun Neoral

Lek Sandimmun Neoral może być przepisywany tylko przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu immunosupresyjnym, którzy mogą zapewnić właściwą obserwację podczas leczenia, włącznie 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.

W trakcie leczenia lekiem Sandimmun Neoral należy przeprowadzać kontrolne badania krwi, które między innymi pozwolą ocenić czynność nerek i wątroby. Pacjentom po przeszczepie należy okresowo kontrolować stężenie cyklosporyny we krwi. Na podstawie wyników badań laboratoryjnych, lekarz prowadzący może podjąć decyzję o zmianie dawki leku Sandimmun Neoral.

Tak, jak inne leki immunosupresyjne, cyklosporyna zwiększa ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, szczególnie nowotworów skóry.

Ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych skóry u osób leczonych lekami immunosupresyjnymi, pacjenci przyjmujący lek Sandimmun Neoral powinni unikać ekspozycji na światło słoneczne i nie powinni być poddawani równoczesnemu napromieniowaniu ultrafioletem B (UVB) lub fotochemioterapii (PUVA).

Nie należy podawać leku pacjentom z zaburzeniem czynności nerek z wyjątkiem pacjentów z zespołem nerczycowym z dopuszczalnym stopniem uszkodzenia nerek, niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, trudnymi do opanowania zakażeniami lub nowotworami złośliwymi.

Tak, jak inne leki immunosupresyjne, cyklosporyna zwiększa ryzyko rozwoju różnych zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, pasożytniczych i wirusowych.

Częstym i potencjalnie ciężkim powikłaniem w pierwszych kilku tygodniach leczenia lekiem Sandimmun Neoral może być zwiększone stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy. Wymienione zmiany czynnościowe są zależne od dawki i przemijające. Sandimmun Neoral może także powodować zależne od dawki i przemijające zwiększanie stężenia bilirubiny w surowicy, a niekiedy też enzymów wątrobowych. Dlatego należy dokładnie monitorować parametry określające czynność nerek i wątroby. Nieprawidłowe ich wartości mogą wymagać zmniejszenia dawki.

W czasie leczenia lekiem Sandimmun Neoral należy regularnie kontrolować ciśnienie tętnicze krwi. W przypadku rozwoju nadciśnienia tętniczego, lekarz zastosuje 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, lekarz rozważy ograniczenie spożycia tłuszczów i jeżeli to wskazane, zmniejszenie dawki cyklosporyny.

Cyklosporyna zwiększa ryzyko wystąpienia zwiększonego stężenia potasu we krwi, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego podawania cyklosporyny z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, lekami z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, lekami z grupy antagonistów angiotensyny II i lekami zawierającymi potas.

oraz u pacjentów stosujących dietę o dużej zawartości potasu. W takich przypadkach lekarz zaleci badanie stężenia potasu w osoczu.

Cyklosporyna zwiększa wydalanie magnezu z krwi. Może to prowadzić do hipomagnezemii, szczególnie w okresie okołotransplantacyjnym. Dlatego w tym okresie zaleca się badanie stężenia magnezu w surowicy, szczególnie w przypadku wystąpienia objawów neurologicznych. Jeśli będzie to konieczne lekarz zaleci podanie magnezu.

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

Należy zachować ostrożność w czasie równoczesnego stosowania cyklosporyny z innymi lekami mogącymi uszkadzać nerki (patrz punkt Stosowanie innych leków).

W czasie leczenia cyklosporyną skuteczność szczepień może być zmniejszona. Nie stosować szczepionek zawierających żywe, osłabione drobnoustroje.

W czasie stosowania leku szczególne znaczenie ma przestrzeganie higieny, a zwłaszcza higieny jamy ustnej i uzębienia.

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

Stosowanie leku Sandimmun Neoral z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Liczne związki mają zdolność do zwiększania lub zmniejszania stężenia cyklosporyny w osoczu lub pełnej krwi

Do leków, które mogą wpływać na stężenie cyklosporyny we krwi należą: barbiturany, karbamazepina, okskarbazepina, fenytoina, nafcylina, sulfadymidyna podawana dożylnie, ryfampicyna, oktreotyd, probukol, orlistat, ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), tyklopidyna, sulfipirazon, terbinafina, bozentan, antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna, azytromycyna i klaritromycyna), ketokonazol, flukonazol, itraconazol, worikonazol, diltiazem, nikardypina, werapamil, metoklopramid, doustne środki antykoncepcyjne, danazol, metyloprednizolon (duże dawki), allopurinol, amiodaron, kwas chołowy i jego pochodne, leki z grupy inhibitorów proteazy, imatynib, kolchicyna

Cyklosporyna może zmniejszać klirens digoksyny, kolchicyny, prednizolonu i inhibitorów reduktazy HMG-CoA (statyn), a co za tym idzie zwiększać stężenie tych substancji w organizmie. Lekarz może zdecydować o zmianie dawki tych leków.

Podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny z lowastatyną, symwastatyną, atorwastatyną, prawastatyną i rzadko, fluwastatyną donoszono o przypadkach toksycznego działania cyklosporyny na mięśnie, takich jak bóle i osłabienie mięśni, zapalenie mięśni oraz rozpad mięśni prądkowanych.

Należy zachować ostrożność w czasie równoczesnego stosowania cyklosporyny z innymi lekami mogącymi uszkadzać nerki, takimi jak: antybiotyki z grupy aminoglikozydów (w tym gentamycyna i tobramycyna), amfoterycyna B, cyprofloksacyna, wankomycyna, trimetoprim (+sulfametoksazol), niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym diklofenak, naproksen, sulindak), melfalan, antagoniści receptora histaminowego H₂ (cymetydyna, ranitydyna), metotreksat.

Należy unikać jednoczesnego stosowania takrolimusa z uwagi na zwiększenie ryzyka toksycznego działania na nerki.

Zaleca się ostrożność przy jednoczesnym podawaniu cyklosporyny razem z lerkaniidypiną.

Jednoczesne podawanie cyklosporyny powoduje istotne zwiększenie stężenia ewerolimusu i syrolimusu we krwi

Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu leków oszczędzających potas (np. leki moczopędne, leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, leki z grupy antagonistów angiotensyny II) lub leków zawierających potas, ponieważ może to prowadzić do znaczącego zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi. Należy poinformować lekarza o przyjmowanych lekach przeciwko nadciśnieniu.

Stosowanie leku Sandimmun Neoral z jedzeniem i pićm

Podawany jednocześnie z cyklosporyną sok grejfrutowy zwiększa jej stężenie we krwi.

Stosowanie leku Sandimmun Neoral u pacjentów w podeszłym wieku

Doświadczenie ze stosowaniem cyklosporyny u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone, jednakże nie zgłaszano żadnych szczególnych problemów, gdy stosowano cyklosporynę w zalecanych dawkach.

Stosowanie leku Sandimmun Neoral u dzieci

Doświadczenie ze stosowaniem cyklosporyny u dzieci jest ograniczone, jednakże dzieci w wieku powyżej 1 roku 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.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Należy poinformować lekarza o zaistniałej ciąży lub jej podejrzeniu. Lek Sandimmun Neoral powinien być stosowany w czasie ciąży tylko wtedy, gdy możliwa korzyść dla matki przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.

Należy poinformować lekarza o karmieniu piersią. Cyklosporyna, substancja czynna leku Sandimmun Neoral może przenikać do mleka matki i wywierać wpływ na dziecko. Nie należy karmić piersią w czasie leczenia lekiem Sandimmun Neoral.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

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

3. JAK STOSOWAĆ LEK SANDIMMUN NEORAL

W każdym przypadku o dawkowaniu decyduje lekarz.

Dawkowanie leku Sandimmun Neoral jest ustalane indywidualnie dla każdego pacjenta i zależy od masy ciała i reakcji na lek. Lekarz określi odpowiednią dawkę leku Sandimmun Neoral, od której należy rozpocząć leczenie. Dawka ta może być co pewien czas zmieniana. Należy kontrolować regularnie masę ciała pacjenta ze względu na to, że dawkowanie leku Sandimmun Neoral zmienia się w zależności od zmniejszenia lub zwiększenia masy ciała.

- W przypadku pacjentów po przeszczepie, stosowanie leku Sandimmun Neoral jest konieczne dopóki funkcjonuje przeszczepiony narząd.
- Lek należy przyjmować ściśle według zaleceń lekarza. Pacjenci po przeszczepie powinni przyjmować lek o tej samej porze każdego dnia.
- Nigdy nie należy samowolnie zmieniać dawkowania.

- Nie należy przerywać stosowania leku bez wiedzy lekarza.

Kapsułki leku Sandimmun Neoral należy połykać w całości, nie rozgryzając. Po otwarciu opakowania blistrowego odczuwa się charakterystyczny zapach leku Sandimmun Neoral. Jest to prawidłowe i nie oznacza, że kapsułki nie nadają się do użycia. Nie należy stosować leku, jeżeli folia aluminiowa na blistrze zawierającym kapsułki jest uszkodzona lub została usunięta.

Zażycie większej niż zalecana dawki leku Sandimmun Neoral

Jeśli przypadkowo została przyjęta o wiele większa ilość leku Sandimmun Neoral niż zalecona przez lekarza, należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego lub zgłosić się do izby przyjęć najbliższego szpitala

Pominięcie zastosowania leku Sandimmun Neoral

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, lek Sandimmun Neoral może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast poinformować lekarza o jakichkolwiek nieoczekiwanych objawach w czasie stosowania leku Sandimmun Neoral. Dotyczy to również objawów, które nie wydają się być związane ze stosowaniem tego leku.

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych (*prawdopodobnie wystąpią częściej niż u 10 pacjentów na 100*), jakie mogą pojawić się w czasie leczenia lekiem Sandimmun Neoral, należą: zaburzenie czynności nerek (należy poinformować lekarza prowadzącego, jeżeli zauważy się zmiany w objętości moczu, wystąpi ból w czasie jego oddawania, zaobserwuje się obecność krwi lub zmieniony zapach moczu albo potrzeba jego oddawania będzie częstsza niż zwykle), nadciśnienie tętnicze, drżenie, bóle głowy i hiperlipidemia.

Do często występujących działań niepożądanych (*prawdopodobnie wystąpią u 1 do 10 pacjentów na 100*) należą: parestezje, zaburzenia czynności wątroby, zaburzenia żołądka i jelit (utrata apetytu, nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka), przerost dziąseł, zaburzenia czynności wątroby, zwiększenie stężenia potasu i kwasu moczowego we krwi, zmniejszenie stężenia magnezu we krwi, kurcze mięśni, mialgia, nadmierne owłosienie i zmęczenie.

Niezbyt często (*u 1 do 10 pacjentów na 1000*) obserwowano: objawy encefalopatii (drgawki, splątanie, dezorientacja, zmniejszona reaktywność, pobudzenie, bezsenność, zaburzenia widzenia, ślepotą korową, śpiączka, niedowład, ataksja mózdkowa), niedokrwistość, małopłytkowość, wysypka, obrzęki, zwiększenie masy ciała

Rzadko (*u 1 do 10 pacjentów na 10 000*) opisywano: polineuropatię obwodową, zapalenie trzustki, hiperglikemię, osłabienie mięśni, miopatię, zaburzenia miesiączkowania, ginekomastię.

Bardzo rzadko (*rzadziej niż u 1 pacjenta na 10 000*) obserwowano: obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, mikroangiopatyczną niedokrwistość hemolityczną i zespół hemolityczno-mocznicy.

Przypadki rozwoju nowotworów złośliwych nie były częstsze niż u osób stosujących konwencjonalną terapię immunosupresyjną.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK SANDIMMUN NEORAL

- Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
- Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
- Nie używać opakowań, które są zniszczone lub mają ślady otwierania.
- Nie należy stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Sandimmun Neoral

- Substancją czynną leku jest cyklosporyna.

Inne składniki leku to dl-alfa-tokoferol, etanol absolutny, glikol propylenowy, mono-, dwu- i trójglicerydy z oleju kukurydzianego, polioksyetylowany olej rycynowy. Otoczka kapsułki: tytanu dwutlenek, glicerol 85%, glikol polietylenowy, żelatyna, tlenek żelaza czarny (kapsułki 25 mg i 100 mg), rozpuszczalniki.

Jak wygląda lek Sandimmun Neoral i co zawiera opakowanie

Lek Sandimmun Neoral, kapsułki elastyczne 10 mg, jest dostępny w blistrach wykonanych z folii aluminiowej po 10 kapsułek każdy, w tekturowym pudełku. Jedno opakowanie zawiera 60 kapsułek.

Lek Sandimmun Neoral, kapsułki elastyczne 25 mg, 50 mg i 100 mg, jest dostępny w blistrach wykonanych z folii aluminiowej po 5 kapsułek każdy, w tekturowym pudełku. Jedno opakowanie zawiera 50 kapsułek.

Lek Sandimmun Neoral jest dostępny także w postaci roztworu doustnego.

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D – 90429 Nürnberg
Niemcy

Wytwórca

Novartis Pharma Produktions GmbH
Öflinger Straße 44
79664 Wehr
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji, należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

Al. W. Witosa 31
00-710 Warszawa
tel.: + 48 22 55 08 888

Data zatwierdzenia ulotki

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Młodowa 15

2008-06-04

Oznakowanie opakowania zewnętrznego

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM

2008-05-05

 NOVARTIS

Sandimmun Neoral
Ciclosporinum

50 mg, kapsułki elastyczne

50 kapsułek elastycznych

1 kapsułka elastyczna zawiera 50 mg cyklosporyny oraz substancje pomocnicze.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Lek wydawany na receptę.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Pozwolenie nr R/3367

Kod:

5	9	0	9	9	9	0	3	3	6	7	1	P
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D - 90429 Nürnberg
Niemcy

Wytwórca

Novartis Pharma Produktions GmbH
Öflinger Straße 44
79664 Wehr
Niemcy

Nr serii (Lot)

Termin ważności (EXP)

Informacja podana Brajlem: Sandimmun Neoral 50 mg

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Oznakowanie opakowania bezpośredniego

 NOVARTIS

Sandimmun Neoral
Ciclosporinum

50 mg

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM


2008 -05- 0 5

Lot
EXP

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Młocowa 15

Oznakowanie opakowania zewnętrznego

 NOVARTIS

Sandimmun Neoral
Ciclosporinum

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM
Wiat
2008-05-05

25 mg, kapsułki elastyczne

50 kapsułek elastycznych

1 kapsułka elastyczna zawiera 25 mg cyklosporyny oraz substancje pomocnicze

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Lek wydawany na receptę.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Pozwolenie nr R/3366

Kod:

5	9	0	9	9	9	0	3	3	6	6	1	P
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D - 90429 Nürnberg
Niemcy

Wytwórca

Novartis Pharma Produktions GmbH
Öflinger Straße 44
79664 Wehr
Niemcy

Nr serii (Lot)

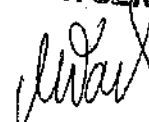
Termin ważności (EXP)

Informacja podana Brajlem: Sandimmun Neoral 25 mg

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farnacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 16

Oznakowanie opakowania bezpośredniego

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM



2008 -05- 0 5

 NOVARTIS

Sandimmun Neoral
Ciclosporinum

25 mg

Lot
EXP

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Młodowa 15

Oznakowanie opakowania zewnętrznego

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM

Waw
2008-05-05

 NOVARTIS

Sandimmun Neoral

Ciclosporinum

10 mg. kapsułki elastyczne

60 kapsułek elastycznych

1 kapsułka elastyczna zawiera 10 mg cyklosporyny oraz substancje pomocnicze.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Lek wydawany na receptę.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Pozwolenie nr 4061

Kod:

5	9	0	9	9	9	0	4	0	6	1	1	P
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

D - 90429 Nürnberg

Niemcy

Wytwórca

Novartis Pharma Produktions GmbH

Öflinger Straße 44

79664 Wehr

Niemcy

Nr serii (Lot)

Termin ważności (EXP)

Informacja podana Brajlem: Sandimmun Neoral 10 mg

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15


Oznakowanie opakowania bezpośredniego

 NOVARTIS

Sandimmun Neoral
Ciclosporinum

10 mg

SPRAWDZONO
POD WZGLEDZEM
MERYTORYCZNYM


2008-05-05

Lot
EXP

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miłocińska 16

Oznakowanie opakowania zewnętrznego

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM

liwak
2008-05-05

 NOVARTIS

Sandimmun Neoral
Ciclosporinum

100 mg, kapsułki elastyczne

50 kapsułek elastycznych

1 kapsułka zawiera 100 mg cyklosporyny oraz substancje pomocnicze.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Lek wydawany na receptę.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Pozwolenie nr R/3368

Kod:

5	9	0	9	9	9	0	3	3	6	8	1	P
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D – 90429 Nürnberg
Niemcy

Wytwórca

Novartis Pharma Produktions GmbH
Öflinger Straße 44
79664 Wehr
Niemcy

Nr serii (Lot)

Termin ważności (EXP)

Informacja podana Brajlem: Sandimmun Neoral 100 mg

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Oznakowanie opakowania bezpośredniego

SPRAWDZON
POD WZGLEDEM
MERYTORYCZNYM

[Signature]
2008-05-05

 NOVARTIS

Sandimmun Neoral
Ciclosporinum

100 mg

Lot
EXP

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15