

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Σημείωση:

Αυτή η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης είναι η έκδοση που ισχύει κατά την χρονική περίοδο της Απόφασης της Επιτροπής.

Μετά την Απόφαση της Επιτροπής οι Εθνικές Αρμόδιες Αρχές θα ενημερώσουν τις πληροφορίες για το προϊόν, όπως απαιτείται.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sandimmun και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. Παράρτημα I) 25 mg μαλακά καψάκια
Sandimmun και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. Παράρτημα I) 50 mg μαλακά καψάκια
Sandimmun και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. Παράρτημα I) 100 mg μαλακά καψάκια
[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο περιέχει 25 mg κυκλοσπορίνης.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Αιθανόλη: 25 mg/καψάκιο. Τα μαλακά καψάκια Sandimmun περιέχουν 12,8% v/v αιθανόλη (10,2% m/v).

Κάθε καψάκιο περιέχει 50 mg κυκλοσπορίνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Αιθανόλη: 50 mg/καψάκιο. Τα μαλακά καψάκια Sandimmun περιέχουν 12,8% v/v αιθανόλη (10,2% m/v).

Κάθε καψάκιο περιέχει 100 mg κυκλοσπορίνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Αιθανόλη: 100 mg/καψάκιο. Τα μαλακά καψάκια Sandimmun περιέχουν 12,8% v/v αιθανόλη (10,2% m/v).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκια, μαλακά

Ροζ, ωοειδή καψάκια μαλακής ζελατίνης

Κίτρινα, μακρόστενα καψάκια μαλακής ζελατίνης

Ρόδινα, μακρόστενα καψάκια μαλακής ζελατίνης

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενδείξεις μεταμόσχευσης

Μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων

- Πρόληψη της απόρριψης του μοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων.

Θεραπεία της κυτταρικής απόρριψης μοσχεύματος σε ασθενείς οι οποίοι προηγουμένως ελάμβαναν άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες.

Μεταμόσχευση μυελού των οστών

Πρόληψη της απόρριψης του μοσχεύματος μετά από αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών και βλαστικών κυττάρων.

Πρόληψη ή θεραπεία της νόσου του μοσχεύματος κατά του ξενιστή (GVHD).

Ενδείξεις εκτός μεταμόσχευσης

Ενδογενής ραγοειδίτιδα

Θεραπεία της απειλητικής για την όραση, ενδιάμεσης ή οπίσθιας ραγοειδίτιδας μη λοιμώδους αιτιολογίας σε ασθενείς στους οποίους η συμβατική θεραπεία απέτυχε ή προκάλεσε μη αποδεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Θεραπεία της ραγοειδίτιδας Behçet με επαναλαμβανόμενες φλεγμονώδεις προσβολές του αμφιβληστροειδούς σε ασθενείς χωρίς νευρολογικές εκδηλώσεις.

Νεφρωσικό σύνδρομο

Νεφρωσικό σύνδρομο εξαρτώμενο από στεροειδή και νεφρωσικό σύνδρομο ανθεκτικό στα στεροειδή, οφειλόμενο σε πρωτογενείς παθήσεις του σπειράματος όπως η νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων, η εστιακή και τμηματική σπειραματοσκλήρυνση, ή η μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα.

Το Sandimmun μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να επάγει και να διατηρήσει την ύφεση. Μπορεί ακόμη να χρησιμοποιηθεί ώστε να διατηρήσει την προκαλούμενη από στεροειδή ύφεση, επιτρέποντας την διακοπή των στεροειδών.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Θεραπεία της σοβαρής, ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Ψωρίαση

Θεραπεία της σοβαρής ψωρίασης σε ασθενείς στους οποίους η συμβατική θεραπεία δεν είναι κατάλληλη ή αποτελεσματική.

Ατοπική δερματίτιδα

Το Sandimmun ενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ατοπική δερματίτιδα όταν απαιτείται συστηματική αγωγή.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Τα δοσολογικά όρια για την από του στόματος χορήγηση έχουν σκοπό να χρησιμεύσουν μόνο ως κατευθυντήριες οδηγίες.

Οι ημερήσιες δόσεις Sandimmun πρέπει να χορηγούνται σε δύο διηρημένες δόσεις, ισομερώς κατανεμημένες στη διάρκεια της ημέρας. Συνιστάται το Sandimmun να χορηγείται σε σταθερό πρόγραμμα αναφορικά με την ώρα της λήψης και σε σχέση με τα γεύματα.

Το Sandimmun πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ιατρό με εμπειρία στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία και/ή την μεταμόσχευση οργάνων ή σε στενή συνεργασία μαζί του.

Μεταμόσχευση

Μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων

Η αγωγή με Sandimmun πρέπει να αρχίζει εντός 12 ωρών πριν τη χειρουργική επέμβαση, σε δοσολογία 10 έως 15 mg/kg χορηγούμενη σε 2 διηρημένες δόσεις. Η δοσολογία αυτή θα πρέπει να διατηρείται ως ημερήσια δόση επί 1 έως 2 εβδομάδες μετεγχειρητικώς και εν συνεχεία να μειώνεται βαθμιαία σύμφωνα με τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα, με βάση τα τοπικά ανοσοκατασταλτικά πρωτόκολλα, έως ότου επιτευχθεί μια συνιστώμενη δόση συντήρησης περίπου 2 έως 6 mg/kg χορηγούμενη σε 2 διηρημένες δόσεις.

Όταν το Sandimmun συγχρηγείται με άλλα ανοσοκατασταλτικά (π.χ. με κορτικοστεροειδή ή ως μέρος τριπλού ή τετραπλού φαρμακευτικού σχήματος), μπορεί να χορηγείται σε χαμηλότερη δοσολογία (π.χ. 3 έως 6 mg/kg χορηγούμενα σε 2 διηρημένες δόσεις για την αρχική αγωγή).

Μεταμόσχευση μυελού των οστών

Η αρχική δόση πρέπει να χορηγείται μια μέρα πριν από τη μεταμόσχευση. Στις περισσότερες περιπτώσεις, για τον σκοπό αυτό προτιμάται το Sandimmun, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Η συνιστώμενη ενδοφλέβια δόση είναι 3 έως 5 mg/kg/ημέρα. Η έγχυση συνεχίζεται σε αυτό το δοσολογικό επίπεδο κατά την άμεση μετα-μεταμοσχευτική περίοδο, για χρονικό διάστημα έως 2 εβδομάδες, πριν τη μετάβαση σε θεραπεία συντήρησης από του στόματος με Sandimmun σε δοσολογία περίπου 12,5 mg/Kg την ημέρα διηρημένη σε 2 δόσεις.

Η θεραπεία συντήρησης πρέπει να συνεχίζεται επί τουλάχιστον 3 μήνες (και κατά προτίμηση επί 6 μήνες) πριν μειωθεί σταδιακά η δόση μέχρι μηδενισμού έως 1 χρόνο μετά τη μεταμόσχευση.

Αν το Sandimmun χρησιμοποιείται ως θεραπεία έναρξης, η συνιστώμενη δοσολογία είναι 12,5 έως 15 mg/kg διηρημένη σε 2 δόσεις, αρχίζοντας την προηγούμενη ημέρα της μεταμόσχευσης.

Μπορεί να απαιτηθούν μεγαλύτερες δόσεις Sandimmun ή η χρήση Sandimmun σε ενδοφλέβια έγχυση, σε περίπτωση γαστρεντερικών διαταραχών οι οποίες πιθανόν να μειώσουν την απορρόφηση.

Σε ορισμένους ασθενείς, εμφανίζεται GVHD μετά από τη διακοπή της θεραπείας με κυκλοσπορίνη, αλλά συνήθως ανταποκρίνεται θετικά στην επανέναρξη της θεραπείας. Σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να χορηγείται μια αρχική δόση εφόδου από του στόματος 10 έως 12,5 mg/kg, ακολουθούμενη από ημερήσια χορήγηση από του στόματος της δόσης συντήρησης που είχε προηγουμένως κριθεί ικανοποιητική. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται χαμηλές δόσεις Sandimmun για τη θεραπεία της ήπιας, χρόνιας GVHD.

Ενδείξεις εκτός μεταμόσχευσης

Όταν το Sandimmun χρησιμοποιείται σε κάποια από τις κύριες ενδείξεις εκτός μεταμόσχευσης, πρέπει να τηρούνται οι ακόλουθοι γενικοί κανόνες:

Πριν από την έναρξη της θεραπείας πρέπει να αξιολογείται με αξιοπιστία η αρχική νεφρική λειτουργία με τουλάχιστον δύο μετρήσεις. Ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR), βάσει του τύπου MDRD, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας σε ενήλικες και ένας κατάλληλος τύπος θα πρέπει να εφαρμόζεται για τον υπολογισμό του eGFR σε παιδιατρικούς ασθενείς. Δεδομένου ότι το Sandimmun μπορεί να προκαλέσει νεφρική δυσλειτουργία, απαιτείται συχνή αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας. Σε περίπτωση που ο eGFR ελαττωθεί περισσότερο από 25% κάτω από την αρχική του τιμή σε περισσότερες από μία μετρήσεις, η δοσολογία του Sandimmun θα πρέπει να μειωθεί κατά 25 έως 50%. Εάν η ελάττωση του eGFR από την αρχική του τιμή υπερβαίνει το 35% πρέπει να εξετάζεται περαιτέρω μείωση της δόσης του Sandimmun. Αυτές οι συστάσεις εφαρμόζονται ακόμη και όταν οι τιμές του ασθενούς εξακολουθούν να βρίσκονται εντός των φυσιολογικών ορίων του εργαστηρίου. Εάν η μείωση της δοσολογίας δεν οδηγήσει σε βελτίωση του eGFR εντός ενός μηνός, η θεραπεία με Sandimmun πρέπει να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.4).

Απαιτείται τακτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης.

Μέτρηση χολερυθρίνης και των παραμέτρων αξιολόγησης της ηπατικής λειτουργίας απαιτείται πριν από την έναρξη της θεραπείας και συνιστάται στενή παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Προτείνεται προσδιορισμός των λιπιδίων ορού, του καλίου, μαγνήσιου και ουρικού οξέος πριν από την έναρξη της θεραπείας και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Περιστασιακή παρακολούθηση των επιπέδων κυκλοσπορίνης στο αίμα μπορεί να είναι σημαντική σε ενδείξεις εκτός μεταμόσχευσης, π.χ. όταν το Sandimmun συγχρησιμοποιείται με δραστικές ουσίες που μπορεί να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική της κυκλοσπορίνης ή σε περίπτωση ασυνήθους κλινικής ανταπόκρισης (π.χ. έλλειψη αποτελεσματικότητας ή αυξημένη δυσανεξία στο φάρμακο όπως νεφρική δυσλειτουργία).

Η συνήθης οδός χορήγησης είναι από του στόματος. Σε περίπτωση που χρησιμοποιηθεί το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στη χορήγηση της επαρκούς ενδοφλέβιας δόσης που αντιστοιχεί στην από του στόματος δόση. Συνιστάται να ζητηθεί η συμβουλή ιατρού με εμπειρία στη χρήση της κυκλοσπορίνης.

Εκτός των ασθενών με απειλητική για την όραση ενδογενή ραγοειδίτιδα και των παιδιών με νεφρωσικό σύνδρομο, η συνολική ημερήσια δόση δεν πρέπει ποτέ να υπερβαίνει τα 5 mg/kg.

Για θεραπεία συντήρησης πρέπει να προσδιορίζεται εξατομικευμένα η χαμηλότερη αποτελεσματική και καλά ανεκτή δόση.

Σε ασθενείς στους οποίους δεν επιτυγχάνεται επαρκής ανταπόκριση μέσα σε δεδομένο χρονικό διάστημα ή η αποτελεσματική δόση δεν είναι συμβατή με τις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες για την ασφάλεια (για ειδικές πληροφορίες βλέπε παρακάτω), η θεραπεία με Sandimmun πρέπει να διακόπτεται.

Ενδογενής ραγοειδίτιδα

Για την επίτευξη ύφεσης, συνιστώνται αρχικά 5 mg/kg/ημέρα από του στόματος σε 2 διηρημένες δόσεις έως ότου επιτευχθεί ύφεση της ενεργού φλεγμονής του ραγοειδούς και βελτίωση της οπτικής οξύτητας. Σε ανθεκτικές περιπτώσεις, η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί έως 7 mg/kg/ημέρα για περιορισμένο χρονικό διάστημα.

Για να επιτευχθεί αρχική ύφεση ή για να εξουδετερωθούν οι υποτροπές της οφθαλμικής φλεγμονής μπορεί να προστεθεί αγωγή με συστηματικά κορτικοστεροειδή, πρεδνιζόνη σε ημερήσιες δόσεις 0,2 έως 0,6 mg/kg ή κάποιο ισοδύναμο, εφ' όσον το Sandimmun από μόνο του δεν ελέγχει επαρκώς την κατάσταση. Μετά από 3 μήνες, η δοσολογία των κορτικοστεροειδών μπορεί σταδιακά να μειωθεί στην ελάχιστη αποτελεσματική δόση.

Για τη θεραπεία συντήρησης, η δοσολογία πρέπει να μειώνεται σταδιακά στο χαμηλότερο αποτελεσματικό επίπεδο. Στις περιόδους της ύφεσης, η δοσολογία δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 5 mg/kg/ημέρα.

Τα λοιμώδη αίτια της ραγοειδίτιδας πρέπει να αποκλείονται προτού καταστεί δυνατή η χρήση ανοσοκατασταλτικών.

Νεφρωσικό σύνδρομο

Για την επίτευξη ύφεσης, η συνιστώμενη ημερήσια δοσολογία χορηγείται σε 2 διηρημένες δόσεις από του στόματος.

Αν η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική (εκτός από την πρωτεϊνουρία), η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι η εξής:

ενήλικες: 5 mg/kg

παιδιά: 6 mg/kg

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, η αρχική δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2,5 mg/kg/ημέρα.

Ο συνδυασμός Sandimmun με χαμηλές δόσεις από του στόματος κορτικοστεροειδών συνιστάται εάν δεν είναι ικανοποιητικό το αποτέλεσμα με μόνο το Sandimmun, ιδιαίτερα σε ανθεκτικούς στα στεροειδή ασθενείς.

Ο χρόνος έως την επίτευξη βελτίωσης ποικίλλει από 3 έως 6 μήνες ανάλογα με το είδος της σπειραματοπάθειας. Εάν δεν παρατηρηθεί βελτίωση μετά από αυτό το διάστημα, η θεραπεία με Sandimmun πρέπει να διακόπτεται.

Η δοσολογία πρέπει να εξατομικεύεται σύμφωνα με την αποτελεσματικότητα (πρωτεϊνουρία) και την ασφάλεια, αλλά δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 5 mg/kg/ημέρα στους ενήλικες και τα 6 mg/kg/ημέρα στα παιδιά.

Για τη θεραπεία συντήρησης, η δοσολογία πρέπει να μειώνεται σταδιακά στο χαμηλότερο αποτελεσματικό επίπεδο.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Για τις πρώτες 6 εβδομάδες της θεραπείας η συνιστώμενη δοσολογία είναι 3 mg/kg/ημέρα από του στόματος χορηγούμενη σε 2 διηρημένες δόσεις. Αν το αποτέλεσμα δεν είναι επαρκές, η ημερήσια δόση μπορεί να αυξηθεί σταδιακά στο βαθμό που γίνεται ανεκτή, αλλά δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 5 mg/kg. Για την επίτευξη πλήρους αποτελεσματικότητας, μπορεί να απαιτηθούν έως 12 εβδομάδες θεραπείας με Sandimmun.

Για τη θεραπεία συντήρησης, η δοσολογία πρέπει να τιτλοποιείται εξατομικευμένα στο χαμηλότερο αποτελεσματικό επίπεδο ανάλογα με την ανεκτικότητα.

Το Sandimmun μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με χαμηλές δόσεις κορτικοστεροειδών και/ή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) (βλ. παράγραφο 4.4). Το Sandimmun μπορεί επίσης να συνδυασθεί με χαμηλές εβδομαδιαίες δόσεις μεθοτρεξάτης σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη

μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη, χρησιμοποιώντας αρχικά 2,5 mg/kg Sandimmun σε 2 διηρημένες ημερήσιες δόσεις, με δυνατότητα να αυξηθεί η δοσολογία στο βαθμό που γίνεται ανεκτή.

Ψωρίαση

Η θεραπεία με Sandimmun πρέπει να ξεκινάει από ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία της ψωρίασης. Λόγω της ποικιλομορφίας αυτής της νόσου, η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται. Για την επίτευξη ύφεσης, η συνιστώμενη αρχική δοσολογία είναι 2,5 mg/kg/ημέρα από του στόματος, χορηγούμενη σε 2 διηρημένες δόσεις. Εάν δεν υπάρξει βελτίωση μετά από 1 μήνα, η ημερήσια δοσολογία μπορεί σταδιακά να αυξηθεί, αλλά δεν θα πρέπει να υπερβεί τα 5 mg/kg. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς στους οποίους δεν επιτυγχάνεται επαρκής υποχώρηση των ψωριασικών βλαβών εντός 6 εβδομάδων με 5 mg/kg/ημέρα, ή στους οποίους η αποτελεσματική δοσολογία δεν είναι συμβατή με τις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες για την ασφάλεια (βλ. παράγραφο 4.4).

Αρχικές δόσεις 5 mg/kg/ημέρα δικαιολογούνται σε ασθενείς των οποίων η κατάσταση απαιτεί ταχεία βελτίωση. Μόλις επιτευχθεί ικανοποιητική ανταπόκριση, το Sandimmun μπορεί να διακοπεί και η επόμενη υποτροπή να αντιμετωπισθεί με επανέναρξη του Sandimmun στην προηγούμενη αποτελεσματική δόση. Σε ορισμένους ασθενείς πιθανόν να απαιτηθεί συνεχής θεραπεία συντήρησης.

Για τη θεραπεία συντήρησης, οι δόσεις πρέπει να τιτλοποιούνται εξατομικευμένα στο χαμηλότερο αποτελεσματικό επίπεδο και δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα 5 mg/kg/ημέρα.

Ατοπική δερματίτιδα

Η θεραπεία με Sandimmun πρέπει να ξεκινάει από ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας. Λόγω της ποικιλομορφίας αυτής της νόσου, η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται. Το συνιστώμενο εύρος δοσολογίας κυμαίνεται από 2,5 έως 5 mg/kg/ημέρα χορηγούμενη σε 2 διηρημένες από του στόματος δόσεις. Εάν δοσολογία έναρξης 2,5 mg/kg/ημέρα δεν επιτύχει ικανοποιητική ανταπόκριση εντός 2 εβδομάδων, η ημερήσια δόση μπορεί να αυξηθεί ταχέως έως το ανώτατο όριο των 5 mg/kg. Σε πολύ σοβαρές περιπτώσεις, είναι πιο πιθανό να επιτευχθεί ταχύς και επαρκής έλεγχος της νόσου με δόση έναρξης 5 mg/kg/ημέρα. Από τη στιγμή που θα επιτευχθεί ικανοποιητική ανταπόκριση, η δόση πρέπει να μειώνεται σταδιακά και, εάν είναι εφικτό, το Sandimmun πρέπει να διακόπτεται. Η επόμενη υποτροπή μπορεί να αντιμετωπισθεί με ένα επιπλέον κύκλο θεραπείας με Sandimmun.

Παρόλο που μια θεραπεία διάρκειας 8 εβδομάδων μπορεί να είναι επαρκής για την υποχώρηση των βλαβών, η θεραπεία διάρκειας έως 1 έτους έχει αποδειχθεί αποτελεσματική και καλά ανεκτή, υπό την προϋπόθεση ότι τηρούνται οι κατευθυντήριες οδηγίες παρακολούθησης.

.

Αλλαγή μεταξύ από του στόματος σκευασμάτων κυκλοσπορίνης

Η αλλαγή από ένα από του στόματος σκεύασμα κυκλοσπορίνης σε ένα άλλο, πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ιατρού, στην οποία συμπεριλαμβάνεται και η παρακολούθηση των επιπέδων κυκλοσπορίνης στο αίμα στους μεταμοσχευμένους ασθενείς.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Όλες οι ενδείξεις

Η κυκλοσπορίνη υφίσταται ελάχιστη νεφρική απέκκριση και η φαρμακοκινητική της δεν επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από τη νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Ωστόσο, λόγω της νεφροτοξικότητάς της (βλ. παράγραφο 4.8), συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Ενδείξεις εκτός μεταμόσχευσης

Εξαιρουμένων των ασθενών που θεραπεύονται για νεφρωσικό σύνδρομο, ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν πρέπει να λαμβάνουν κυκλοσπορίνη (βλ. υποπαράγραφο για τις πρόσθετες προφυλάξεις για τις ενδείξεις εκτός μεταμόσχευσης στην παράγραφο 4.4). Σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο με νεφρική δυσλειτουργία, η αρχική δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2,5 mg/kg/ημέρα.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η κυκλοσπορίνη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ. Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση της έκθεσης στην κυκλοσπορίνη κατά 2 έως 3 φορές περίπου. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δόσης, ώστε να διατηρηθούν τα επίπεδα στο αίμα εντός του συνιστώμενου εύρους (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2) και συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων κυκλοσπορίνης στο αίμα έως την επίτευξη σταθερών επιπέδων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι κλινικές μελέτες έχουν συμπεριλάβει παιδιά ηλικίας από 1 έτους. Σε αρκετές μελέτες, οι παιδιατρικοί ασθενείς χρειάστηκαν και ανέχθηκαν υψηλότερες δόσεις κυκλοσπορίνης ανά kg σωματικού βάρους από εκείνες που χορηγούνται σε ενήλικες.

Η χρήση του Sandimmun σε παιδιά για ενδείξεις εκτός μεταμόσχευσης, εκτός του νεφρωσικού συνδρόμου, δεν μπορεί να προταθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Η εμπειρία με το Sandimmun σε ηλικιωμένους είναι περιορισμένη.

Σε κλινικές μελέτες με κυκλοσπορίνη σε ρευματοειδή αρθρίτιδα, ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν συστολική υπέρταση κατά τη διάρκεια της θεραπείας και να εμφανίσουν αυξήσεις της κρεατινίνης ορού $\geq 50\%$ πάνω από την αρχική τιμή μετά από 3 έως 4 μήνες θεραπείας.

Η επιλογή της δόσης σε έναν ηλικιωμένο ασθενή πρέπει να γίνεται με προσοχή, συνήθως ξεκινώντας με τη χαμηλότερη δόση του δοσολογικού εύρους, λόγω της μεγαλύτερης συχνότητας μειωμένης ηπατικής, νεφρικής ή καρδιακής λειτουργίας και των συνυπάρχουσων νόσων ή των συγχορηγούμενων φαρμάκων και της αυξημένης ευπάθειας σε λοιμώξεις.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση

Τα καψάκια Sandimmun πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συγχορήγηση με προϊόντα που περιέχουν υπερικό το διάτρητο (St. John's wort) (βλ. παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση με φάρμακα που είναι υποστρώματα της γλυκοπρωτεΐνης-P, αντλίας εκροής πολλών φαρμάκων ή των πρωτεϊνών μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP), και τα οποία σε υψηλές συγκεντρώσεις πλάσματος σχετίζονται με σοβαρές και/ή απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες, π.χ. βοσεντάνη, ετεξιλική δαβιγατράνη και αλισκιρένη (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιατρική επίβλεψη

Το Sandimmun πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ιατρούς με εμπειρία στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία οι οποίοι μπορούν να εξασφαλίσουν κατάλληλη παρακολούθηση, η οποία περιλαμβάνει τακτική πλήρη κλινική εξέταση, μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης και έλεγχο των εργαστηριακών παραμέτρων ασφαλείας. Οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να παρακολουθούνται σε εγκαταστάσεις με κατάλληλο εργαστηριακό και υποστηρικτικό ιατρικό εξοπλισμό. Ο ιατρός που αναλαμβάνει τη θεραπεία συντήρησης πρέπει να ενημερώνεται πλήρως για την παρακολούθηση του ασθενούς.

Λεμφώματα και άλλες κακοήθειες

Όπως συμβαίνει και με άλλα ανοσοκατασταλτικά, η κυκλοσπορίνη αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης λεμφωμάτων και άλλων κακοηθειών, ιδιαίτερα εκείνων του δέρματος. Ο αυξημένος κίνδυνος φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με τον βαθμό και τη διάρκεια της ανοσοκαταστολής παρά με τη χρήση συγκεκριμένων παραγόντων.

Συνεπώς, το θεραπευτικό σχήμα που περιλαμβάνει πολλά ανοσοκατασταλτικά (συμπεριλαμβανομένης και της κυκλοσπορίνης) πρέπει να χορηγείται με προσοχή δεδομένου ότι μπορεί να οδηγήσει σε λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές και όγκους συμπαγών οργάνων, κάποιους με μοιραία κατάληξη.

Ενόψει του πιθανού κινδύνου κακοήθειας του δέρματος, οι ασθενείς που λαμβάνουν Sandimmun, ιδίως εκείνοι που θεραπεύονται για ψωρίαση ή ατοπική δερματίτιδα, πρέπει να λαμβάνουν προειδοποίηση να αποφεύγουν την υπερβολική και χωρίς προστασία έκθεση στον ήλιο και να μην υποβάλλονται ταυτοχρόνως σε θεραπεία με υπεριώδη ακτινοβολία Β ή σε φωτοχημειοθεραπεία με PUVA.

Λοιμώξεις

Όπως συμβαίνει και με άλλα ανοσοκατασταλτικά, η κυκλοσπορίνη προδιαθέτει τους ασθενείς για ανάπτυξη ποικίλων βακτηριακών, μυκητιασικών, παρασιτικών και ιογενών λοιμώξεων, συχνά από ευκαιριακά παθογόνα. Σε ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη έχει παρατηρηθεί ενεργοποίηση λανθανουσών λοιμώξεων από polyomavirus που μπορεί να οδηγήσει σε σχετιζόμενη με polyomavirus νεφροπάθεια (PVAN), ιδιαίτερα σε νεφροπάθεια λόγω του ιού BK (BKVN), ή σε σχετιζόμενη με τον ιό JC προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). Αυτές οι καταστάσεις σχετίζονται συχνά με υψηλό ολικό ανοσοκατασταλτικό φορτίο και θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη διαφορική διάγνωση ανοσοκατεσταλμένων ασθενών με επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία ή νευρολογικά συμπτώματα. Έχουν αναφερθεί σοβαρές και/ή θανατηφόρες εκβάσεις. Πρέπει να εφαρμόζονται αποτελεσματικές προληπτικές και θεραπευτικές στρατηγικές, ιδιαίτερα σε ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλή μακροχρόνια ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

Νεφροτοξικότητα

Μια συχνή και δυναμικά σοβαρή επιπλοκή, η αύξηση της κρεατινίνης και της ουρίας ορού, μπορεί να παρουσιαστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Sandimmun. Αυτές οι λειτουργικές μεταβολές είναι δόσοεξαρτώμενες και αρχικά αναστρέψιμες και συνήθως ανταποκρίνονται στη μείωση της δόσης. Κατά τη μακροχρόνια θεραπεία, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν δομικές αλλοιώσεις των νεφρών (π.χ. διάμεση ίνωση), οι οποίες σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού πρέπει να διαφοροποιηθούν από αλλοιώσεις οφειλόμενες σε χρόνια απόρριψη. Απαιτείται, συνεπώς, συχνή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες για την εκάστοτε ένδειξη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Ηπατοτοξικότητα

Το Sandimmun μπορεί επίσης να προκαλέσει δόσοεξαρτώμενες, αναστρέψιμες αυξήσεις της χολερυθρίνης του ορού και των ηπατικών ενζύμων (βλ. παράγραφο 4.8). Έχουν υπάρξει αναφορές, τόσο μεμονωμένες όσο και αυθόρμητες, ηπατοτοξικότητας και ηπατικής βλάβης, συμπεριλαμβανομένης της χολόστασης, του ίκτερου, της ηπατίτιδας και της ηπατικής ανεπάρκειας σε ασθενείς που θεραπεύονται με κυκλοσπορίνη. Οι περισσότερες αναφορές αφορούσαν ασθενείς με σημαντικές συννοσηρότητες, υποκείμενες καταστάσεις και άλλους συγχυτικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των επιπλοκών από λοιμώξεις και συγχορηγούμενων ηπατοτοξικών θεραπειών. Σε ορισμένες περιπτώσεις, κυρίως σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, έχουν αναφερθεί μοιραίες εκβάσεις (βλ. παράγραφο 4.8). Απαιτείται στενή παρακολούθηση των παραμέτρων αξιολόγησης της ηπατικής λειτουργίας και οι μη φυσιολογικές τιμές μπορεί να καταστήσουν αναγκαία τη μείωση της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Σε ηλικιωμένους ασθενείς η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται με ιδιαίτερη προσοχή.

Παρακολούθηση των επιπέδων κυκλοσπορίνης (βλ. παράγραφο 4.2)

Όταν το Sandimmun χρησιμοποιείται σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων κυκλοσπορίνης στο αίμα είναι ένα σημαντικό μέτρο ασφαλείας. Για την παρακολούθηση των επιπέδων κυκλοσπορίνης στο ολικό αίμα προτιμάται ένα ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα (μέτρηση της μητρικής ουσίας). Μπορεί ακόμη να χρησιμοποιηθεί τεχνική υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης

(HPLC), η οποία επίσης μετράει τη μητρική ένωση. Αν χρησιμοποιείται πλάσμα ή ορός, πρέπει να ακολουθείται ένα τυποποιημένο πρωτόκολλο διαχωρισμού (χρόνου και θερμοκρασίας). Για την αρχική παρακολούθηση των ασθενών με μεταμόσχευση ήπατος πρέπει να χρησιμοποιείται είτε το ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα είτε να γίνονται παράλληλες μετρήσεις και με το ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα και με το μη ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα, ώστε να διασφαλίζεται δοσολογία που παρέχει επαρκή ανοσοκαταστολή.

Σε μη-μεταμοσχευμένους ασθενείς συνιστάται περιστασιακή παρακολούθηση των επιπέδων κυκλοσπορίνης στο αίμα, π.χ. όταν το Sandimmun συγχωρηγείται με δραστικές ουσίες που μπορεί να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική της κυκλοσπορίνης ή σε περίπτωση ασυνήθους κλινικής ανταπόκρισης (π.χ. έλλειψη αποτελεσματικότητας ή αυξημένη δυσανεξία στο φάρμακο όπως νεφρική δυσλειτουργία).

Θα πρέπει να υπενθυμίσουμε ότι η συγκέντρωση της κυκλοσπορίνης στο αίμα, το πλάσμα ή τον ορό είναι μόνο ένας από τους πολλούς παράγοντες που συμβάλλουν στην κλινική κατάσταση του ασθενούς. Συνεπώς, τα αποτελέσματα πρέπει να χρησιμεύουν μόνο ως οδηγός για τη δοσολογία σε συνάρτηση με τις άλλες κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους.

Υπέρταση

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Sandimmun απαιτείται τακτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης. Εάν εμφανισθεί υπέρταση, πρέπει να δοθεί κατάλληλη αντιυπερτασική αγωγή. Πρέπει να προτιμώνται οι αντιυπερτασικοί παράγοντες που δεν επηρεάζουν την φαρμακοκινητική της κυκλοσπορίνης, π.χ. η ισραδιπίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Αύξηση λιπιδίων αίματος

Επειδή έχει αναφερθεί ότι το Sandimmun προκαλεί αναστρέψιμη ήπια αύξηση των λιπιδίων του αίματος, συνιστάται η μέτρηση των λιπιδίων πριν από την αγωγή και μετά τον πρώτο μήνα της θεραπείας. Σε περίπτωση αυξημένων λιπιδίων πρέπει να εξετάζονται οι δυνατότητες περιορισμού του διαιτητικού λίπους και, αν ενδείκνυται, ελάττωσης της δόσης.

Υπερκαλιαιμία

Η κυκλοσπορίνη αυξάνει τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας, ειδικά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Συνιστάται επίσης προσοχή όταν η κυκλοσπορίνη συγχωρηγείται με καλιοσυντηρητικά φάρμακα (π.χ. καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (AMEA), ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II) ή με καλιούχα φαρμακευτικά προϊόντα, καθώς επίσης και σε ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα πλούσια σε κάλιο. Σε αυτές τις περιπτώσεις συνιστάται έλεγχος των επιπέδων καλίου.

Υπομαγνησιαμία

Η κυκλοσπορίνη αυξάνει την κάθαρση του μαγνησίου. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε συμπτωματική υπομαγνησιαμία, ειδικά στη περιεγχειρητική περίοδο της μεταμόσχευσης. Συνεπώς, συνιστάται έλεγχος των επιπέδων μαγνησίου του ορού κατά την περιεγχειρητική περίοδο της μεταμόσχευσης, ιδίως παρουσία νευρολογικών συμπτωμάτων/σημείων. Εάν κριθεί απαραίτητο, πρέπει να χορηγείται συμπλήρωμα μαγνησίου.

Υπερουριχαιμία

Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με υπερουριχαιμία.

Εμβόλια από ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κυκλοσπορίνη, ο εμβολιασμός μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικός. Η χρήση εμβολίων από ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλληλεπιδράσεις

Απαιτείται προσοχή όταν η κυκλοσπορίνη συγχωρηγείται με φάρμακα που αυξάνουν ή μειώνουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης στο πλάσμα, μέσω αναστολής ή επαγωγής του CYP3A4 και/ή της P-γλυκοπρωτεΐνης (βλ. παράγραφο 4.5).

Η νεφροτοξικότητα πρέπει να παρακολουθείται κατά την έναρξη της συγχορήγησης της κυκλοσπορίνης με δραστικές ουσίες που αυξάνουν τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης ή με δραστικές ουσίες που εμφανίζουν συνεργική νεφροτοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.5).

Η συγχορήγηση κυκλοσπορίνης και τακρόλιμους πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Η κυκλοσπορίνη είναι αναστολέας του CYP3A4, της P-γλυκοπρωτεΐνης αντλίας εκροής πολλών φαρμάκων και των πρωτεϊνών μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) και μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα πλάσματος των συγχωρηγούμενων φαρμάκων που είναι υποστρώματα αυτού του ενζύμου και/ή μεταφορείς. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση της κυκλοσπορίνης με τέτοια φάρμακα ή θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση τους (βλ. παράγραφο 4.5). Η κυκλοσπορίνη αυξάνει την έκθεση στους αναστολείς της HMG-CoA ρεδοκτάσης (στατίνες). Σε περίπτωση συγχορήγησης με κυκλοσπορίνη, η δοσολογία των στατινών θα πρέπει να μειώνεται και η ταυτόχρονη χρήση ορισμένων στατινών θα πρέπει να αποφεύγεται σύμφωνα με τις συστάσεις στην επισήμανσή τους. Η θεραπεία με στατίνες είναι αναγκαίο να αναστέλλεται προσωρινά ή να διακόπτεται σε ασθενείς με σημεία και συμπτώματα μυοπάθειας ή σε εκείνους με προδιαθεσικούς παράγοντες για σοβαρή νεφρική βλάβη, συμπεριλαμβανομένης και της νεφρικής ανεπάρκειας από ραβδομύλυση (βλ. παράγραφο 4.5).

Μετά από ταυτόχρονη χορήγηση κυκλοσπορίνης και *λερκανιδιπίνης*, η AUC της *λερκανιδιπίνης* τριπλασιάστηκε και η AUC της κυκλοσπορίνης αυξήθηκε κατά 21%. Ως εκ τούτου, πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χορήγηση κυκλοσπορίνης και *λερκανιδιπίνης*. Η χορήγηση της κυκλοσπορίνης 3 ώρες μετά την *λερκανιδιπίνη* δεν επέφερε μεταβολή στην AUC της *λερκανιδιπίνης*, αλλά η AUC της κυκλοσπορίνης αυξήθηκε κατά 27%. Αυτός ο συνδυασμός πρέπει συνεπώς να χορηγείται με προσοχή αφήνοντας ένα μεσοδιάστημα τουλάχιστον 3 ωρών.

Ειδικά έκδοχα: Υδρογονωμένο πολυοξυλιωμένο 40 καστορέλαιο

Το Sandimmun περιέχει υδρογονωμένο πολυοξυλιωμένο 40 καστορέλαιο το οποίο μπορεί να προκαλέσει στομαχικές διαταραχές και διάρροια.

Ειδικά έκδοχα: Αιθανόλη

Το Sandimmun περιέχει περίπου 12% vol. αιθανόλη. Μία δόση 500 mg Sandimmun περιέχει 500 mg αιθανόλης, που ισοδυναμούν με σχεδόν 15 ml μπύρας ή 5 ml κρασιού. Αυτό μπορεί να είναι επιβλαβές για αλκοολικούς ασθενείς και πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε εγκύους ή θηλάζουσες γυναίκες, σε ασθενείς με ηπατική νόσο ή επιληψία ή αν ο ασθενής είναι παιδί.

Ειδικά έκδοχα: Σορβιτόλη

Εάν έχετε δυσανεξία στη φρουκτόζη, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο, διότι περιέχει σορβιτόλη.

Πρόσθετες προφυλάξεις σε μη μεταμοσχευμένους ασθενείς

Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (εκτός των ασθενών με νεφρωσικό σύνδρομο με αποδεκτό βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας), μη ελεγχόμενη υπέρταση, μη ελεγχόμενες λοιμώξεις ή κάθε μορφής κακοήθεια δεν πρέπει να λαμβάνουν κυκλοσπορίνη.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας πρέπει να αξιολογείται η νεφρική λειτουργία με δύο τουλάχιστον μετρήσεις του eGFR. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να αξιολογείται συχνά καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας προκειμένου να είναι εφικτές οι αναπροσαρμογές της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Πρόσθετες προφυλάξεις στην ενδογενή ραγοειδίτιδα

Το Sandimmun πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με νευρολογικό σύνδρομο Behçet. Η νευρολογική κατάσταση αυτών των ασθενών πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά.

Η εμπειρία από τη χρήση του Sandimmun σε παιδιά με ενδογενή ραγοειδίτιδα είναι περιορισμένη.

Πρόσθετες προφυλάξεις στο νεφρωσικό σύνδρομο

Οι ασθενείς με μη φυσιολογική αρχική νεφρική λειτουργία θα πρέπει αρχικά να υποβάλλονται σε αγωγή με 2,5 mg/kg/ημέρα και πρέπει να παρακολουθούνται πολύ προσεκτικά.

Σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να είναι δύσκολο να διαγνωσθεί η νεφρική δυσλειτουργία που οφείλεται στο Sandimmun εξαιτίας των μεταβολών στη νεφρική λειτουργία που σχετίζονται με το ίδιο το νεφρωσικό σύνδρομο. Αυτό εξηγεί γιατί, σε σπάνιες περιπτώσεις, έχουν παρατηρηθεί δομικές νεφρικές μεταβολές που σχετίζονται με το Sandimmun χωρίς αυξήσεις της κρεατινίνης ορού. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο νεφρικής βιοψίας για τους ασθενείς με στεροειδοεξαρτώμενη νεφροπάθεια ελαχίστων αλλοιώσεων, στους οποίους η θεραπεία με Sandimmun συνεχίζεται για περισσότερο από 1 έτος.

Σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο υπό θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά (συμπεριλαμβανομένης και της κυκλοσπορίνης) έχουν ενίοτε αναφερθεί περιστατικά κακοηθειών (συμπεριλαμβανομένου και λεμφώματος Hodgkin).

Πρόσθετες προφυλάξεις στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Μετά από 6 μήνες θεραπείας, η νεφρική λειτουργία πρέπει να αξιολογείται κάθε 4 έως 8 εβδομάδες ανάλογα με τη σταθερότητα της νόσου, τα συγχωρηγούμενα φάρμακα και τις συνυπάρχουσες παθήσεις. Συχνότεροι έλεγχοι είναι απαραίτητοι όταν αυξάνεται η δόση του Sandimmun, ή όταν αρχίζει παράλληλη θεραπεία με ΜΣΑΦ ή αυξάνεται η δόση τους.

Διακοπή της θεραπείας με Sandimmun συνιστάται επίσης εάν η υπέρταση που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν μπορεί να ελεγχθεί με κατάλληλη αγωγή.

Όπως και με άλλες μακροχρόνιες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή αν το Sandimmun χορηγείται σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη λόγω της νεφροτοξικής συνέργειας.

Πρόσθετες προφυλάξεις στην ψωρίαση

Συνιστάται διακοπή της θεραπείας με Sandimmun εάν η υπέρταση που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν μπορεί να ελεγχθεί με κατάλληλη αγωγή.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς πρέπει να θεραπεύονται μόνο σε περίπτωση ψωρίασης που προκαλεί ανικανότητα, και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται με ιδιαίτερη προσοχή.

Υπάρχει μόνο περιορισμένη εμπειρία από τη χρήση του Sandimmun σε παιδιά με ψωρίαση.

Σε ψωριασικούς ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη, καθώς και σε εκείνους υπό συμβατική ανοσοκατασταλτική θεραπεία, έχει αναφερθεί ανάπτυξη κακοηθειών (ιδιαίτερα του δέρματος). Οι δερματικές βλάβες που δεν είναι τυπικές της ψωρίασης, αλλά θέτουν την υπόνοια κακοήθειας ή πρόδρομης κακοήθειας, πρέπει να υποβάλλονται σε βιοψία πριν την έναρξη της αγωγής με Sandimmun. Ασθενείς με καρκινικές ή προ-καρκινικές βλάβες του δέρματος πρέπει να ακολουθούν θεραπεία με Sandimmun μόνο μετά από κατάλληλη θεραπεία αυτών των βλαβών και εάν δεν υπάρχει άλλη επιλογή για επιτυχή θεραπεία.

Σε λίγους ψωριασικούς ασθενείς υπό θεραπεία με Sandimmun έχουν εμφανισθεί λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές. Οι διαταραχές αυτές ανταποκρίθηκαν στην άμεση διακοπή της θεραπείας.

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Sandimmun δεν πρέπει να εκτίθενται ταυτόχρονα σε υπεριώδη ακτινοβολία Β ή σε φωτοχημειοθεραπεία PUVA.

Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις στην ατοπική δερματίτιδα

Συνιστάται διακοπή της θεραπείας με Sandimmun εάν η υπέρταση που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν μπορεί να ελεγχθεί με κατάλληλη αγωγή.

Η εμπειρία από τη χρήση του Sandimmun σε παιδιά με ατοπική δερματίτιδα είναι περιορισμένη.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς πρέπει να θεραπεύονται μόνο παρουσία ατοπικής δερματίτιδας που προκαλεί ανικανότητα και η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται με ιδιαίτερη προσοχή.

Οι εξάρσεις της ατοπικής δερματίτιδας συχνά σχετίζονται με καλοήγη λεμφαδενοπάθεια που πάντα εξαφανίζεται αυτόματα ή με τη γενική βελτίωση της νόσου.

Η λεμφαδενοπάθεια που παρατηρείται κατά τη διάρκεια της αγωγής με κυκλοσπορίνη πρέπει να ελέγχεται τακτικά.

Όταν η λεμφαδενοπάθεια επιμένει, παρά τη γενική βελτίωση της ενεργότητας της νόσου, συνιστάται να γίνεται βιοψία σαν προφυλακτικό μέτρο ώστε να επιβεβαιώνεται η απουσία λεμφώματος.

Οι ενεργές λοιμώξεις από ιό του απλού έρπητα πρέπει να υφίστανται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Sandimmun, αλλά δεν αποτελούν απαραίτητως αιτία διακοπής της θεραπείας αν εμφανισθούν κατά τη διάρκεια της αγωγής, εκτός αν η λοίμωξη είναι σοβαρή.

Οι λοιμώξεις του δέρματος από *Staphylococcus aureus* δεν αποτελούν απόλυτη αντένδειξη για τη θεραπεία με Sandimmun, αρκεί να ελέγχεται η λοίμωξη με κατάλληλους αντιβακτηριακούς παράγοντες. Η από του στόματος ερυθρομυκίνη, η οποία είναι γνωστό ότι μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση της κυκλοσπορίνης στο αίμα (βλ. παράγραφο 4.5), πρέπει να αποφεύγεται. Αν δεν υπάρχει εναλλακτική, συνιστάται η στενή παρακολούθηση των επιπέδων κυκλοσπορίνης στο αίμα, της νεφρικής λειτουργίας και τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών της κυκλοσπορίνης.

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Sandimmun δεν πρέπει να εκτίθενται ταυτόχρονα σε υπεριώδη ακτινοβολία Β ή σε φωτοχημειοθεραπεία PUVA.

Παιδιατρική χρήση σε ενδείξεις εκτός μεταμόσχευσης

Εκτός της θεραπείας του νεφρωσικού συνδρόμου, δεν υπάρχει επαρκής διαθέσιμη εμπειρία με το Sandimmun. Δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη χρήση του σε παιδιά ηλικίας κάτω των 16 ετών για ενδείξεις εκτός μεταμόσχευσης πλην του νεφρωσικού συνδρόμου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Από τα πολλά φάρμακα που έχει αναφερθεί ότι αλληλεπιδρούν με την κυκλοσπορίνη, παρατίθενται ακολούθως εκείνα των οποίων οι αλληλεπιδράσεις είναι τεκμηριωμένες και έχουν κλινικές επιπτώσεις.

Διάφοροι παράγοντες είναι γνωστό ότι είτε αυξάνουν είτε μειώνουν τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο πλάσμα ή στο ολικό αίμα, συνήθως με αναστολή ή επαγωγή των ενζύμων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό της κυκλοσπορίνης, ειδικά του CYP3A4.

Η κυκλοσπορίνη είναι επίσης αναστολέας του CYP3A4, της γλυκοπρωτεΐνης -P που αποτελεί αντλία εκροής πολλών φαρμάκων και των πρωτεϊνών μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) και μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα στο πλάσμα συγχωρηγούμενων φαρμάκων που είναι υποστρώματα και/ή μεταφορείς αυτού του ενζύμου.

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μειώνουν ή αυξάνουν τη βιοδιαθεσιμότητα της κυκλοσπορίνης: Σε μεταμοσχευμένους ασθενείς απαιτούνται συχνές μετρήσεις των επιπέδων κυκλοσπορίνης και, αν είναι αναγκαίο, προσαρμογές των δόσεων της κυκλοσπορίνης, ιδιαίτερα κατά την έναρξη ή τη διακοπή του συγχωρηγούμενου φαρμάκου. Σε ασθενείς εκτός μεταμόσχευσης είναι λιγότερο παγιωμένη η σχέση ανάμεσα στα επίπεδα αίματος και στις κλινικές επιδράσεις. Εάν χορηγούνται ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν τα επίπεδα κυκλοσπορίνης, μπορεί η συχνή αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας και η προσεκτική παρακολούθηση των σχετιζόμενων με την κυκλοσπορίνη ανεπιθύμητων ενεργειών να είναι πιο κατάλληλες από τη μέτρηση των επιπέδων στο αίμα.

Φάρμακα που μειώνουν τα επίπεδα κυκλοσπορίνης

Όλοι οι επαγωγείς του CYP3A4 και/ή της P-γλυκοπρωτεΐνης αναμένεται να μειώσουν τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης. Παραδείγματα φαρμάκων που μειώνουν τα επίπεδα κυκλοσπορίνης είναι:

Βαρβιτουρικά, καρβαμαζεπίνη, οξυκαρβαζεπίνη, φαινοτοΐνη, ναφαιλλίνη, ενδοφλέβια σουλφαδιμιδίνη, προμπουκόλη, ορλιστάτη, υπερικό το διάτρητο (βότανο St. John's wort), τικλοπιδίνη, σουλφινπυραζόνη, τερβιναφίνη, βοσεντάνη.

Προϊόντα που περιέχουν *Υπερικό το διάτρητο* (St John's wort) δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με το Sandimmun εξαιτίας του κινδύνου μείωσης των επιπέδων κυκλοσπορίνης στο αίμα και επομένως μείωσης της δραστηριότητας (βλ. παράγραφο 4.3).

Η *ριφαμπικίνη* επάγει τον εντερικό και ηπατικό μεταβολισμό της κυκλοσπορίνης. Οι δόσεις της κυκλοσπορίνης μπορεί να χρειασθεί να αυξηθούν κατά 3 έως 5 φορές στη διάρκεια της συγχορήγησης.

Η οκτρεοτίδη μειώνει την απορρόφηση της από του στόματος κυκλοσπορίνης και μπορεί να είναι αναγκαία η μείωση της δόσης της κυκλοσπορίνης κατά 50% ή η αλλαγή σε ενδοφλέβια χορήγηση.

Φάρμακα που αυξάνουν τα επίπεδα κυκλοσπορίνης

Όλοι οι αναστολείς του CYP3A4 και/ή της P-γλυκοπρωτεΐνης μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένα επίπεδα κυκλοσπορίνης. Παραδείγματα είναι:

Νικαρδιπίνη, μετοκλοπραμίδη, από του στόματος αντισυλληπτικά, μεθυλπρεδνιζολόνη (υψηλές δόσεις), αλλοπουρινόλη, χολικό οξύ και παράγωγά του, αναστολείς πρωτεάσης, imatinib, κολχικίνη, νεφαζοδόνη.

Μακρολιδικά αντιβιοτικά: Η *ερυθρομυκίνη* μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην κυκλοσπορίνη 4 έως 7 φορές, ενίοτε με αποτέλεσμα την νεφροτοξικότητα. Η *κλαριθρομυκίνη* έχει αναφερθεί ότι διπλασιάζει την έκθεση στην κυκλοσπορίνη. Η *αζιθρομυκίνη* αυξάνει τα επίπεδα κυκλοσπορίνης κατά περίπου 20%.

Αζόλες: Η *κετοконаζόλη*, η *φλουконаζόλη*, η *ιτραконаζόλη* και η *βοριконаζόλη* θα μπορούσαν να υπερδιπλασιάσουν την έκθεση στην κυκλοσπορίνη.

Η *βεραπαμίλη* αυξάνει τις συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης στο αίμα 2 έως 3 φορές.

Η συγχορήγηση με *τελαπρεβίρη* οδήγησε σε αύξηση κατά 4,64 φορές της έκθεσης στην κυκλοσπορίνη κανονικοποιημένης δόσης (AUC).

Η *αμιοδαρόνη* αυξάνει σημαντικά τη συγκέντρωση της κυκλοσπορίνης στο πλάσμα και συγχρόνως αυξάνει την κρεατινίνη ορού. Αυτή η αλληλεπίδραση μπορεί να επιμένει για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά τη διακοπή της αμιοδαρόνης, εξαιτίας του πολύ μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής της (περίπου 50 ημέρες).

Η *δαναζόλη* έχει αναφερθεί ότι αυξάνει τη συγκέντρωση της κυκλοσπορίνης στο αίμα κατά περίπου 50%.

Η *διλτιαζέμη* (σε δόσεις 90 mg/ημέρα) μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση της κυκλοσπορίνης στο πλάσμα κατά έως και 50%.

Το *imatinib* μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην κυκλοσπορίνη και την C_{max} κατά περίπου 20%.

Αλληλεπιδράσεις με τροφές

Η ταυτόχρονη κατανάλωση γκρέϊπφρουτ και χυμού γκρέϊπφρουτ έχει αναφερθεί ότι αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα της κυκλοσπορίνης.

Συνδυασμοί με αυξημένο κίνδυνο νεφροτοξικότητας

Συνιστάται προσοχή όταν χορηγείται κυκλοσπορίνη μαζί με άλλες δραστικές ουσίες που εμφανίζουν νεφροτοξική συνέργεια, όπως: *αμινογλυκοσίδες* (συμπεριλαμβανομένων της *γενταμικίνης* και της *τομπραμικίνης*), *αμφοτερικίνη Β*, *σιπροφλοξασίνη*, *βανκομυκίνη*, *τριμεθοπρίμη*, (+ *σουλφαμεθοξαζόλη*), *παράγωγα του φιμπρικού οξέος* (π.χ. *μπεξαφιμπράτη*, *φenoφιμπράτη*), *μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα* (συμπεριλαμβανομένης της *δικλοφαινάκης*, *ναπροξένης*, *σουλινδάκης*), *μελφαλάνη*, *ανταγωνιστές των H_2 υποδοχέων* (π.χ. *σιμετιδίνη*, *ρανιτιδίνη*), *μεθοτρεξάτη* (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατά την ταυτόχρονη χρήση ενός φαρμάκου που μπορεί να ασκεί συνεργική νεφροτοξική δράση, πρέπει να διενεργείται τακτικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας. Σε περίπτωση σημαντικής νεφρικής δυσλειτουργίας

η δοσολογία του συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να μειώνεται ή να εξετάζεται το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας.

Η συγχωρήγηση κυκλοσπορίνης και τακρόλιμους πρέπει να αποφεύγεται εξαιτίας του κινδύνου νεφροτοξικότητας και της φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης μέσω CYP3A4 και/ή P-gp (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιδράσεις της κυκλοσπορίνης σε άλλα φάρμακα

Η κυκλοσπορίνη είναι αναστολέας του CYP3A4, της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) μεταφορέα εκροής πολλών φαρμάκων και των πρωτεϊνών μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP). Η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων που είναι υποστρώματα του CYP3A4, της P-gp και των OATP με κυκλοσπορίνη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα στο πλάσμα των συγχωρηγούμενων φαρμάκων που είναι υποστρώματα αυτού του ενζύμου και/ή μεταφορέα.

Μερικά παραδείγματα αναφέρονται παρακάτω:

Η κυκλοσπορίνη μπορεί να μειώσει την κάθαρση της *διγοξίνης*, της *κολχικίνης*, των *αναστολέων της HMG-CoA ρεδοουκτάσης (στατινών)* και της *ετοποσίδης*. Εάν κάποιο από αυτά τα φάρμακα χορηγείται ταυτόχρονα με την κυκλοσπορίνη, απαιτείται στενή κλινική παρακολούθηση ώστε να είναι εφικτή η έγκαιρη διάγνωση των τοξικών επιδράσεων των φαρμακευτικών προϊόντων και η επακόλουθη μείωση της δόσης τους ή διακοπή τους. Όταν συγχωρηγούνται με κυκλοσπορίνη, η δοσολογία των στατινών πρέπει να μειώνεται και η συγχωρήγηση ορισμένων στατινών να αποφεύγεται σύμφωνα με τις συστάσεις της επισήμανσής τους. Στον Πίνακα 1 περιγράφονται οι μεταβολές στην έκθεση στις ευρέως χρησιμοποιούμενες στατίνες όταν αυτές συγχωρηγούνται με κυκλοσπορίνη. Η θεραπεία με στατίνες πρέπει να αναστέλλεται προσωρινά ή να διακόπτεται σε ασθενείς με σημεία και συμπτώματα μυοπάθειας ή με προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νεφρική βλάβη, συμπεριλαμβανομένης και της νεφρικής ανεπάρκειας, συνεπεία ραβδομυόλυσης.

Πίνακας 1 Περίληψη των μεταβολών στην έκθεση στις στατίνες που συνήθως συγχωρηγούνται με κυκλοσπορίνη

Στατίνη	Διαθέσιμες δόσεις	Μεταβολή στην έκθεση κατά τη συγχωρήγηση με κυκλοσπορίνη
Ατορβαστατίνη	10-80 mg	8-10
Σιμβαστατίνη	10-80 mg	6-8
Φλουβαστατίνη	20-80 mg	2-4
Λοβαστατίνη	20-40 mg	5-8
Πραβαστατίνη	20-80 mg	5-10
Ροσουβαστατίνη	5-40 mg	5-10
Πιταβαστατίνη	1-4 mg	4-6

Συνιστάται προσοχή κατά τη συγχωρήγηση κυκλοσπορίνης με λερκανιδιπίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Μετά από συγχωρήγηση κυκλοσπορίνης και *αλισκιρένης*, ένα υπόστρωμα της Pgp, η C_{max} της αλισκιρένης αυξήθηκε κατά περίπου 2,5 φορές και η AUC κατά περίπου 5 φορές. Ωστόσο, το φαρμακοκινητικό προφίλ της κυκλοσπορίνης δεν μεταβλήθηκε σημαντικά. Η συγχωρήγηση κυκλοσπορίνης και αλισκιρένης δεν συνιστάται η (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση *ετεζιλικής δαβιγατράνης* εξαιτίας της ανασταλτικής δράσης της κυκλοσπορίνης στην P-gp (βλ. παράγραφο 4.3).

Η συγχωρήγηση της *νιφεδιπίνης* με κυκλοσπορίνη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη συχνότητα υπερπλασίας των ούλων σε σύγκριση με αυτή που εμφανίζεται όταν η κυκλοσπορίνη χορηγείται μόνη της.

Η συγχορήγηση *δικλοφαινάκης* και κυκλοσπορίνης έχει βρεθεί ότι αυξάνει σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα της δικλοφαινάκης, με πιθανή συνέπεια αναστρέψιμη νεφρική δυσλειτουργία. Η αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας της δικλοφαινάκης πιθανόν να προκαλείται από τη μείωση της υψηλής δράσης πρώτης διόδου. Εάν *ΜΣΑΦ* με χαμηλή δράση πρώτης διόδου (π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ) συγχορηγούνται με κυκλοσπορίνη, δεν αναμένεται καμία αύξηση στη βιοδιαθεσιμότητά τους.

Έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις της κρεατινίνης ορού σε μελέτες στις οποίες χορηγούσαν *εβερόλιμους* ή *σιρόλιμους* σε συνδυασμό με πλήρη δοσολογία κυκλοσπορίνης σε μικρογαλάκτωμα. Η δράση αυτή είναι συχνά αναστρέψιμη με μείωση της δόσης της κυκλοσπορίνης. Το εβερόλιμους ή το σιρόλιμους είχαν μικρή μόνο επίδραση στη φαρμακοκινητική της κυκλοσπορίνης. Η συγχορήγηση κυκλοσπορίνης αυξάνει σημαντικά τα επίπεδα εβερόλιμους ή σιρόλιμους στο αίμα.

Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση *καλιοσυντηρητικών φαρμακευτικών προϊόντων* (π.χ. *καλιοσυντηρητικών διουρητικών, αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ)* ή *φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κάλιο* καθώς μπορεί να προκαλέσουν σημαντική αύξηση του καλίου στον ορό (βλ. παράγραφο 4.4).

Η κυκλοσπορίνη μπορεί να αυξήσει την συγκέντρωση της *ρεπαγλινίδης* στο πλάσμα και συνεπώς να αυξήσει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας.

Η συγχορήγηση *βοσεντάνης* και κυκλοσπορίνης σε υγιείς εθελοντές αύξησε την έκθεση στη βοσεντάνη σε πολλαπλάσιες τιμές και μείωσε την έκθεση στην κυκλοσπορίνη κατά 35%. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση κυκλοσπορίνης και βοσεντάνης (βλ. την παραπάνω υποπαράγραφο «Φάρμακα που μειώνουν τα επίπεδα κυκλοσπορίνης» και την παράγραφο 4.3).

Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων *αμπρισεντάνης* και κυκλοσπορίνης σε υγιείς εθελοντές είχε ως αποτέλεσμα σχεδόν διπλασιασμό της έκθεσης στην αμπρισεντάνη, ενώ η έκθεση στην κυκλοσπορίνη αυξήθηκε οριακά (περίπου 10%).

Σημαντική αύξηση της έκθεσης στις *ανθρακυκλίνες* (π.χ. *δοξορουβικίνη, μιτοξανδρόνη, δαουνορουβικίνη*) παρατηρήθηκε σε ογκολογικούς ασθενείς με ενδοφλέβια συγχορήγηση ανθρακυκλίνης και πολύ υψηλών δόσεων κυκλοσπορίνης.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κυκλοσπορίνη οι εμβολιασμοί μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί και η χρήση εμβολίων με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς πρέπει να αποφεύγεται.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα σε αρουραίους και κουνέλια.

Η εμπειρία με το Sandimmun σε εγκύους γυναίκες είναι περιορισμένη. Έγκυες γυναίκες που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες μετά από μεταμόσχευση, στις οποίες συμπεριλαμβάνεται η κυκλοσπορίνη και σχήματα που περιέχουν κυκλοσπορίνη, διατρέχουν κίνδυνο πρόωρου τοκετού (<37 εβδομάδες).

Είναι διαθέσιμος περιορισμένος αριθμός παρατηρήσεων σε παιδιά που έχουν εκτεθεί σε κυκλοσπορίνη *in utero*, μέχρι την ηλικία των 7 ετών περίπου. Σε αυτά τα παιδιά η νεφρική λειτουργία και η αρτηριακή πίεση ήταν φυσιολογικές. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους γυναίκες και, επομένως, το Sandimmun δεν πρέπει να χορηγείται κατά την κύηση εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος για τη μητέρα δικαιολογεί τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο. Η περιεκτικότητα των σκευασμάτων Sandimmun σε αιθανόλη πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη στις έγκυες γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.4).

Θηλασμός

Η κυκλοσπορίνη διέρχεται στο μητρικό γάλα. Η περιεκτικότητα των σκευασμάτων Sandimmun σε αιθανόλη πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη στις θηλάζουσες γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.4). Οι μητέρες που λαμβάνουν θεραπεία με Sandimmun δεν πρέπει να θηλάζουν λόγω της πιθανής πρόκλησης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στα θηλάζοντα νεογνά/βρέφη από το Sandimmun. Πρέπει να αποφασισθεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί το φάρμακο, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος της θεραπείας για την μητέρα.

Γονιμότητα

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την επίδραση του Sandimmun στην ανθρώπινη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τις επιδράσεις του Sandimmun στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες και σχετίζονται με τη χορήγηση κυκλοσπορίνης περιλαμβάνουν νεφρική δυσλειτουργία, τρόμο, υπερτρίχωση, υπέρταση, διάρροια, ανορεξία, ναυτία και έμετο.

Πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία με κυκλοσπορίνη είναι δοσοεξαρτώμενες και ανταποκρίνονται στη μείωση της δόσης. Στις διάφορες ενδείξεις το συνολικό φάσμα των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι ουσιαστικά το ίδιο· υπάρχουν, ωστόσο, διαφορές στη συχνότητα και σοβαρότητα. Ως αποτέλεσμα των υψηλότερων αρχικών δόσεων και της μακρόχρονης θεραπείας συντήρησης που απαιτείται μετά τη μεταμόσχευση, οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πιο συχνές και συνήθως πιο σοβαρές σε μεταμοσχευμένους ασθενείς από ότι σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για άλλες ενδείξεις.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί μετά από ενδοφλέβια χορήγηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης και των θεραπευτικών σχημάτων που περιέχουν κυκλοσπορίνη, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων (ιογενών, βακτηριακών, μυκητιασικών, παρασιτικών) (βλ. παράγραφο 4.4). Μπορεί να παρουσιασθούν γενικευμένες και εντοπισμένες λοιμώξεις. Μπορεί ακόμη να επιδεινωθούν προϋπάρχουσες λοιμώξεις και η επανενεργοποίηση λοιμώξεων από polyomavirus μπορεί να οδηγήσει σε σχετιζόμενη με polyomavirus νεφροπάθεια (PVAN) ή σε σχετιζόμενη με τον ιό JC προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). Έχουν αναφερθεί σοβαρές και/ή θανατηφόρες εκβάσεις.

Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)

Ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η κυκλοσπορίνη και τα θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν κυκλοσπορίνη, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λεμφωμάτων ή λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών και άλλων κακοηθειών, ιδιαίτερα του δέρματος. Η συχνότητα των κακοηθειών αυξάνεται με την αύξηση των δόσεων και της διάρκειας της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Ορισμένες κακοήθειες μπορεί να είναι θανατηφόρες.

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου από κλινικές μελέτες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου από κλινικές μελέτες (Πίνακας 1) καταγράφονται σύμφωνα με την κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA. Σε κάθε κατηγορία/οργανικό σύστημα οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου κατατάσσονται ανά συχνότητα, με πρώτες τις πιο συχνές αντιδράσεις. Σε κάθε κατηγορία συχνότητας οι φαρμακευτικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας βαρύτητας. Επιπλέον, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε φαρμακευτική ανεπιθύμητη ενέργεια βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση (CIOMS III): πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Φαρμακευτικές ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Συχνές	Λευκοπενία
Όχι συχνές	Θρομβοπενία, αναιμία
Σπάνιες	Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία
Μη γνωστές*	Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Πολύ συχνές	Υπερλιπιδαιμία
Συχνές	Υπεργλυκαιμία, ανορεξία, υπερουριχαιμία, υπερκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές	Τρόμος, κεφαλαλγία
Συχνές	Σπασμοί, παραισθησία
Όχι συχνές	Εγκεφαλοπάθεια, συμπεριλαμβανομένου του Συνδρόμου Οπίσθιας Αναστρέψιμης Εγκεφαλοπάθειας (PRES), σημεία και συμπτώματα όπως σπασμοί, σύγχυση, αποπροσανατολισμός, μειωμένη αποκρισιμότητα, διέγερση, αϋπνία, οπτικές διαταραχές, φλοιώδης τύφλωση, κόμα, πάρεση και παρεγκεφαλιδική αταξία
Σπάνιες	Κινητική πολυνευροπάθεια
Πολύ σπάνιες	Οίδημα του οπτικού δίσκου συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος της οπτικής θηλής, με δυνητική οπτική βλάβη δευτεροπαθή καλοήθους ενδοκρανιακής υπέρτασης
Μη γνωστές*	Ημικρανία

Αγγειακές διαταραχές

Πολύ συχνές	Υπέρταση
Συχνές	Έξαψη

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές	Ναυτία, έμετος, κοιλιακή δυσφορία/άλγος, διάρροια, υπερπλασία ούλων, πεπτικό έλκος
Σπάνιες	Παγκρεατίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Συχνές	Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).
Μη γνωστές*	Ηπατοτοξικότητα και ηπατική βλάβη στην οποία συμπεριλαμβάνονται η χολόσταση, ο ίκτερος, η ηπατίτιδα και η ηπατική ανεπάρκεια με μοιραία έκβαση ορισμένες φορές (βλ. παράγραφο 4.4)

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ συχνές	Δασυτριχισμός
Συχνές	Ακμή, υπερτρίχωση
Όχι συχνές	Αλλεργικά εξανθήματα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές	Μυαλγία, μυϊκές κράμπες
Σπάνιες	Μυϊκή αδυναμία, μυοπάθεια

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Πολύ συχνές	Νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4)
-------------	---

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Σπάνιες	Διαταραχές εμμήνου ρύσεως, γυναικομαστία
---------	--

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές	Πυρεξία, κόπωση
Όχι συχνές	Οίδημα, αύξηση σωματικού βάρους

* Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, των οποίων δεν είναι γνωστή η συχνότητα λόγω έλλειψης του πραγματικού πληθυσμού αναφοράς.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά

Έχουν υπάρξει μεμονωμένες και αυθόρμητες αναφορές ηπατοτοξικότητας και ηπατοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της χολόστασης, του ίκτερου, της ηπατίτιδας και της ηπατικής ανεπάρκειας, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με κυκλοσπορίνη. Οι περισσότερες αναφορές αφορούσαν ασθενείς με σημαντική συν- νοσηρότητα, υποκείμενες καταστάσεις και άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες

συμπεριλαμβανομένων των επιπλοκών από λοιμώξεις και συγχρηγούμενων ηπατοτοξικών θεραπειών. Σε ορισμένες περιπτώσεις, κυρίως σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, έχουν αναφερθεί μοιραίες εκβάσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Οξεία και χρόνια νεφροτοξικότητα

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπείες με αναστολείς καλσινευρίνης (CNI), συμπεριλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης και των θεραπευτικών σχημάτων που περιέχουν κυκλοσπορίνη, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο οξείας ή χρόνιας νεφροτοξικότητας. Έχουν υπάρξει αναφορές από κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά που σχετίζονται με τη χρήση του Sandimmun. Σε περιπτώσεις οξείας νεφροτοξικότητας αναφέρθηκαν διαταραχές της ομοιόστασης ιόντων, όπως υπερκαλιαιμία, υπομαγνησραιμία και υπερουριχαιμία. Τα περιστατικά στα οποία αναφέρθηκαν χρόνιες μορφολογικές μεταβολές περιελάμβαναν υαλίνωση αρτηριδίων, σωληναριακή ατροφία και διάμεση ίνωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι κλινικές μελέτες έχουν συμπεριλάβει παιδιά ηλικίας από 1 έτους, με χορήγηση της καθιερωμένης δοσολογίας κυκλοσπορίνης και συγκρίσιμο προφίλ ασφαλείας με αυτό των ενηλίκων.

4.9 Υπερδοσολογία

Η από του στόματος LD₅₀ της κυκλοσπορίνης είναι 2.329 mg/kg στους ποντικούς, 1.480 mg/kg στους αρουραίους και >1.000 mg/kg στα κουνέλια. Η ενδοφλέβια LD₅₀ είναι 148 mg/kg στους ποντικούς, 104 mg/kg στον αρουραίο και 46 mg/kg στα κουνέλια.

Συμπτώματα

Η εμπειρία από οξεία υπερδοσολογία της κυκλοσπορίνης είναι περιορισμένη. Από του στόματος δόσεις κυκλοσπορίνης μέχρι 10 g (περίπου 150 mg/kg) έχουν γίνει ανεκτές με σχετικά ήπιες κλινικές επιπτώσεις, όπως έμετο, υπνηλία, κεφαλαλγία, ταχυκαρδία και, σε λίγους ασθενείς, μέτριας βαρύτητας αναστρέψιμη νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί σοβαρά συμπτώματα δηλητηρίασης μετά από ακούσια παρεντερική υπερδοσολογία της κυκλοσπορίνης σε πρόωρα νεογνά.

Θεραπεία

Σε όλες τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας πρέπει να λαμβάνονται γενικά υποστηρικτικά μέτρα και να χορηγείται συμπτωματική θεραπεία. Η πρόκληση εμέτου και η πλύση στομάχου μπορεί να είναι χρήσιμες μέσα στις πρώτες ώρες μετά από πρόσληψη από του στόματος. Η κυκλοσπορίνη δεν είναι επιδεκτική αιμοκάθαρσης σε μεγάλο βαθμό, ούτε απομακρύνεται επαρκώς κατά την αιμοπροσρόφηση με ενεργό άνθρακα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, αναστολείς καλσινευρίνης, κωδικός ATC: L04AD01

Η κυκλοσπορίνη (επίσης γνωστή ως κυκλοσπορίνη A) είναι ένα κυκλικό πολυπεπτίδιο αποτελούμενο από 11 αμινοξέα. Είναι μία ισχυρή ανοσοκατασταλτική ουσία, η οποία στα ζώα παρατείνει την επιβίωση των αλλογενών μοσχευμάτων του δέρματος, της καρδιάς, των νεφρών, του παγκρέατος, του μυελού των οστών, του λεπτού εντέρου ή των πνευμόνων. Από μελέτες προκύπτει ότι η κυκλοσπορίνη αναστέλλει την ανάπτυξη των αντιδράσεων κυτταρικής μεσολάβησης, όπως η ανοσία κατά του αλλομοσχεύματος, η όψιμη δερματική υπερευαισθησία, η πειραματική αλλεργική εγκεφαλομυελίτιδα, η πειραματική αρθρίτιδα του Freund, η νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή (GVHD), καθώς και η T-κυτταροεξαρτώμενη παραγωγή αντισωμάτων. Σε κυτταρικό επίπεδο αναστέλλει την παραγωγή και έκλυση λεμφοκινών, συμπεριλαμβανομένης της ιντερλευκίνης-2 (αυξητικός παράγοντας T-κυττάρων, TCGF). Η κυκλοσπορίνη φαίνεται να δεσμεύει τα ηρεμούντα λεμφοκύτταρα στην φάση G₀ ή G₁ του κυτταρικού κύκλου, και να αναστέλλει την προκαλούμενη από αντιγόνα έκλυση λεμφοκινών από τα ενεργοποιημένα T- κύτταρα.

Όλες οι διαθέσιμες ενδείξεις υποδηλώνουν ότι η κυκλοσπορίνη δρα ειδικά και αναστρέψιμα στα λεμφοκύτταρα. Σε αντίθεση με τις κυτταροστατικές ουσίες, δεν καταστέλλει την αιμοποίηση και δεν έχει καμία επίδραση στη λειτουργία των φαγοκυττάρων.

Στον άνθρωπο έχουν γίνει επιτυχείς μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων και μυελού των οστών χορηγώντας κυκλοσπορίνη για την πρόληψη και τη θεραπεία της απόρριψης και της GVHD. Η κυκλοσπορίνη έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς τόσο σε θετικούς για ηπατίτιδα C (HCV) όσο και σε HCV-αρνητικούς λήπτες ηπατικού μοσχεύματος. Θετικά αποτελέσματα της θεραπείας με κυκλοσπορίνη έχουν επίσης καταδειχθεί σε μια ποικιλία καταστάσεων που είναι γνωστό ή είναι πιθανό να έχουν αυτοάνοσο υπόβαθρο.

Παιδιατρικός πληθυσμός: Η κυκλοσπορίνη έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στο κορτικο-εξαρτώμενο νεφρωσικό σύνδρομο.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση του Sandimmun οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο αίμα επιτυγχάνονται εντός 1 έως 6 ωρών. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μετά την από του στόματος χορήγηση του Sandimmun είναι 20 έως 50%. Η απορρόφηση της κυκλοσπορίνης είναι μεταβλητή και μπορεί να επηρεαστεί από τη λήψη τροφής. Όταν το Sandimmun χορηγήθηκε με γεύμα πλούσιο σε λιπαρά παρατηρήθηκε αύξηση της AUC C_{max} κατά περίπου 37%. Εντός του εύρους των θεραπευτικών δόσεων η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα και η περιοχή κάτω από την καμπύλη/χρόνο είναι ανάλογες της δόσης. Για το ολικό αίμα, ωστόσο, η σχέση είναι μη γραμμική. Το πόσιμο διάλυμα και τα καψάκια μαλακής ζελατίνης Sandimmun είναι βιοϊσοδύναμα. Η διατομική και ενδοατομική διακύμανση κυμαίνεται από 18 έως 74%.

Κατανομή

- Η κυκλοσπορίνη κατανέμεται ευρέως εκτός του όγκου αίματος, με μέσο φαινόμενο όγκο κατανομής 3.5 l/kg. Στο αίμα, το 33 έως 47% βρίσκεται στο πλάσμα, το 4 έως 9% στα λεμφοκύτταρα, το 5 έως 12% στα κοκκιοκύτταρα, και το 41 έως 58% στα ερυθροκύτταρα. Στο πλάσμα, ποσοστό 90% περίπου είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες, κυρίως λιποπρωτεΐνες.

Βιομετασχηματισμός

Η κυκλοσπορίνη μεταβολίζεται σε 15 περίπου μεταβολίτες. Ο μεταβολισμός συντελείται κυρίως στο ήπαρ μέσω του κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4), και οι κύριες μεταβολικές οδοί συνίστανται στην μονο- και δι-υδροξυλίωση και στη N-απομεθυλίωση σε ποικίλες θέσεις του μορίου. Όλοι οι μεταβολίτες που έχουν ταυτοποιηθεί μέχρι σήμερα περιέχουν την ακέραιη πεπτιδική δομή της μητρικής ουσίας, κάποιον διαθέτουν ήπια ανοσοκατασταλτική δραστηριότητα (έως το ένα δέκατο του αμετάβλητου φαρμάκου).

Αποβολή

Υπάρχει μεγάλη διακύμανση στα διαθέσιμα δεδομένα που αφορούν τον τελικό χρόνο ημίσειας ζωής της κυκλοσπορίνης ανάλογα με την εφαρμοζόμενη μέθοδο και τον υπό μελέτη πληθυσμό. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής κυμαινόταν από 6,3 ώρες σε υγιείς εθελοντές έως 20,4 ώρες σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο. Η απέκκριση γίνεται κυρίως με την χολή και μόνο το 6% μιας από του στόματος δόσης απεκκρίνεται στα ούρα και λιγότερο από 1% απεκκρίνεται ως αμετάβλητη ουσία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Η ημιπερίοδος αποβολής σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού ήταν περίπου 11 ώρες, με εύρος μεταξύ 4 και 25 ωρών.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Σε μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, η συστηματική κάθαρση ήταν περίπου τα δύο τρίτα της μέσης συστηματικής κάθαρσης των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Λιγότερο από το 1% της χορηγούμενης δόσης απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση της έκθεσης στην κυκλοσπορίνη κατά 2 έως 3 φορές περίπου. Σε μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο και κίρρωση

αποδεδειγμένη με βιοψία, ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 20,4 ώρες (εύρος μεταξύ 10,8 και 48,0 ωρών) συγκριτικά με 7,4 έως 11,0 ώρες σε υγιή άτομα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε Sandimmun ή Sandimmun, είναι πολύ περιορισμένα. Σε 15 ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, ηλικίας 3-16 ετών, η κάθαρση της κυκλοσπορίνης ολικού αίματος μετά από ενδοφλέβια χορήγηση Sandimmun ήταν $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg (δοκιμασία: Cyclo-trac ειδική RIA). Σε μια μελέτη 7 ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού, ηλικίας 2-16 ετών, η κάθαρση της κυκλοσπορίνης κυμάνθηκε από 9,8-15,5 ml/min/kg. Σε 9 ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος, ηλικίας 0,6 - 5,6 ετών, η κάθαρση ήταν $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (δοκιμασία: HPLC). Συγκριτικά με τον πληθυσμό των ενηλίκων μεταμοσχευμένων, στον παιδιατρικό πληθυσμό οι διαφορές στη βιοδιαθεσιμότητα του Sandimmun Neoral και του Sandimmun είναι συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας

Για την κυκλοσπορίνη δεν υπάρχουν ενδείξεις μεταλλαξιογόνου ή τερατογόνου δράσης στα τυποποιημένα συστήματα ελέγχου με από του στόματος χορήγηση (σε αρουραίους έως 17 mg/kg/ημέρα και σε κουνέλια έως 30 mg/kg/ημέρα, από του στόματος). Σε τοξικές δόσεις (σε αρουραίους στα 30 mg/kg/ημέρα και σε κουνέλια στα 100 mg/kg/ημέρα από του στόματος), η κυκλοσπορίνη ήταν εμβρυοτοξική, όπως διαπιστώθηκε από την αυξημένη προγεννητική και μεταγεννητική θνητότητα και το μειωμένο βάρος του τελειόμηνου εμβρύου μαζί με σχετική καθυστέρηση σκελετικής ανάπτυξης.

Σε δύο δημοσιευμένες ερευνητικές μελέτες, τα κουνέλια που εκτέθηκαν σε κυκλοσπορίνη *in utero* (10 mg/kg/ημέρα υποδορίως) εμφάνισαν μειωμένο αριθμό νεφρώνων, νεφρική υπερτροφία, συστηματική υπέρταση και προϊόντα νεφρικής ανεπάρκειας μέχρι την ηλικία των 35 εβδομάδων. Έγκυοι αρουραίοι που έλαβαν 12 mg/kg/ημέρα κυκλοσπορίνης ενδοφλεβίως (διπλάσια από τη συνιστώμενη ενδοφλέβια δόση στον άνθρωπο) εμφάνισαν έμβρυα με αυξημένη επίπτωση ελλείμματος μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Αυτά τα ευρήματα δεν έχουν καταδειχθεί σε άλλα είδη και η σημασία τους για τον άνθρωπο είναι άγνωστη. Καμία διαταραχή της γονιμότητας δεν επιδείχθηκε σε μελέτες σε αρρενες και θήλεις αρουραίους. Η κυκλοσπορίνη ελέγχθηκε σε αρκετές δοκιμασίες γονοτοξικότητας *in vitro* και *in vivo* χωρίς καμία ένδειξη κλινικά σημαντικής μεταλλαξιογόνου δράσης.

Μελέτες καρκινογένεσης διεξήχθησαν σε αρρενες και θήλεις αρουραίους και ποντικούς. Στη μελέτη 78 εβδομάδων σε ποντικούς, σε δόσεις των 1, 4 και 16 mg/kg/ημέρα, υπήρξε ένδειξη στατιστικώς σημαντικής τάσης για εμφάνιση λεμφοκυτταρικών λεμφωμάτων σε θήλεις και η επίπτωση των ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων σε αρρενες στη μεσαία δόση υπερέβη σημαντικά την τιμή ελέγχου. Στη μελέτη διάρκειας 24 μηνών σε αρουραίους που έγινε με δόσεις 0,5, 2 και 8 mg/kg/ημέρα, τα αδενώματα των νησιδίων του παγκρέατος υπερέβησαν σημαντικά το ποσοστό ελέγχου στο χαμηλό δοσολογικό επίπεδο. Τα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα και τα αδενώματα των νησιδίων του παγκρέατος δεν σχετίζονταν με τη δόση.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Περιεχόμενο καψακίου

Αιθανόλη άνυδρη
Έλαιο αραβοσίτου διεστεροποιημένο
Έλαιο αραβοσίτου ραφινρισμένο

Περίβλημα καψακίου

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)
Τιτανίου διοξείδιο (E 171)
Γλυκερόλη 85%
Σορβιτόλης σιρόπι ειδικό
Ζελατίνη

Περιεχόμενο καψακίου

Αιθανόλη άνυδρη

Έλαιο αραβοσίτου διεστεροποιημένο

Έλαιο αραβοσίτου ραφιναρισμένο

Περίβλημα καψακίου

Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Γλυκερόλη 85%

Σορβιτόλης σιρόπι ειδικό

Ζελατίνη

Περιεχόμενο καψακίου

Αιθανόλη άνυδρη

Έλαιο αραβοσίτου διεστεροποιημένο

Έλαιο αραβοσίτου ραφιναρισμένο

Περίβλημα καψακίου

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Γλυκερόλη 85%

Σορβιτόλης σιρόπι ειδικό

Ζελατίνη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Τα καψάκια θα πρέπει να παραμένουν στη συσκευασία blister έως τη χρήση τους και να φυλάσσονται σε θερμοκρασία που δεν υπερβαίνει τους 30°C. Όταν ανοιχθεί μια συσκευασία blister, διακρίνεται μια χαρακτηριστική οσμή. Αυτό είναι φυσιολογικό και δεν σημαίνει ότι κάτι δεν πηγαίνει καλά με το καψάκιο.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες blister αλουμινίου δύο πλευρών, που αποτελούνται από φύλλο αλουμινίου στο κάτω μέρος και φύλλο αλουμινίου στο πάνω μέρος.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική προδιαγραφή.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}
<{Τηλέφωνο}>
<{Φαξ }>
<{E-mail}>

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο {του Κράτους Μέλους/Εθνικού Οργανισμού}

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sandimmun και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. Παράρτημα I) 100 mg/ml πόσιμο διάλυμα
[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml πόσιμου διαλύματος περιέχει 100 mg κυκλοσπορίνης.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Αιθανόλη: 100 mg/ml. Το Sandimmun πόσιμο διάλυμα περιέχει 12,6% v/v αιθανόλη (10,0% m/v αιθανόλη).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πόσιμο διάλυμα

Κίτρινο προς καφεκίτρινο υγρό, διαυγές ή με μικρή ποσότητα πολύ λεπτού ιζήματος.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενδείξεις μεταμόσχευσης

Μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων

Πρόληψη της απόρριψης του μοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων.

Θεραπεία της κυτταρικής απόρριψης μοσχεύματος σε ασθενείς οι οποίοι προηγουμένως ελάμβαναν άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες.

Μεταμόσχευση μυελού των οστών

Πρόληψη της απόρριψης του μοσχεύματος μετά από αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών και βλαστικών κυττάρων.

Πρόληψη ή θεραπεία της νόσου του μοσχεύματος κατά του ξενιστή (GVHD).

Ενδείξεις εκτός μεταμόσχευσης

Ενδογενής ραγοειδίτιδα

Θεραπεία της απειλητικής για την όραση, ενδιάμεσης ή οπίσθιας ραγοειδίτιδας μη λοιμώδους αιτιολογίας σε ασθενείς στους οποίους η συμβατική θεραπεία απέτυχε ή προκάλεσε μη αποδεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Θεραπεία της ραγοειδίτιδας -Behçet με επαναλαμβανόμενες φλεγμονώδεις προσβολές του αμφιβληστροειδούς σε ασθενείς χωρίς νευρολογικές εκδηλώσεις.

Νεφρωσικό σύνδρομο

Νεφρωσικό σύνδρομο εξαρτώμενο από στεροειδή και νεφρωσικό σύνδρομο ανθεκτικό στα στεροειδή, οφειλόμενο σε πρωτογενείς παθήσεις του σπειράματος όπως η νεφροπάθεια ελαχίστων αλλοιώσεων, η εστιακή και τμηματική σπειραματοσκλήρυνση, ή η μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα.

Το Sandimmun μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να επάγει και να διατηρήσει την ύφεση. Μπορεί ακόμη να χρησιμοποιηθεί ώστε να διατηρήσει την προκαλούμενη από στεροειδή ύφεση, επιτρέποντας την διακοπή των στεροειδών.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Θεραπεία της σοβαρής, ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Ψωρίαση

Θεραπεία της σοβαρής ψωρίασης σε ασθενείς στους οποίους η συμβατική θεραπεία δεν είναι κατάλληλη ή αποτελεσματική.

Ατοπική δερματίτιδα

Το Sandimmun ενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ατοπική δερματίτιδα όταν απαιτείται συστηματική αγωγή.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Τα δοσολογικά όρια για την από του στόματος χορήγηση έχουν σκοπό να χρησιμεύσουν μόνο ως κατευθυντήριες οδηγίες.

Οι ημερήσιες δόσεις Sandimmun πρέπει να χορηγούνται σε δύο διηρημένες δόσεις, ισομερώς κατανεμημένες στη διάρκεια της ημέρας. Συνιστάται το Sandimmun να χορηγείται σε σταθερό πρόγραμμα αναφορικά με την ώρα της λήψης και σε σχέση με τα γεύματα.

Το Sandimmun πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ιατρό με εμπειρία στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία και/ή την μεταμόσχευση οργάνων ή σε στενή συνεργασία μαζί του.

Μεταμόσχευση

Μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων

Η αγωγή με Sandimmun πρέπει να αρχίζει εντός 12 ωρών πριν τη χειρουργική επέμβαση, σε δοσολογία 10 έως 15 mg/kg χορηγούμενη σε 2 διηρημένες δόσεις. Η δοσολογία αυτή θα πρέπει να διατηρείται ως ημερήσια δόση επί 1 έως 2 εβδομάδες μετεγχειρητικώς και εν συνεχεία να μειώνεται βαθμιαία σύμφωνα με τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα, με βάση τα τοπικά ανοσοκατασταλτικά πρωτόκολλα, έως ότου επιτευχθεί μια συνιστώμενη δόση συντήρησης περίπου 2 έως 6 mg/kg χορηγούμενη σε 2 διηρημένες δόσεις.

Όταν το Sandimmun συγχρησιμοποιείται με άλλα ανοσοκατασταλτικά (π.χ. με κορτικοστεροειδή ή ως μέρος τριπλού ή τετραπλού φαρμακευτικού σχήματος), μπορεί να χορηγείται σε χαμηλότερη δοσολογία (π.χ. 3 έως 6 mg/kg χορηγούμενα σε 2 διηρημένες δόσεις για την αρχική αγωγή).

Μεταμόσχευση μυελού των οστών

Η αρχική δόση πρέπει να χορηγείται μια μέρα πριν από τη μεταμόσχευση. Στις περισσότερες περιπτώσεις, για τον σκοπό αυτό προτιμάται το Sandimmun, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Η συνιστώμενη ενδοφλέβια δόση είναι 3 έως 5 mg/kg/ημέρα. Η έγχυση συνεχίζεται σε αυτό το δοσολογικό επίπεδο κατά την άμεση μετα-μεταμοσχευτική περίοδο, για χρονικό διάστημα έως 2 εβδομάδες, πριν τη μετάβαση σε θεραπεία συντήρησης από του στόματος με Sandimmun σε δοσολογία περίπου 12,5 mg/Kg την ημέρα διηρημένη σε 2 δόσεις.

Η θεραπεία συντήρησης πρέπει να συνεχίζεται επί τουλάχιστον 3 μήνες (και κατά προτίμηση επί 6 μήνες) πριν μειωθεί σταδιακά η δόση μέχρι μηδενισμού έως 1 χρόνο μετά τη μεταμόσχευση.

Αν το Sandimmun χρησιμοποιείται ως θεραπεία έναρξης, η συνιστώμενη δοσολογία είναι 12,5 έως 15 mg/kg διηρημένη σε 2 δόσεις, αρχίζοντας την προηγούμενη ημέρα της μεταμόσχευσης.

Μπορεί να απαιτηθούν μεγαλύτερες δόσεις Sandimmun ή η χρήση Sandimmun σε ενδοφλέβια έγχυση, σε περίπτωση γαστρεντερικών διαταραχών οι οποίες πιθανόν να μειώσουν την απορρόφηση.

Σε ορισμένους ασθενείς, εμφανίζεται GVHD μετά από τη διακοπή της θεραπείας με κυκλοσπορίνη, αλλά συνήθως ανταποκρίνεται θετικά στην επανέναρξη της θεραπείας. Σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να χορηγείται μια αρχική δόση εφόδου από του στόματος 10 έως 12,5 mg/kg, ακολουθούμενη από ημερήσια χορήγηση από του στόματος της δόσης συντήρησης που είχε προηγουμένως κριθεί ικανοποιητική. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται χαμηλές δόσεις Sandimmun για τη θεραπεία της ήπιας, χρόνιας GVHD.

Ενδείξεις εκτός μεταμόσχευσης

Όταν το Sandimmun χρησιμοποιείται σε κάποια από τις κύριες ενδείξεις εκτός μεταμόσχευσης, πρέπει να τηρούνται οι ακόλουθοι γενικοί κανόνες:

Πριν από την έναρξη της θεραπείας πρέπει να αξιολογείται με αξιοπιστία η αρχική νεφρική λειτουργία με τουλάχιστον δύο μετρήσεις. Ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR), βάσει του τύπου MDRD, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας σε ενήλικες και ένας κατάλληλος τύπος θα πρέπει να εφαρμόζεται για τον υπολογισμό του eGFR σε παιδιατρικούς ασθενείς. Δεδομένου ότι το Sandimmun μπορεί να προκαλέσει νεφρική δυσλειτουργία, απαιτείται συχνή αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας. Σε περίπτωση που ο eGFR ελαττωθεί περισσότερο από 25% κάτω από την αρχική του τιμή σε περισσότερες από μία μετρήσεις, η δοσολογία του Sandimmun θα πρέπει να μειωθεί κατά 25 έως 50%. Εάν η ελάττωση του eGFR από την αρχική του τιμή υπερβαίνει το 35% πρέπει να εξετάζεται περαιτέρω μείωση της δόσης του Sandimmun. Αυτές οι συστάσεις εφαρμόζονται ακόμη και όταν οι τιμές του ασθενούς εξακολουθούν να βρίσκονται εντός των φυσιολογικών ορίων του εργαστηρίου. Εάν η μείωση της δοσολογίας δεν οδηγήσει σε βελτίωση του eGFR εντός ενός μηνός, η θεραπεία με Sandimmun πρέπει να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.4).

Απαιτείται τακτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης.

Μέτρηση χολερυθρίνης και των παραμέτρων αξιολόγησης της ηπατικής λειτουργίας απαιτείται πριν από την έναρξη της θεραπείας και συνιστάται στενή παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Προτείνεται προσδιορισμός των λιπιδίων ορού, του καλίου, μαγνήσιου και ουρικού οξέος πριν από την έναρξη της θεραπείας και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Περιστασιακή παρακολούθηση των επιπέδων κυκλοσπορίνης στο αίμα μπορεί να είναι σημαντική σε ενδείξεις εκτός μεταμόσχευσης, π.χ. όταν το Sandimmun συγχρησιμοποιείται με δραστικές ουσίες που μπορεί να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική της κυκλοσπορίνης ή σε περίπτωση ασυνήθους κλινικής ανταπόκρισης (π.χ. έλλειψη αποτελεσματικότητας ή αυξημένη δυσανεξία στο φάρμακο όπως νεφρική δυσλειτουργία).

Η συνήθης οδός χορήγησης είναι από του στόματος. Σε περίπτωση που χρησιμοποιηθεί το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στη χορήγηση της επαρκούς ενδοφλέβιας δόσης που αντιστοιχεί στην από του στόματος δόση. Συνιστάται να ζητηθεί η συμβουλή ιατρού με εμπειρία στη χρήση της κυκλοσπορίνης.

Εκτός των ασθενών με απειλητική για την όραση ενδογενή ραγοειδίτιδα και των παιδιών με νεφρωσικό σύνδρομο, η συνολική ημερήσια δόση δεν πρέπει ποτέ να υπερβαίνει τα 5 mg/kg.

Για θεραπεία συντήρησης πρέπει να προσδιορίζεται εξατομικευμένα η χαμηλότερη αποτελεσματική και καλά ανεκτή δόση.

Σε ασθενείς στους οποίους δεν επιτυγχάνεται επαρκής ανταπόκριση μέσα σε δεδομένο χρονικό διάστημα ή η αποτελεσματική δόση δεν είναι συμβατή με τις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες για την ασφάλεια (για ειδικές πληροφορίες βλέπε παρακάτω), η θεραπεία με Sandimmun πρέπει να διακόπτεται.

Ενδογενής ραγοειδίτιδα

Για την επίτευξη ύφεσης, συνιστώνται αρχικά 5 mg/kg/ημέρα από του στόματος σε 2 διηρημένες δόσεις έως ότου επιτευχθεί ύφεση της ενεργού φλεγμονής του ραγοειδούς και βελτίωση της οπτικής οξύτητας. Σε ανθεκτικές περιπτώσεις, η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί έως 7 mg/kg/ημέρα για περιορισμένο χρονικό διάστημα.

Για να επιτευχθεί αρχική ύφεση ή για να εξουδετερωθούν οι υποτροπές της οφθαλμικής φλεγμονής μπορεί να προστεθεί αγωγή με συστηματικά κορτικοστεροειδή, πρεδνιζόνη σε ημερήσιες δόσεις 0,2 έως 0,6 mg/kg ή κάποιο ισοδύναμο, εφ' όσον το Sandimmun από μόνο του δεν ελέγχει επαρκώς την κατάσταση. Μετά από 3 μήνες, η δοσολογία των κορτικοστεροειδών μπορεί σταδιακά να μειωθεί στην ελάχιστη αποτελεσματική δόση.

Για τη θεραπεία συντήρησης, η δοσολογία πρέπει να μειώνεται σταδιακά στο χαμηλότερο αποτελεσματικό επίπεδο. Στις περιόδους της ύφεσης, η δοσολογία δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 5 mg/kg/ημέρα.

Τα λοιμώδη αίτια της ραγοειδίτιδας πρέπει να αποκλείονται προτού καταστεί δυνατή η χρήση ανοσοκατασταλτικών.

Νεφρωσικό σύνδρομο

Για την επίτευξη ύφεσης, η συνιστώμενη ημερήσια δοσολογία χορηγείται σε 2 διηρημένες δόσεις από του στόματος.

Αν η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική (εκτός από την πρωτεϊνουρία), η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι η εξής:

- ενήλικες: 5 mg/kg
- παιδιά: 6 mg/kg

Σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική δυσλειτουργία, η αρχική δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2,5 mg/kg/ημέρα.

Ο συνδυασμός Sandimmun με χαμηλές δόσεις από του στόματος κορτικοστεροειδών συνιστάται εάν δεν είναι ικανοποιητικό το αποτέλεσμα με μόνο το Sandimmun, ιδιαίτερα σε ανθεκτικούς στα στεροειδή ασθενείς.

Ο χρόνος έως την επίτευξη βελτίωσης ποικίλλει από 3 έως 6 μήνες ανάλογα με το είδος της πειραματοπάθειας. Εάν δεν παρατηρηθεί βελτίωση μετά από αυτό το διάστημα, η θεραπεία με Sandimmun πρέπει να διακόπτεται.

Η δοσολογία πρέπει να εξατομικεύεται σύμφωνα με την αποτελεσματικότητα (πρωτεϊνουρία) και την ασφάλεια, αλλά δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 5 mg/kg/ημέρα στους ενήλικες και τα 6 mg/kg/ημέρα στα παιδιά.

Για τη θεραπεία συντήρησης, η δοσολογία πρέπει να μειώνεται σταδιακά στο χαμηλότερο αποτελεσματικό επίπεδο.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Για τις πρώτες 6 εβδομάδες της θεραπείας η συνιστώμενη δοσολογία είναι 3 mg/kg/ημέρα από του στόματος χορηγούμενη σε 2 διηρημένες δόσεις. Αν το αποτέλεσμα δεν είναι επαρκές, η ημερήσια δόση μπορεί να αυξηθεί σταδιακά στο βαθμό που γίνεται ανεκτή, αλλά δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 5 mg/kg. Για την επίτευξη πλήρους αποτελεσματικότητας, μπορεί να απαιτηθούν έως 12 εβδομάδες θεραπείας με Sandimmun.

Για τη θεραπεία συντήρησης, η δοσολογία πρέπει να τιτλοποιείται εξατομικευμένα στο χαμηλότερο αποτελεσματικό επίπεδο ανάλογα με την ανεκτικότητα.

Το Sandimmun μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με χαμηλές δόσεις κορτικοστεροειδών και/ή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) (βλ. παράγραφο 4.4). Το Sandimmun μπορεί επίσης να συνδυασθεί με χαμηλές εβδομαδιαίες δόσεις μεθοτρεξάτης σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη, χρησιμοποιώντας αρχικά 2,5 mg/kg Sandimmun σε 2 διηρημένες ημερήσιες δόσεις, με δυνατότητα να αυξηθεί η δοσολογία στο βαθμό που γίνεται ανεκτή.

Ψωρίαση

Η θεραπεία με Sandimmun πρέπει να ξεκινάει από ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία της ψωρίασης. Λόγω της ποικιλομορφίας αυτής της νόσου, η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται. Για την επίτευξη ύφεσης, η συνιστώμενη αρχική δοσολογία είναι 2,5 mg/kg/ημέρα από του στόματος, χορηγούμενη σε 2 διηρημένες δόσεις. Εάν δεν υπάρξει βελτίωση μετά από 1 μήνα, η ημερήσια δοσολογία μπορεί σταδιακά να αυξηθεί, αλλά δεν θα πρέπει να υπερβεί τα 5 mg/kg. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς στους οποίους δεν επιτυγχάνεται επαρκής υποχώρηση των ψωριασικών βλαβών εντός 6 εβδομάδων με 5 mg/kg/ημέρα, ή στους οποίους η αποτελεσματική δοσολογία δεν είναι συμβατή με τις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες για την ασφάλεια (βλ. παράγραφο 4.4).

Αρχικές δόσεις 5 mg/kg/ημέρα δικαιολογούνται σε ασθενείς των οποίων η κατάσταση απαιτεί ταχεία βελτίωση. Μόλις επιτευχθεί ικανοποιητική ανταπόκριση, το Sandimmun μπορεί να διακοπεί και η επόμενη υποτροπή να αντιμετωπισθεί με επανέναρξη του Sandimmun στην προηγούμενη αποτελεσματική δόση. Σε ορισμένους ασθενείς πιθανόν να απαιτηθεί συνεχής θεραπεία συντήρησης.

Για τη θεραπεία συντήρησης, οι δόσεις πρέπει να τιτλοποιούνται εξατομικευμένα στο χαμηλότερο αποτελεσματικό επίπεδο και δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα 5 mg/kg/ημέρα.

Ατοπική δερματίτιδα

Η θεραπεία με Sandimmun πρέπει να ξεκινάει από ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας. Λόγω της ποικιλομορφίας αυτής της νόσου, η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται. Το συνιστώμενο εύρος δοσολογίας κυμαίνεται από 2,5 έως 5 mg/kg/ημέρα χορηγούμενη σε 2 διηρημένες από του στόματος δόσεις. Εάν η δοσολογία έναρξης 2,5 mg/kg/ημέρα δεν επιτύχει ικανοποιητική ανταπόκριση εντός 2 εβδομάδων, η ημερήσια δόση μπορεί να αυξηθεί ταχέως έως το ανώτατο όριο των 5 mg/kg. Σε πολύ σοβαρές περιπτώσεις, είναι πιο πιθανό να επιτευχθεί ταχύς και επαρκής έλεγχος της νόσου με δόση έναρξης 5 mg/kg/ημέρα. Από τη στιγμή που θα επιτευχθεί ικανοποιητική ανταπόκριση, η δόση πρέπει να μειώνεται σταδιακά και, εάν είναι εφικτό, το Sandimmun πρέπει να διακόπτεται. Η επόμενη υποτροπή μπορεί να αντιμετωπισθεί με ένα επιπλέον κύκλο θεραπείας με Sandimmun.

Παρόλο που η θεραπεία διάρκειας 8 εβδομάδων μπορεί να είναι επαρκής για την υποχώρηση των βλαβών, η θεραπεία διάρκειας έως 1 έτους έχει αποδειχθεί αποτελεσματική και καλά ανεκτή, υπό την προϋπόθεση ότι τηρούνται οι κατευθυντήριες οδηγίες παρακολούθησης.

Αλλαγή μεταξύ από του στόματος σκευασμάτων κυκλοσπορίνης

Η αλλαγή από ένα από του στόματος σκεύασμα κυκλοσπορίνης σε ένα άλλο, πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ιατρού, στην οποία συμπεριλαμβάνεται και η παρακολούθηση των επιπέδων κυκλοσπορίνης στο αίμα στους μεταμοσχευμένους ασθενείς.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Όλες οι ενδείξεις

Η κυκλοσπορίνη υφίσταται ελάχιστη νεφρική απέκκριση και η φαρμακοκινητική της δεν επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από τη νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Ωστόσο, λόγω της νεφροτοξικότητάς της (βλ. παράγραφο 4.8), συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Ενδείξεις εκτός μεταμόσχευσης

Εξαιρουμένων των ασθενών που θεραπεύονται για νεφρωσικό σύνδρομο, ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν πρέπει να λαμβάνουν κυκλοσπορίνη (βλ. υποπαράγραφο για τις πρόσθετες προφυλάξεις για τις ενδείξεις εκτός μεταμόσχευσης στην παράγραφο 4.4). Σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο με νεφρική δυσλειτουργία, η αρχική δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2,5 mg/kg/ημέρα.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η κυκλοσπορίνη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ. Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση της έκθεσης στην κυκλοσπορίνη κατά 2 έως 3 φορές περίπου. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δόσης, ώστε να διατηρηθούν τα επίπεδα στο αίμα

εντός του συνιστώμενου εύρους (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2) και συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων κυκλοσπορίνης στο αίμα έως την επίτευξη σταθερών επιπέδων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι κλινικές μελέτες έχουν συμπεριλάβει παιδιά ηλικίας από 1 έτους. Σε αρκετές μελέτες, οι παιδιατρικοί ασθενείς χρειάστηκαν και ανέχθηκαν υψηλότερες δόσεις κυκλοσπορίνης ανά kg σωματικού βάρους από εκείνες που χορηγούνται σε ενήλικες.

Η χρήση του Sandimmun σε παιδιά για ενδείξεις εκτός μεταμόσχευσης, εκτός του νεφρωσικού συνδρόμου, δεν μπορεί να προταθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Η εμπειρία με το Sandimmun σε ηλικιωμένους είναι περιορισμένη.

Σε κλινικές μελέτες με κυκλοσπορίνη σε ρευματοειδή αρθρίτιδα, ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν συστηματική υπέρταση κατά τη διάρκεια της θεραπείας και να εμφανίσουν αυξήσεις της κρεατινίνης ορού $\geq 50\%$ πάνω από την αρχική τιμή μετά από 3 έως 4 μήνες θεραπείας.

Η επιλογή της δόσης σε έναν ηλικιωμένο ασθενή πρέπει να γίνεται με προσοχή, συνήθως ξεκινώντας με τη χαμηλότερη δόση του δοσολογικού εύρους, λόγω της μεγαλύτερης συχνότητας μειωμένης ηπατικής, νεφρικής ή καρδιακής λειτουργίας και των συνυπάρχουσων νοσών ή των συγχωρηγούμενων φαρμάκων και της αυξημένης ευαισθησίας σε λοιμώξεις.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση

Το πόσιμο διάλυμα Sandimmun πρέπει να αραιώνεται σε γυάλινο (όχι πλαστικό) ποτήρι με κρύο σοκολατούχο ρόφημα, γάλα, χυμό φρούτου ή αναψυκτικό τύπου cola αμέσως πριν από τη λήψη, να αναδεύεται καλά και να πίνεται αμέσως. Λόγω της πιθανής αλληλεπίδρασης με το ενζυμικό σύστημα του κυτοχρώματος P450, θα πρέπει να αποφεύγεται ο χυμός γκρέιπφρουτ για την αραιώση (βλ. παράγραφο 4.5). Η σύριγγα δεν πρέπει να έρχεται σε επαφή με το μέσο αραιώσης. Το ποτήρι πρέπει να ξεπλένεται καλά με επιπλέον μέσο αραιώσης ώστε να εξασφαλίζεται η πλήρης λήψη της δόσεως. Η σύριγγα δεν πρέπει να ξεπλένεται, αλλά να σκουπίζεται εξωτερικά με ένα στεγνό χαρτομάντηλο για να απομακρύνονται οι σταγόνες διαλύματος που παραμένουν (βλ. παράγραφο 6.6).

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συγχωρήγηση με προϊόντα που περιέχουν υπερικό το διάτρητο (St. John's wort) (βλ. παράγραφο 4.5).

Συγχωρήγηση με φάρμακα που είναι υποστρώματα της γλυκοπρωτεΐνης-P, αντλίας εκροής πολλών φαρμάκων ή των πρωτεϊνών μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP), και τα οποία σε υψηλές συγκεντρώσεις πλάσματος σχετίζονται με σοβαρές και/ή απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες, π.χ. βοσεντάνη, ετεξλική δαβιγατράνη και αλισκιρένη (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιατρική επίβλεψη

Το Sandimmun πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ιατρούς με εμπειρία στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία οι οποίοι μπορούν να εξασφαλίσουν κατάλληλη παρακολούθηση, η οποία περιλαμβάνει τακτική πλήρη κλινική εξέταση, μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης και έλεγχο των εργαστηριακών παραμέτρων ασφαλείας. Οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να

παρακολουθούνται σε εγκαταστάσεις με κατάλληλο εργαστηριακό και υποστηρικτικό ιατρικό εξοπλισμό. Ο ιατρός που αναλαμβάνει τη θεραπεία συντήρησης πρέπει να ενημερώνεται πλήρως για την παρακολούθηση του ασθενούς.

Λεμφώματα και άλλες κακοήθειες

Όπως συμβαίνει και με άλλα ανοσοκατασταλτικά, η κυκλοσπορίνη αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης λεμφωμάτων και άλλων κακοηθειών, ιδιαίτερα εκείνων του δέρματος. Ο αυξημένος κίνδυνος φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με τον βαθμό και τη διάρκεια της ανοσοκαταστολής παρά με τη χρήση συγκεκριμένων παραγόντων.

Συνεπώς, το θεραπευτικό σχήμα που περιλαμβάνει πολλά ανοσοκατασταλτικά (συμπεριλαμβανομένης και της κυκλοσπορίνης) πρέπει να χορηγείται με προσοχή δεδομένου ότι μπορεί να οδηγήσει σε λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές και όγκους συμπαγών οργάνων, κάποιους με μοιραία κατάληξη.

Ενόψει του πιθανού κινδύνου κακοήθειας του δέρματος, οι ασθενείς που λαμβάνουν Sandimmun, ιδίως εκείνοι που θεραπεύονται για ψωρίαση ή ατοπική δερματίτιδα, πρέπει να λαμβάνουν προειδοποίηση να αποφεύγουν την υπερβολική και χωρίς προστασία έκθεση στον ήλιο και να μην υποβάλλονται ταυτοχρόνως σε θεραπεία με υπεριώδη ακτινοβολία Β ή σε φωτοχημειοθεραπεία με PUVA.

Λοιμώξεις

Όπως συμβαίνει και με άλλα ανοσοκατασταλτικά, η κυκλοσπορίνη προδιαθέτει τους ασθενείς για ανάπτυξη ποικίλων βακτηριακών, μυκητιασικών, παρασιτικών και ιογενών λοιμώξεων, συχνά από ευκαιριακά παθογόνα. Σε ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη έχει παρατηρηθεί ενεργοποίηση λανθανουσών λοιμώξεων από polyomavirus που μπορεί να οδηγήσει σε σχετιζόμενη με polyomavirus νεφροπάθεια (PVAN), ιδιαίτερα σε νεφροπάθεια λόγω του ιού BK (BKVN), ή σε σχετιζόμενη με τον ιό JC προιούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). Αυτές οι καταστάσεις σχετίζονται συχνά με υψηλό ολικό ανοσοκατασταλτικό φορτίο και θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη διαφορική διάγνωση ανοσοκατεσταλμένων ασθενών με επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία ή νευρολογικά συμπτώματα. Έχουν αναφερθεί σοβαρές και/ή θανατηφόρες εκβάσεις. Πρέπει να εφαρμόζονται αποτελεσματικές προληπτικές και θεραπευτικές στρατηγικές, ιδιαίτερα σε ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλή μακροχρόνια ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

Νεφροτοξικότητα

Μια συχνή και δυνητικώς σοβαρή επιπλοκή, η αύξηση της κρεατινίνης και της ουρίας ορού, μπορεί να παρουσιαστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Sandimmun. Αυτές οι λειτουργικές μεταβολές είναι δόσοεξαρτώμενες και αρχικά αναστρέψιμες και συνήθως ανταποκρίνονται στη μείωση της δόσης. Κατά τη μακροχρόνια θεραπεία, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν δομικές αλλοιώσεις των νεφρών (π.χ. διάμεση ίνωση), οι οποίες σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού πρέπει να διαφοροποιηθούν από αλλοιώσεις οφειλόμενες σε χρόνια απόρριψη. Απαιτείται, συνεπώς, συχνή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες για την εκάστοτε ένδειξη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Ηπατοτοξικότητα

Το Sandimmun μπορεί επίσης να προκαλέσει δόσοεξαρτώμενες, αναστρέψιμες αυξήσεις της χολερυθρίνης του ορού και των ηπατικών ενζύμων (βλ. παράγραφο 4.8). Έχουν υπάρξει αναφορές, τόσο μεμονωμένες όσο και αυθόρμητες, ηπατοτοξικότητας και ηπατικής βλάβης, συμπεριλαμβανομένης της χολόστασης, του ίκτερου, της ηπατίτιδας και της ηπατικής ανεπάρκειας σε ασθενείς που θεραπεύονται με κυκλοσπορίνη. Οι περισσότερες αναφορές αφορούσαν ασθενείς με σημαντικές συννοσηρότητες, υποκείμενες καταστάσεις και άλλους συγχυτικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των επιπλοκών από λοιμώξεις και των συγχορηγούμενων ηπατοτοξικών θεραπειών. Σε ορισμένες περιπτώσεις, κυρίως σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, έχουν αναφερθεί μοιραίες εκβάσεις (βλ. παράγραφο 4.8). Απαιτείται στενή παρακολούθηση των παραμέτρων αξιολόγησης της ηπατικής λειτουργίας και οι μη φυσιολογικές τιμές μπορεί να καταστήσουν αναγκαία τη μείωση της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Σε ηλικιωμένους ασθενείς η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται με ιδιαίτερη προσοχή.

Παρακολούθηση των επιπέδων κυκλοσπορίνης (βλ. παράγραφο 4.2)

Όταν το Sandimmun χρησιμοποιείται σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων κυκλοσπορίνης στο αίμα είναι ένα σημαντικό μέτρο ασφαλείας. Για την παρακολούθηση των επιπέδων κυκλοσπορίνης στο ολικό αίμα προτιμάται ένα ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα (μέτρηση της μητρικής ουσίας). Μπορεί ακόμη να χρησιμοποιηθεί μέθοδος υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC), η οποία επίσης μετράει τη μητρική ένωση. Αν χρησιμοποιείται πλάσμα ή ορός, πρέπει να ακολουθείται ένα τυποποιημένο πρωτόκολλο διαχωρισμού (χρόνου και θερμοκρασίας). Για την αρχική παρακολούθηση των ασθενών με μεταμόσχευση ήπατος πρέπει να χρησιμοποιείται είτε το ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα είτε να γίνονται παράλληλες μετρήσεις και με το ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα και με το μη ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα, ώστε να διασφαλίζεται δοσολογία που παρέχει επαρκή ανοσοκαταστολή.

Σε μη-μεταμοσχευμένους ασθενείς συνιστάται περιστασιακή παρακολούθηση των επιπέδων κυκλοσπορίνης στο αίμα, π.χ. όταν το Sandimmun συγχωρηγείται με δραστικές ουσίες που μπορεί να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική της κυκλοσπορίνης ή σε περίπτωση ασυνήθους κλινικής ανταπόκρισης (π.χ. έλλειψη αποτελεσματικότητας ή αυξημένη δυσανεξία στο φάρμακο όπως νεφρική δυσλειτουργία).

Πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη ότι η συγκέντρωση της κυκλοσπορίνης στο αίμα, το πλάσμα ή τον ορό είναι μόνο ένας από τους πολλούς παράγοντες που συμβάλλουν στην κλινική κατάσταση του ασθενούς. Συνεπώς, τα αποτελέσματα πρέπει να χρησιμεύουν μόνο ως οδηγός για τη δοσολογία σε συνάρτηση με τις άλλες κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους.

Υπέρταση

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Sandimmun απαιτείται τακτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης. Εάν εμφανισθεί υπέρταση, πρέπει να δοθεί κατάλληλη αντιυπερτασική αγωγή. Πρέπει να προτιμώνται οι αντιυπερτασικοί παράγοντες που δεν επηρεάζουν την φαρμακοκινητική της κυκλοσπορίνης, π.χ. η ισραδιπίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Αύξηση λιπιδίων αίματος

Επειδή έχει αναφερθεί ότι το Sandimmun προκαλεί αναστρέψιμη ήπια αύξηση των λιπιδίων του αίματος, συνιστάται η μέτρηση των λιπιδίων πριν από την αγωγή και μετά τον πρώτο μήνα της θεραπείας. Σε περίπτωση αυξημένων λιπιδίων πρέπει να εξετάζονται οι δυνατότητες περιορισμού του διαιτητικού λίπους και, αν ενδείκνυται, ελάττωσης της δόσης.

Υπερκαλιαιμία

Η κυκλοσπορίνη αυξάνει τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας, ειδικά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Συνιστάται επίσης προσοχή όταν η κυκλοσπορίνη συγχωρηγείται με καλιοσυντηρητικά φάρμακα (π.χ. καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (AMEA), ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II) ή με καλιούχα φαρμακευτικά προϊόντα, καθώς επίσης και σε ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα πλούσια σε κάλιο. Σε αυτές τις περιπτώσεις συνιστάται έλεγχος των επιπέδων καλίου.

Υπομαγνησιαμία

Η κυκλοσπορίνη αυξάνει την κάθαρση του μαγνησίου. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε συμπτωματική υπομαγνησιαμία, ειδικά στη περιεγχειρητική περίοδο της μεταμόσχευσης. Συνεπώς, συνιστάται έλεγχος των επιπέδων μαγνησίου του ορού κατά την περιεγχειρητική περίοδο της μεταμόσχευσης, ιδίως παρουσία νευρολογικών συμπτωμάτων/σημείων. Εάν κριθεί απαραίτητο, πρέπει να χορηγείται συμπλήρωμα μαγνησίου.

Υπερουριχαιμία

Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με υπερουριχαιμία.

Εμβόλια από ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κυκλοσπορίνη, ο εμβολιασμός μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικός. Η χρήση εμβολίων από ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλληλεπιδράσεις

Απαιτείται προσοχή όταν η κυκλοσπορίνη συγχωρηγείται με φάρμακα που αυξάνουν ή μειώνουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης στο πλάσμα, μέσω αναστολής ή επαγωγής του CYP3A4 και/ή της P-γλυκοπρωτεΐνης (βλ. παράγραφο 4.5).

Η νεφροτοξικότητα πρέπει να παρακολουθείται κατά την έναρξη της συγχωρήγησης της κυκλοσπορίνης με δραστικές ουσίες που αυξάνουν τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης ή με δραστικές ουσίες που εμφανίζουν συνεργική νεφροτοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.5).

Η συγχωρήγηση κυκλοσπορίνης και τακρόλιμους πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Η κυκλοσπορίνη είναι αναστολέας του CYP3A4, της P-γλυκοπρωτεΐνης αντλίας εκροής πολλών φαρμάκων και των πρωτεϊνών μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) και μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα πλάσματος των συγχωρηγούμενων φαρμάκων που είναι υποστρώματα αυτού του ενζύμου και/ή μεταφορείς. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχωρήγηση της κυκλοσπορίνης με τέτοια φάρμακα ή θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση τους (βλ. παράγραφο 4.5). Η κυκλοσπορίνη αυξάνει την έκθεση στους αναστολείς της HMG-CoA ρεδοκτάσης (στατίνες). Σε περίπτωση συγχωρήγησης με κυκλοσπορίνη, η δοσολογία των στατινών θα πρέπει να μειώνεται και η ταυτόχρονη χρήση ορισμένων στατινών θα πρέπει να αποφεύγεται σύμφωνα με τις συστάσεις στην επισήμανσή τους. Η θεραπεία με στατίνες είναι αναγκαίο να αναστέλλεται προσωρινά ή να διακόπτεται σε ασθενείς με σημεία και συμπτώματα μυοπάθειας ή σε εκείνους με προδιαθεσικούς παράγοντες για σοβαρή νεφρική βλάβη, συμπεριλαμβανομένης και της νεφρικής ανεπάρκειας από ραβδομυόλυση (βλ. παράγραφο 4.5).

Μετά από ταυτόχρονη χορήγηση κυκλοσπορίνης και *λερκανιδιπίνης*, η AUC της *λερκανιδιπίνης* τριπλασιάστηκε και η AUC της κυκλοσπορίνης αυξήθηκε κατά 21%. Ως εκ τούτου, πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χορήγηση κυκλοσπορίνης και *λερκανιδιπίνης*. Η χορήγηση της κυκλοσπορίνης 3 ώρες μετά την *λερκανιδιπίνη* δεν επέφερε μεταβολή στην AUC της *λερκανιδιπίνης*, αλλά η AUC της κυκλοσπορίνης αυξήθηκε κατά 27%. Αυτός ο συνδυασμός πρέπει συνεπώς να χορηγείται με προσοχή αφήνοντας ένα μεσοδιάστημα τουλάχιστον 3 ωρών.

Ειδικά έκδοχα: Υδρογονωμένο πολυοξυλιωμένο 40 καστορέλαιο

Το Sandimmun περιέχει υδρογονωμένο πολυοξυλιωμένο 40 καστορέλαιο το οποίο μπορεί να προκαλέσει στομαχικές διαταραχές και διάρροια.

Ειδικά έκδοχα: Αιθανόλη

Το Sandimmun περιέχει περίπου 12% vol. αιθανόλη. Μία δόση 500 mg Sandimmun περιέχει 500 mg αιθανόλης, που ισοδυναμούν με σχεδόν 15 ml μπύρας ή 5 ml κρασιού. Αυτό μπορεί να είναι επιβλαβές για αλκοολικούς ασθενείς και πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε εγκύους ή θηλάζουσες γυναίκες, σε ασθενείς με ηπατική νόσο ή επιληψία ή αν ο ασθενής είναι παιδί.

Πρόσθετες προφυλάξεις σε μη μεταμοσχευμένους ασθενείς

Οι ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική δυσλειτουργία (εκτός των ασθενών με νεφρωσικό σύνδρομο με αποδεκτό βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας), μη ελεγχόμενη υπέρταση, μη ελεγχόμενες λοιμώξεις ή κάθε μορφής κακοήθεια δεν πρέπει να λαμβάνουν κυκλοσπορίνη.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας πρέπει να αξιολογείται η νεφρική λειτουργία με δύο τουλάχιστον μετρήσεις του eGFR. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να αξιολογείται συχνά καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας προκειμένου να είναι εφικτές οι αναπροσαρμογές της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Πρόσθετες προφυλάξεις στην ενδογενή ραγοειδίτιδα

Το Sandimmun πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με νευρολογικό σύνδρομο Behçet. Η νευρολογική κατάσταση αυτών των ασθενών πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά.

Η εμπειρία από τη χρήση του Sandimmun σε παιδιά με ενδογενή ραγοειδίτιδα είναι περιορισμένη.

Πρόσθετες προφυλάξεις στο νεφρωσικό σύνδρομο

Οι ασθενείς με μη φυσιολογική αρχική νεφρική λειτουργία θα πρέπει αρχικά να υποβάλλονται σε αγωγή με 2,5 mg/kg/ημέρα και πρέπει να παρακολουθούνται πολύ προσεκτικά.

Σε ορισμένους ασθενείς μπορεί να είναι δύσκολο να διαγνωσθεί η νεφρική δυσλειτουργία που οφείλεται στο Sandimmun εξαιτίας των μεταβολών στη νεφρική λειτουργία που σχετίζονται με το ίδιο το νεφρωσικό σύνδρομο. Αυτό εξηγεί γιατί, σε σπάνιες περιπτώσεις, έχουν παρατηρηθεί δομικές νεφρικές μεταβολές που σχετίζονται με το Sandimmun χωρίς αυξήσεις της κρεατινίνης ορού. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο νεφρικής βιοψίας για τους ασθενείς με στεροειδοεξαρτώμενη νεφροπάθεια ελαχίστων αλλοιώσεων, στους οποίους η θεραπεία με Sandimmun συνεχίζεται για περισσότερο από 1 έτος.

Σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο υπό θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά (συμπεριλαμβανομένης και της κυκλοσπορίνης) έχουν ενίοτε αναφερθεί περιστατικά κακοηθειών (συμπεριλαμβανομένου και λεμφώματος Hodgkin).

Πρόσθετες προφυλάξεις στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Μετά από 6 μήνες θεραπείας, η νεφρική λειτουργία πρέπει να αξιολογείται κάθε 4 έως 8 εβδομάδες ανάλογα με τη σταθερότητα της νόσου, τα συγχωρηγούμενα φάρμακα και τις συνυπάρχουσες παθήσεις. Συχνότεροι έλεγχοι είναι απαραίτητοι όταν αυξάνεται η δόση του Sandimmun, ή όταν αρχίζει παράλληλη θεραπεία με ΜΣΑΦ ή αυξάνεται η δόση τους.

Διακοπή της θεραπείας με Sandimmun συνιστάται επίσης εάν η υπέρταση που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν μπορεί να ελεγχθεί με κατάλληλη αγωγή.

Όπως και με άλλες μακροχρόνιες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή αν το Sandimmun χορηγείται σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη λόγω της νεφροτοξικής συνέργειας.

Πρόσθετες προφυλάξεις στην ψωρίαση

Συνιστάται διακοπή της θεραπείας με Sandimmun εάν η υπέρταση που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν μπορεί να ελεγχθεί με κατάλληλη αγωγή.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς πρέπει να θεραπεύονται μόνο σε περίπτωση ψωρίασης που προκαλεί ανικανότητα, και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται με ιδιαίτερη προσοχή.

Υπάρχει μόνο περιορισμένη εμπειρία από τη χρήση του Sandimmun σε παιδιά με ψωρίαση.

Σε ψωριασικούς ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη, καθώς και σε εκείνους υπό συμβατική ανοσοκατασταλτική θεραπεία, έχει αναφερθεί ανάπτυξη κακοηθειών (ιδιαίτερα του δέρματος). Οι δερματικές βλάβες που δεν είναι τυπικές της ψωρίασης, αλλά θέτουν την υπόνοια κακοήθειας ή πρόδρομης κακοήθειας, πρέπει να υποβάλλονται σε βιοψία πριν την έναρξη της αγωγής με Sandimmun. Ασθενείς με καρκινικές ή προ-καρκινικές βλάβες του δέρματος πρέπει να ακολουθούν θεραπεία με Sandimmun μόνο μετά από κατάλληλη θεραπεία αυτών των βλαβών και εάν δεν υπάρχει άλλη επιλογή για επιτυχή θεραπεία.

Σε λίγους ψωριασικούς ασθενείς υπό θεραπεία με Sandimmun έχουν εμφανισθεί λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές. Οι διαταραχές αυτές ανταποκρίθηκαν στην άμεση διακοπή της θεραπείας.

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Sandimmun δεν πρέπει να εκτίθενται ταυτόχρονα σε υπεριώδη ακτινοβολία Β ή σε φωτοχημειοθεραπεία PUVA.

Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις στην ατοπική δερματίτιδα

Συνιστάται διακοπή της θεραπείας με Sandimmun εάν η υπέρταση που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν μπορεί να ελεγχθεί με κατάλληλη αγωγή.

Η εμπειρία από τη χρήση του Sandimmun σε παιδιά με ατοπική δερματίτιδα είναι περιορισμένη.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς πρέπει να θεραπεύονται μόνο παρουσία ατοπικής δερματίτιδας που προκαλεί ανικανότητα και η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται με ιδιαίτερη προσοχή.

Οι εξάρσεις της ατοπικής δερματίτιδας συχνά σχετίζονται με καλοήγη λεμφαδενοπάθεια που πάντα εξαφανίζεται αυτόματα ή με τη γενική βελτίωση της νόσου.

Η λεμφαδενοπάθεια που παρατηρείται κατά τη διάρκεια της αγωγής με κυκλοσπορίνη πρέπει να ελέγχεται τακτικά.

Όταν η λεμφαδενοπάθεια επιμένει, παρά τη γενική βελτίωση της ενεργότητας της νόσου, συνιστάται να γίνεται βιοψία σαν προφυλακτικό μέτρο ώστε να επιβεβαιώνεται η απουσία λεμφώματος.

Οι ενεργές λοιμώξεις από ιό του απλού έρπητα πρέπει να υφίστανται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Sandimmun, αλλά δεν αποτελούν απαραίτητως αιτία διακοπής της θεραπείας αν εμφανισθούν κατά τη διάρκεια της αγωγής, εκτός αν η λοίμωξη είναι σοβαρή.

Οι λοιμώξεις του δέρματος από *Staphylococcus aureus* δεν αποτελούν απόλυτη αντένδειξη για τη θεραπεία με Sandimmun, αρκεί να ελέγχεται η λοίμωξη με κατάλληλους αντιβακτηριακούς παράγοντες. Η από του στόματος ερυθρομυκίνη, η οποία είναι γνωστό ότι μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση της κυκλοσπορίνης στο αίμα (βλ. παράγραφο 4.5), πρέπει να αποφεύγεται. Αν δεν υπάρχει εναλλακτική, συνιστάται η στενή παρακολούθηση των επιπέδων κυκλοσπορίνης στο αίμα, της νεφρικής λειτουργίας και τυχόν ανεπιθύμητων ενεργειών της κυκλοσπορίνης.

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Sandimmun δεν πρέπει να εκτίθενται ταυτόχρονα σε υπεριώδη ακτινοβολία B ή σε φωτοχημειοθεραπεία PUVA.

Παιδιατρική χρήση σε ενδείξεις εκτός μεταμόσχευσης

Εκτός της θεραπείας του νεφρωσικού συνδρόμου, δεν υπάρχει επαρκής διαθέσιμη εμπειρία με το Sandimmun. Δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη χρήση του σε παιδιά ηλικίας κάτω των 16 ετών για ενδείξεις εκτός μεταμόσχευσης πλην του νεφρωσικού συνδρόμου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Από τα πολλά φάρμακα που έχει αναφερθεί ότι αλληλεπιδρούν με την κυκλοσπορίνη, παρατίθενται ακολούθως εκείνα των οποίων οι αλληλεπιδράσεις είναι τεκμηριωμένες και έχουν κλινικές επιπτώσεις.

Διάφοροι παράγοντες είναι γνωστό ότι είτε αυξάνουν είτε μειώνουν τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο πλάσμα ή στο ολικό αίμα, συνήθως με αναστολή ή επαγωγή των ενζύμων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό της κυκλοσπορίνης, ειδικά του CYP3A4.

Η κυκλοσπορίνη είναι επίσης αναστολέας του CYP3A4, της γλυκοπρωτεΐνης -P που αποτελεί αντλία εκροής πολλών φαρμάκων και των πρωτεϊνών μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) και μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα στο πλάσμα συγχωρηγούμενων φαρμάκων που είναι υποστρώματα και/ή μεταφορείς αυτού του ενζύμου.

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μειώνουν ή αυξάνουν τη βιοδιαθεσιμότητα της κυκλοσπορίνης: Σε μεταμοσχευμένους ασθενείς απαιτούνται συχνές μετρήσεις των επιπέδων κυκλοσπορίνης και, αν είναι αναγκαίο, προσαρμογές των δόσεων της κυκλοσπορίνης, ιδιαίτερα κατά την έναρξη ή τη διακοπή του συγχωρηγούμενου φαρμάκου. Σε ασθενείς εκτός μεταμόσχευσης είναι λιγότερο παγιωμένη η σχέση ανάμεσα στα επίπεδα αίματος και στις κλινικές επιδράσεις. Εάν χορηγούνται ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν τα επίπεδα κυκλοσπορίνης, μπορεί η συχνή αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας και η προσεκτική παρακολούθηση των σχετιζόμενων με την κυκλοσπορίνη ανεπιθύμητων ενεργειών να είναι πιο κατάλληλες από τη μέτρηση των επιπέδων στο αίμα.

Φάρμακα που μειώνουν τα επίπεδα κυκλοσπορίνης

Όλοι οι επαγωγείς του CYP3A4 και/ή της P-γλυκοπρωτεΐνης αναμένεται να μειώσουν τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης. Παραδείγματα φαρμάκων που μειώνουν τα επίπεδα κυκλοσπορίνης είναι:

Βαρβιτουρικά, καρβαμαζεπίνη, οξυκαρβαζεπίνη, φαινοτοΐνη, ναφαιλλίνη, ενδοφλέβια σουλφαδιμιδίνη, προμπουκόλη, ορλιστάτη, υπερικό το διάτρητο (βότανο St. John's wort), τικλοπιδίνη, σουλφινπυραζόνη, τερβιναφίνη, βοσεντάνη.

Προϊόντα που περιέχουν *Υπερικό το διάτρητο* (St John's wort) δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με το Sandimmun εξαιτίας του κινδύνου μείωσης των επιπέδων κυκλοσπορίνης στο αίμα και επομένως μείωσης της δραστηριότητας (βλ. παράγραφο 4.3).

Η *ριφαμπικίνη* επάγει τον εντερικό και ηπατικό μεταβολισμό της κυκλοσπορίνης. Οι δόσεις της κυκλοσπορίνης μπορεί να χρειασθεί να αυξηθούν κατά 3 έως 5 φορές στη διάρκεια της συγχορήγησης.

Η *οκτρεοτίδη* μειώνει την απορρόφηση της από του στόματος κυκλοσπορίνης και μπορεί να είναι αναγκαία η μείωση της δόσης της κυκλοσπορίνης κατά 50% ή η αλλαγή σε ενδοφλέβια χορήγηση.

Φάρμακα που αυξάνουν τα επίπεδα κυκλοσπορίνης

Όλοι οι αναστολείς του CYP3A4 και/ή της P-γλυκοπρωτεΐνης μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένα επίπεδα κυκλοσπορίνης. Παραδείγματα είναι:

Νικαρδιπίνη, μετοκλοπραμίδα, από του στόματος αντισυλληπτικά, μεθυλπρεδνιζολόνη (υψηλές δόσεις), αλλοπουρινόλη, χολικό οξύ και παράγωγά του, αναστολείς πρωτεάσης, imatinib, κολχικίνη, νεφαζοδόνη.

Μακρολιδικά αντιβιοτικά: Η *ερυθρομυκίνη* μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην κυκλοσπορίνη 4 έως 7 φορές, ενίοτε με αποτέλεσμα την νεφροτοξικότητα. Η *κλαριθρομυκίνη* έχει αναφερθεί ότι διπλασιάζει την έκθεση στην κυκλοσπορίνη. Η *αζιθρομυκίνη* αυξάνει τα επίπεδα κυκλοσπορίνης κατά περίπου 20%.

Αζόλες: Η *κετοконаζόλη*, η *φλουконаζόλη*, η *ιτραконаζόλη* και η *βοριконаζόλη* θα μπορούσαν να υπερδιπλασιάσουν την έκθεση στην κυκλοσπορίνη.

Η *βεραπαμίλη* αυξάνει τις συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης στο αίμα 2 έως 3 φορές.

Η συγχορήγηση με *τελαπρεβίρη* οδήγησε σε αύξηση κατά 4,64 φορές της έκθεσης στην κυκλοσπορίνη κανονικοποιημένης δόσης (AUC).

Η *αμιοδαρόνη* αυξάνει σημαντικά τη συγκέντρωση της κυκλοσπορίνης στο πλάσμα και συγχρόνως αυξάνει την κρεατινίνη ορού. Αυτή η αλληλεπίδραση μπορεί να επιμένει για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά τη διακοπή της αμιοδαρόνης, εξαιτίας του πολύ μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής της (περίπου 50 ημέρες).

Η *δαναζόλη* έχει αναφερθεί ότι αυξάνει τη συγκέντρωση της κυκλοσπορίνης στο αίμα κατά περίπου 50%.

Η *διλτιαζέμη* (σε δόσεις 90 mg/ημέρα) μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση της κυκλοσπορίνης στο πλάσμα κατά έως και 50%.

Το *imatinib* μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην κυκλοσπορίνη και την C_{max} κατά περίπου 20%.

Αλληλεπιδράσεις με τροφές

Η ταυτόχρονη κατανάλωση γκρέϊπφρουτ και χυμού γκρέϊπφρουτ έχει αναφερθεί ότι αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα της κυκλοσπορίνης.

Συνδυασμοί με αυξημένο κίνδυνο νεφροτοξικότητας

Συνιστάται προσοχή όταν χορηγείται κυκλοσπορίνη μαζί με άλλες δραστικές ουσίες που εμφανίζουν νεφροτοξική συνέργεια, όπως: *αμινογλυκοσίδες* (συμπεριλαμβανομένων της *γενταμικίνης* και της *τομπραμικίνης*), *αμφοτερικίνη Β*, *σιπροφλοξασίνη*, *βανκομυκίνη*, *τριμεθοπρίμη*, (+ *σουλφαμεθοξαζόλη*), *παράγωγα του φιμπρικού οξέος* (π.χ. *μπεξαφιμπράτη*, *φenoφιμπράτη*), *μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα* (συμπεριλαμβανομένης της *δικλοφαινάκης*, *ναπροξένης*, *σουλινδάκης*), *μελφαλάνη*, *ανταγωνιστές των H₂ υποδοχέων* (π.χ. *σιμετιδίνη*, *ρανιτιδίνη*), *μεθοτρεξάτη* (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατά την ταυτόχρονη χρήση ενός φαρμάκου που μπορεί να ασκεί συνεργική νεφροτοξική δράση, πρέπει να διενεργείται τακτικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας. Σε περίπτωση σημαντικής νεφρικής δυσλειτουργίας

η δοσολογία του συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να μειώνεται ή να εξετάζεται το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας.

Η συγχωρήγηση κυκλοσπορίνης και τακρόλιμους πρέπει να αποφεύγεται εξαιτίας του κινδύνου νεφροτοξικότητας και της φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης μέσω CYP3A4 και/ή P-gp (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιδράσεις της κυκλοσπορίνης σε άλλα φάρμακα

Η κυκλοσπορίνη είναι αναστολέας του CYP3A4, της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) μεταφορέα εκροής πολλών φαρμάκων και των πρωτεϊνών μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP). Η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων που είναι υποστρώματα του CYP3A4, της P-gp και των OATP με κυκλοσπορίνη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα στο πλάσμα των συγχωρηγούμενων φαρμάκων που είναι υποστρώματα αυτού του ενζύμου και/ή μεταφορέα.

Μερικά παραδείγματα αναφέρονται παρακάτω:

Η κυκλοσπορίνη μπορεί να μειώσει την κάθαρση της *διγοζίνης*, της *κολχικίνης*, των *αναστολέων της HMG-CoA ρεδοουκτάσης (στατινών)* και της *ετοποσίδης*. Εάν κάποιο από αυτά τα φάρμακα χορηγείται ταυτόχρονα με την κυκλοσπορίνη, απαιτείται στενή κλινική παρακολούθηση ώστε να είναι εφικτή η έγκαιρη διάγνωση των τοξικών επιδράσεων των φαρμακευτικών προϊόντων και η επακόλουθη μείωση της δόσης τους ή διακοπή τους. Όταν συγχωρηγούνται με κυκλοσπορίνη, η δοσολογία των στατινών πρέπει να μειώνεται και η συγχωρήγηση ορισμένων στατινών να αποφεύγεται σύμφωνα με τις συστάσεις της επισήμανσής τους. Στον Πίνακα 1 περιγράφονται οι μεταβολές στην έκθεση στις ευρέως χρησιμοποιούμενες στατίνες όταν αυτές συγχωρηγούνται με κυκλοσπορίνη. Η θεραπεία με στατίνες πρέπει να αναστέλλεται προσωρινά ή να διακόπτεται σε ασθενείς με σημεία και συμπτώματα μυοπάθειας ή με προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νεφρική βλάβη, συμπεριλαμβανομένης και της νεφρικής ανεπάρκειας, συνεπεία ραβδομυόλυσης.

Πίνακας 1 Περίληψη των μεταβολών στην έκθεση στις στατίνες που συνήθως συγχωρηγούνται με κυκλοσπορίνη

Στατίνη	Διαθέσιμες δόσεις	Μεταβολή στην έκθεση κατά τη συγχωρήγηση με κυκλοσπορίνη
Ατορβαστατίνη	10-80 mg	8-10
Σιμβαστατίνη	10-80 mg	6-8
Φλουβαστατίνη	20-80 mg	2-4
Λοβαστατίνη	20-40 mg	5-8
Πραβαστατίνη	20-80 mg	5-10
Ροσουβαστατίνη	5-40 mg	5-10
Πιταβαστατίνη	1-4 mg	4-6

Συνιστάται προσοχή κατά τη συγχωρήγηση κυκλοσπορίνης με λερκανιδιπίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Μετά από συγχωρήγηση κυκλοσπορίνης και *αλισκιρένης*, ένα υπόστρωμα της Pgp, η C_{max} της αλισκιρένης αυξήθηκε κατά περίπου 2,5 φορές και η AUC κατά περίπου 5 φορές. Ωστόσο, το φαρμακοκινητικό προφίλ της κυκλοσπορίνης δεν μεταβλήθηκε σημαντικά. Η συγχωρήγηση κυκλοσπορίνης και αλισκιρένης δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση *ετεζιλικής δαβιγατράνης* εξαιτίας της ανασταλτικής δράσης της κυκλοσπορίνης στην P-gp (βλ. παράγραφο 4.3).

Η συγχωρήγηση της *νιφεδιπίνης* με κυκλοσπορίνη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη συχνότητα υπερπλασίας των ούλων σε σύγκριση με αυτή που εμφανίζεται όταν η κυκλοσπορίνη χορηγείται μόνη της.

Η συγχωρήγηση *δικλοφαινάκης* και κυκλοσπορίνης έχει βρεθεί ότι αυξάνει σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα της δικλοφαινάκης, με πιθανή συνέπεια την αναστρέψιμη νεφρική δυσλειτουργία. Η αύξηση της

βιοδιαθεσιμότητας της δικλοφαινάκης πιθανόν να προκαλείται από τη μείωση της υψηλής δράσης πρώτης διόδου. Εάν ΜΣΑΦ με χαμηλή δράση πρώτης διόδου (π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ) συγχωρηθούν με κυκλοσπορίνη, δεν αναμένεται καμία αύξηση στη βιοδιαθεσιμότητά τους.

Έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις της κρεατινίνης ορού σε μελέτες στις οποίες χορηγούσαν *εβερόλιμους* ή *σιρόλιμους* σε συνδυασμό με πλήρη δοσολογία κυκλοσπορίνης σε μικρογαλάκτωμα. Η δράση αυτή είναι συχνά αναστρέψιμη με μείωση της δόσης της κυκλοσπορίνης. Το εβερόλιμους ή το σιρόλιμους είχαν μικρή μόνο επίδραση στη φαρμακοκινητική της κυκλοσπορίνης. Η συγχωρήγηση κυκλοσπορίνης αυξάνει σημαντικά τα επίπεδα εβερόλιμους ή σιρόλιμους στο αίμα.

Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση *καλιοσυντηρητικών φαρμακευτικών προϊόντων* (π.χ. *καλιοσυντηρητικών διουρητικών, αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) ή φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κάλιο* καθώς μπορεί να προκαλέσουν σημαντική αύξηση του καλίου στον ορό (βλ. παράγραφο 4.4).

Η κυκλοσπορίνη μπορεί να αυξήσει την συγκέντρωση της *ρεπαγλινίδης* στο πλάσμα και συνεπώς να αυξήσει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας.

Η συγχωρήγηση *βοσεντάνης* και κυκλοσπορίνης σε υγιείς εθελοντές αύξησε την έκθεση στη βοσεντάνη σε πολλαπλάσιες τιμές και μείωσε την έκθεση στην κυκλοσπορίνη κατά 35%. Δεν συνιστάται η συγχωρήγηση κυκλοσπορίνης και βοσεντάνης (βλ. την παραπάνω υποπαράγραφο «Φάρμακα που μειώνουν τα επίπεδα κυκλοσπορίνης» και την παράγραφο 4.3).

Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων *αμπρισεντάνης* και κυκλοσπορίνης σε υγιείς εθελοντές είχε ως αποτέλεσμα σχεδόν διπλασιασμό της έκθεσης στην αμπρισεντάνη, ενώ η έκθεση στην κυκλοσπορίνη αυξήθηκε οριακά (περίπου 10%).

Σημαντική αύξηση της έκθεσης στις *ανθρακυκλίνες* (π.χ. *δοξορουβικίνη, μιτοξανδρόνη, δαουνορουβικίνη*) παρατηρήθηκε σε ογκολογικούς ασθενείς με ενδοφλέβια συγχωρήγηση ανθρακυκλίνης και πολύ υψηλών δόσεων κυκλοσπορίνης.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κυκλοσπορίνη οι εμβολιασμοί μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί και η χρήση εμβολίων με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς πρέπει να αποφεύγεται.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα σε αρουραίους και κουνέλια.

Η εμπειρία με το Sandimmun σε έγκυες γυναίκες είναι περιορισμένη. Έγκυες γυναίκες που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες μετά από μεταμόσχευση, στις οποίες συμπεριλαμβάνεται η κυκλοσπορίνη και σχήματα που περιέχουν κυκλοσπορίνη, διατρέχουν κίνδυνο πρόωρου τοκετού (<37 εβδομάδες).

Είναι διαθέσιμος περιορισμένος αριθμός παρατηρήσεων σε παιδιά που έχουν εκτεθεί σε κυκλοσπορίνη *in utero*, μέχρι την ηλικία των 7 ετών περίπου. Σε αυτά τα παιδιά η νεφρική λειτουργία και η αρτηριακή πίεση ήταν φυσιολογικές. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες και, επομένως, το Sandimmun δεν πρέπει να χορηγείται κατά την κύηση εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος για τη μητέρα δικαιολογεί τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο. Η περιεκτικότητα των σκευασμάτων Sandimmun σε αιθανόλη πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη στις έγκυες γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.4).

Θηλασμός

Η κυκλοσπορίνη διέρχεται στο μητρικό γάλα. Η περιεκτικότητα των σκευασμάτων Sandimmun σε αιθανόλη πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη στις θηλάζουσες γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.4). Οι μητέρες που λαμβάνουν θεραπεία με Sandimmun δεν πρέπει να θηλάζουν λόγω της πιθανής πρόκλησης σοβαρών

ανεπιθύμητων ενεργειών στα θηλάζοντα νεογνά/βρέφη από το Sandimmun. Πρέπει να αποφασισθεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί το φάρμακο, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος της θεραπείας για την μητέρα.

Γονιμότητα

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την επίδραση του Sandimmun στην ανθρώπινη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τις επιδράσεις του Sandimmun στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες και σχετίζονται με τη χορήγηση κυκλοσπορίνης περιλαμβάνουν νεφρική δυσλειτουργία, τρόμο, υπερτρίχωση, υπέρταση, διάρροια, ανορεξία, ναυτία και έμετο.

Πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία με κυκλοσπορίνη είναι δοσοεξαρτώμενες και ανταποκρίνονται στη μείωση της δόσης. Στις διάφορες ενδείξεις το συνολικό φάσμα των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι ουσιαστικά το ίδιο· υπάρχουν, ωστόσο, διαφορές στη συχνότητα και σοβαρότητα. Ως αποτέλεσμα των υψηλότερων αρχικών δόσεων και της μακρόχρονης θεραπείας συντήρησης που απαιτείται μετά τη μεταμόσχευση, οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πιο συχνές και συνήθως πιο σοβαρές σε μεταμοσχευμένους ασθενείς από ότι σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για άλλες ενδείξεις.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί μετά από ενδοφλέβια χορήγηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης και των θεραπευτικών σχημάτων που περιέχουν κυκλοσπορίνη, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων (ιογενών, βακτηριακών, μυκητιασικών, παρασιτικών) (βλ. παράγραφο 4.4). Μπορεί να παρουσιασθούν γενικευμένες και εντοπισμένες λοιμώξεις. Μπορεί ακόμη να επιδεινωθούν προϋπάρχουσες λοιμώξεις και η επανενεργοποίηση λοιμώξεων από polyomavirus μπορεί να οδηγήσει σε σχετιζόμενη με polyomavirus νεφροπάθεια (PVAN) ή σε σχετιζόμενη με τον ιό JC προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). Έχουν αναφερθεί σοβαρές και/ή θανατηφόρες εκβάσεις.

Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)

Ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η κυκλοσπορίνη και τα θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν κυκλοσπορίνη, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λεμφωμάτων ή λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών και άλλων κακοηθειών, ιδιαίτερα του δέρματος. Η συχνότητα των κακοηθειών αυξάνεται με την αύξηση των δόσεων και της διάρκειας της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Ορισμένες κακοήθειες μπορεί να είναι θανατηφόρες.

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου από κλινικές μελέτες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου από κλινικές μελέτες (Πίνακας 1) καταγράφονται σύμφωνα με την κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA. Σε κάθε κατηγορία/οργανικό σύστημα οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου κατατάσσονται ανά συχνότητα, με πρώτες τις πιο συχνές αντιδράσεις. Σε κάθε κατηγορία συχνότητας οι φαρμακευτικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας βαρύτητας. Επιπλέον, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε φαρμακευτική ανεπιθύμητη ενέργεια βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση (CIOMS III): πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Φαρμακευτικές ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Συχνές	Λευκοπενία
Όχι συχνές	Θρομβοπενία, αναιμία
Σπάνιες	Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία
Μη γνωστές*	Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Πολύ συχνές	Υπερλιπιδαιμία
Συχνές	Υπεργλυκαιμία, ανορεξία, υπερουριχαιμία, υπερκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές	Τρόμος, κεφαλαλγία
Συχνές	Σπασμοί, παραισθησία
Όχι συχνές	Εγκεφαλοπάθεια, συμπεριλαμβανομένου του Συνδρόμου Οπίσθιας Αναστρέψιμης Εγκεφαλοπάθειας (PRES), σημεία και συμπτώματα όπως σπασμοί, σύγχυση, αποπροσανατολισμός, μειωμένη αποκρισιμότητα, διέγερση, άπννια, οπτικές διαταραχές, φλοιώδης τύφλωση, κόμα, πάρεση και παρεγκεφαλιδική αταξία
Σπάνιες	Κινητική πολυνευροπάθεια
Πολύ σπάνιες	Οίδημα του οπτικού δίσκου συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος της οπτικής θηλής, με δυνητική οπτική βλάβη δευτεροπαθή καλοήθους ενδοκρανιακής υπέρτασης
Μη γνωστές*	Ημικρανία

Αγγειακές διαταραχές

Πολύ συχνές	Υπέρταση
Συχνές	Έξαιψη

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές	Ναυτία, έμετος, κοιλιακή δυσφορία/άλγος, διάρροια, υπερπλασία ούλων, πεπτικό έλκος
Σπάνιες	Παγκρεατίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Συχνές	Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).
Μη γνωστές*	Ηπατοτοξικότητα και ηπατική βλάβη στην οποία συμπεριλαμβάνονται η χολόσταση, ο ίκτερος, η ηπατίτιδα και η ηπατική ανεπάρκεια με μοιραία έκβαση ορισμένες φορές (βλ. παράγραφο 4.4)

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ συχνές	Δακτυλίστιος
Συχνές	Ακμή, υπερτρίχωση
Όχι συχνές	Αλλεργικά εξανθήματα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές	Μυαλγία, μυϊκές κράμπες
Σπάνιες	Μυϊκή αδυναμία, μυοπάθεια

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Πολύ συχνές	Νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4)
-------------	---

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Σπάνιες	Διαταραχές εμμήνου ρύσεως, γυναικομαστία
---------	--

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές	Πυρεξία, κόπωση
Όχι συχνές	Οίδημα, αύξηση σωματικού βάρους

* Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, των οποίων δεν είναι γνωστή η συχνότητα λόγω έλλειψης του πραγματικού πληθυσμού αναφοράς.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά

Έχουν υπάρξει μεμονωμένες και αυθόρμητες αναφορές ηπατοτοξικότητας και ηπατοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της χολόστασης, του ίκτερου, της ηπατίτιδας και της ηπατικής ανεπάρκειας, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με κυκλοσπορίνη. Οι περισσότερες αναφορές αφορούσαν ασθενείς με σημαντική συν- νοσηρότητα, υποκείμενες καταστάσεις και άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένων επιπλοκών από λοιμώξεις και συγχρησιμοποιούμενων ηπατοτοξικών θεραπειών. Σε ορισμένες περιπτώσεις, κυρίως σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, έχουν αναφερθεί μοιραίες εκβάσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Οξεία και χρόνια νεφροτοξικότητα

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπείες με αναστολείς καλσινευρίνης (CNI), συμπεριλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης και των θεραπευτικών σχημάτων που περιέχουν κυκλοσπορίνη, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο οξείας ή χρόνιας νεφροτοξικότητας. Έχουν υπάρξει αναφορές από κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά που σχετίζονται με τη χρήση του Sandimmun. Σε περιπτώσεις οξείας νεφροτοξικότητας αναφέρθηκαν διαταραχές της ομοιόστασης ιόντων, όπως υπερκαλιαιμία, υπομαγνησισαιμία και υπερουριχαιμία. Τα περιστατικά στα οποία αναφέρθηκαν χρόνιες μορφολογικές μεταβολές περιελάμβαναν υαλίνωση αρτηριδίων, σωληναριακή ατροφία και διάμεση ίνωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι κλινικές μελέτες έχουν συμπεριλάβει παιδιά ηλικίας από 1 έτους, με χορήγηση της καθιερωμένης δοσολογίας κυκλοσπορίνης και συγκρίσιμο προφίλ ασφάλειας με αυτό των ενηλίκων.

4.9 Υπερδοσολογία

Η από του στόματος LD₅₀ της κυκλοσπορίνης είναι 2.329 mg/kg στους ποντικούς, 1.480 mg/kg στους αρουραίους και >1.000 mg/kg στα κουνέλια. Η ενδοφλέβια LD₅₀ είναι 148 mg/kg στους ποντικούς, 104 mg/kg στον αρουραίο και 46 mg/kg στα κουνέλια.

Συμπτώματα

Η εμπειρία από οξεία υπερδοσολογία της κυκλοσπορίνης είναι περιορισμένη. Από του στόματος δόσεις κυκλοσπορίνης μέχρι 10 g (περίπου 150 mg/kg) έχουν γίνει ανεκτές με σχετικά ήπιες κλινικές επιπτώσεις, όπως έμετο, υπνηλία, κεφαλαλγία, ταχυκαρδία και, σε λίγους ασθενείς, μέτριας βαρύτητας αναστρέψιμη νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί σοβαρά συμπτώματα δηλητηρίασης μετά από ακούσια παρεντερική υπερδοσολογία της κυκλοσπορίνης σε πρόωρα νεογνά.

Θεραπεία

Σε όλες τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας πρέπει να λαμβάνονται γενικά υποστηρικτικά μέτρα και να χορηγείται συμπτωματική θεραπεία. Η πρόκληση εμέτου και η πλύση στομάχου μπορεί να είναι χρήσιμες μέσα στις πρώτες ώρες μετά από πρόσληψη από του στόματος. Η κυκλοσπορίνη δεν είναι επιδεκτική αιμοκάθαρσης σε μεγάλο βαθμό, ούτε απομακρύνεται επαρκώς κατά την αιμοπροσρόφηση με ενεργό άνθρακα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, αναστολείς καλσινευρίνης, κωδικός ATC: L04AD01

Η κυκλοσπορίνη (επίσης γνωστή ως κυκλοσπορίνη Α) είναι ένα κυκλικό πολυπεπτίδιο αποτελούμενο από 11 αμινοξέα. Είναι μία ισχυρή ανοσοκατασταλτική ουσία, η οποία στα ζώα παρατείνει την επιβίωση των αλλογενών μοσχευμάτων του δέρματος, της καρδιάς, των νεφρών, του παγκρέατος, του μυελού των οστών, του λεπτού εντέρου ή των πνευμόνων. Από μελέτες προκύπτει ότι η κυκλοσπορίνη αναστέλλει την ανάπτυξη των αντιδράσεων κυτταρικής μεσολάβησης, όπως η ανοσία κατά του αλλομοσχεύματος, η όψιμη δερματική υπερευαισθησία, η πειραματική αλλεργική εγκεφαλομυελίτιδα, η πειραματική αρθρίτιδα του Freund, η νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή (GVHD), καθώς και η T-κυτταροεξαρτώμενη παραγωγή αντισωμάτων. Σε κυτταρικό επίπεδο αναστέλλει την παραγωγή και έκλυση λεμφοκινών, συμπεριλαμβανομένης της ιντερλευκίνης-2 (αυξητικός παράγοντας T-κυττάρων, TCGF). Η κυκλοσπορίνη φαίνεται να δεσμεύει τα ηρεμούντα λεμφοκύτταρα στην φάση G₀ ή G₁ του κυτταρικού κύκλου, και να αναστέλλει την προκαλούμενη από αντιγόνα έκλυση λεμφοκινών από τα ενεργοποιημένα T- κύτταρα.

Όλες οι διαθέσιμες ενδείξεις υποδηλώνουν ότι η κυκλοσπορίνη δρα ειδικά και αναστρέψιμα στα λεμφοκύτταρα. Σε αντίθεση με τις κυτταροστατικές ουσίες, δεν καταστέλλει την αιμοποίηση και δεν έχει καμία επίδραση στη λειτουργία των φαγοκυττάρων.

Στον άνθρωπο έχουν γίνει επιτυχείς μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων και μυελού των οστών χορηγώντας κυκλοσπορίνη για την πρόληψη και τη θεραπεία της απόρριψης και της GVHD. Η κυκλοσπορίνη έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς τόσο σε θετικούς για ηπατίτιδα C (HCV) όσο και σε HCV-αρνητικούς λήπτες ηπατικού μοσχεύματος. Θετικά αποτελέσματα της θεραπείας με κυκλοσπορίνη έχουν επίσης καταδειχθεί σε μια ποικιλία καταστάσεων που είναι γνωστό ή είναι πιθανό να έχουν αυτοάνοσο υπόβαθρο.

Παιδιατρικός πληθυσμός: Η κυκλοσπορίνη έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στο κορτικο-εξαρτώμενο νεφρωσικό σύνδρομο.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση του Sandimmun οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο αίμα επιτυγχάνονται εντός 1 έως 6 ωρών. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μετά την από του στόματος χορήγηση του Sandimmun είναι 20 έως 50%. Η απορρόφηση της κυκλοσπορίνης είναι μεταβλητή και μπορεί να επηρεαστεί από τη λήψη τροφής. Όταν το Sandimmun χορηγήθηκε με γέυμα πλούσιο σε λιπαρά παρατηρήθηκε αύξηση της AUC C_{max} κατά περίπου 37%. Εντός του εύρους των θεραπευτικών δόσεων η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα και η περιοχή κάτω από την καμπύλη/χρόνο είναι ανάλογες της δόσης. Για το ολικό αίμα, ωστόσο, η σχέση είναι μη γραμμική. Το πόσιμο διάλυμα και τα καψάκια μαλακής ζελατίνης Sandimmun είναι βιοϊσοδύναμα. Η διατομική και ενδοατομική διακύμανση κυμαίνεται από 18 έως 74%.

Κατανομή

Η κυκλοσπορίνη κατανέμεται ευρέως εκτός του όγκου αίματος, με μέσο φαινόμενο όγκο κατανομής 3.5 l/kg. Στο αίμα, το 33 έως 47% βρίσκεται στο πλάσμα, το 4 έως 9% στα λεμφοκύτταρα, το 5 έως 12% στα κοκκιοκύτταρα, και το 41 έως 58% στα ερυθροκύτταρα. Στο πλάσμα, ποσοστό 90% περίπου είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες, κυρίως λιποπρωτεΐνες.

Βιομετασχηματισμός

Η κυκλοσπορίνη μεταβολίζεται σε 15 περίπου μεταβολίτες. Ο μεταβολισμός συντελείται κυρίως στο ήπαρ μέσω του κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4), και οι κύριες μεταβολικές οδοί συνίστανται στην μονο- και δι-υδροξυλίωση και στη N-απομεθυλίωση σε ποικίλες θέσεις του μορίου. Όλοι οι μεταβολίτες που έχουν ταυτοποιηθεί μέχρι σήμερα περιέχουν την ακέραιη πεπτιδική δομή της μητρικής ουσίας, κάποιοι διαθέτουν ήπια ανοσοκατασταλτική δραστηριότητα (έως το ένα δέκατο του αμετάβλητου φαρμάκου).

Αποβολή

Υπάρχει μεγάλη διακύμανση στα διαθέσιμα δεδομένα που αφορούν τον τελικό χρόνο ημίσειας ζωής της κυκλοσπορίνης ανάλογα με τη εφαρμοζόμενη μέθοδο και τον υπό μελέτη πληθυσμό. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής κυμαινόταν από 6,3 ώρες σε υγιείς εθελοντές έως 20,4 ώρες σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο. Η απέκκριση γίνεται κυρίως με την χολή και μόνο το 6% μιας από του στόματος δόσης απεκκρίνεται στα ούρα και λιγότερο από 1% απεκκρίνεται ως αμετάβλητη ουσία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Η ημιπερίοδος αποβολής σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού ήταν περίπου 11 ώρες, με εύρος μεταξύ 4 και 25 ωρών.

Ειδικοί πληθυσμοί

- *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*

Σε μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, η συστηματική κάθαρση ήταν περίπου τα δύο τρίτα της μέσης συστηματικής κάθαρσης των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Λιγότερο από το 1% της χορηγούμενης δόσης απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

-

- *Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση της έκθεσης στην κυκλοσπορίνη κατά 2 έως 3 φορές περίπου. Σε μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο και κίρρωση αποδεδειγμένη με βιοψία, ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 20,4 ώρες (εύρος μεταξύ 10,8 και 48,0 ωρών) συγκριτικά με 7,4 έως 11,0 ώρες σε υγιή άτομα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε Sandimmun ή Sandimmun, είναι πολύ περιορισμένα. Σε 15 ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, ηλικίας 3-16 ετών, η κάθαρση της κυκλοσπορίνης ολικού αίματος μετά από ενδοφλέβια χορήγηση Sandimmun ήταν $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg (δοκιμασία: Cyclo-trac ειδική RIA). Σε μια μελέτη 7 ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού, ηλικίας 2-16 ετών, η κάθαρση της κυκλοσπορίνης κυμάνθηκε από 9,8-15,5 ml/min/kg. Σε 9 ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος, ηλικίας 0,6 - 5,6 ετών, η κάθαρση ήταν $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (δοκιμασία: HPLC). Συγκριτικά με τον πληθυσμό των ενηλίκων μεταμοσχευμένων, στον παιδιατρικό πληθυσμό οι διαφορές στη βιοδιαθεσιμότητα του Sandimmun Neoral και του Sandimmun είναι συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας

Για την κυκλοσπορίνη δεν υπάρχουν ενδείξεις μεταλλαξιογόνου ή τερατογόνου δράσης στα τυποποιημένα συστήματα ελέγχου με από του στόματος χορήγηση (σε αρουραίους έως 17 mg/kg/ημέρα και σε κουνέλια έως 30 mg/kg/ημέρα, από του στόματος). Σε τοξικές δόσεις (σε αρουραίους στα 30 mg/kg/ημέρα και σε κουνέλια στα 100 mg/kg/ημέρα από του στόματος), η κυκλοσπορίνη ήταν εμβρυοτοξική, όπως διαπιστώθηκε από την αυξημένη προγεννητική και μεταγεννητική θνητότητα και το μειωμένο βάρος του τελειόμηνου εμβρύου μαζί με σχετική καθυστέρηση σκελετικής ανάπτυξης.

Σε δύο δημοσιευμένες ερευνητικές μελέτες, τα κουνέλια που εκτέθηκαν σε κυκλοσπορίνη *in utero* (10 mg/kg/ημέρα υποδορίως) εμφάνισαν μειωμένο αριθμό νεφρώνων, νεφρική υπερτροφία, συστηματική υπέρταση και προϊούσα νεφρική ανεπάρκεια μέχρι την ηλικία των 35 εβδομάδων. Έγκυοι αρουραίοι που έλαβαν 12 mg/kg/ημέρα κυκλοσπορίνης ενδοφλεβίως (διπλάσια από τη συνιστώμενη ενδοφλέβια δόση στον άνθρωπο) εμφάνισαν έμβρυα με αυξημένη επίπτωση ελλείμματος μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Αυτά τα ευρήματα δεν έχουν καταδειχθεί σε άλλα είδη και η σημασία τους για τον άνθρωπο είναι άγνωστη. Καμία διαταραχή της γονιμότητας δεν επιδείχθηκε σε μελέτες σε αρρένες και θήλεις αρουραίους. Η κυκλοσπορίνη ελέγχθηκε σε αρκετές δοκιμασίες γονοτοξικότητας *in vitro* και *in vivo* χωρίς καμία ένδειξη κλινικά σημαντικής μεταλλαξιογόνου δράσης.

Μελέτες καρκινογένεσης διεξήχθησαν σε αρρένες και θήλεις αρουραίους και ποντικούς. Στη μελέτη 78 εβδομάδων σε ποντικούς, σε δόσεις των 1, 4 και 16 mg/kg/ημέρα, υπήρξε ένδειξη στατιστικώς σημαντικής τάσης για εμφάνιση λεμφοκυτταρικών λεμφωμάτων σε θήλεις και η επίπτωση των ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων σε αρρένες στη μεσαία δόση υπερέβη σημαντικά την τιμή ελέγχου. Στη μελέτη διάρκειας 24 μηνών σε αρουραίους που έγινε με δόσεις 0,5, 2 και 8 mg/kg/ημέρα, τα αδενώματα των νησιδίων του παγκρέατος υπερέβησαν σημαντικά το ποσοστό ελέγχου στο χαμηλό δοσολογικό επίπεδο. Τα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα και τα αδενώματα των νησιδίων του παγκρέατος δεν σχετίζονταν με τη δόση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Αιθανόλη άνυδρη
Έλαιο αραβοσίτου διεστεροποιημένο
Έλαιο αραβοσίτου ραφινρισμένο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το πόσιμο διάλυμα δεν πρέπει να φυλάσσεται σε ψυγείο. Μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου που δεν υπερβαίνει τους 30°C. Ένα ελαφρύ ίζημα που μπορεί να εμφανισθεί κατά τη φύλαξη δεν επηρεάζει

την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του φαρμάκου. Μετά το άνοιγμα της φιάλης, το περιεχόμενο πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός 2 μηνών.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Σκουρόχρωμες γυάλινες φιάλες των 50 ml με καπάκι αλουμινίου και ελαστικό πώμα. Συνοδεύεται επίσης από συσκευή χορήγησης.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το πόσιμο διάλυμα Sandimmun παρέχεται με δύο σύριγγες για τη μέτρηση των δόσεων. Η σύριγγα του 1 ml χρησιμοποιείται για τη μέτρηση δόσεων μικρότερων ή ίσων του 1 ml (κάθε βαθμονόμηση 0,05 ml αντιστοιχεί σε 5 mg κυκλοσπορίνης). Η σύριγγα των 4 ml χρησιμοποιείται για τη μέτρηση δόσεων μεγαλύτερων από 1 ml και έως 4 ml (κάθε βαθμονόμηση 0,1 ml αντιστοιχεί σε 10 mg κυκλοσπορίνης).

Πρώτη χρήση του πόσιμου διαλύματος Sandimmun

1. Ανασηκώστε το πτερύγιο στο κέντρο του μεταλλικού δακτυλίου σφράγισης.



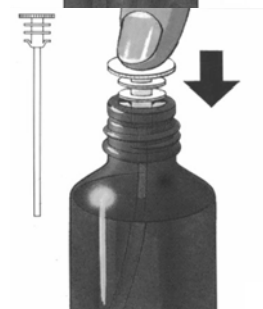
2. Αφαιρέστε εντελώς τον δακτύλιο σφράγισης.



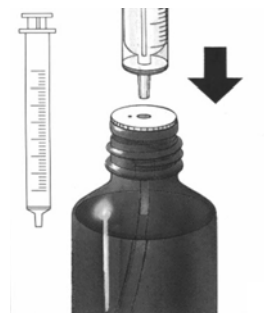
3. Αφαιρέστε το μαύρο πώμα και απορρίψτε το.



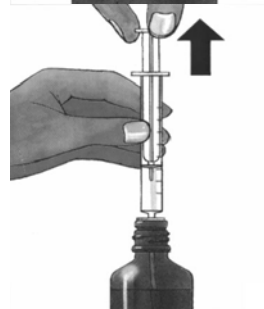
4. Πιέστε το σωληνάκι με το λευκό πώμα σταθερά μέσα στο λαιμό της φιάλης.



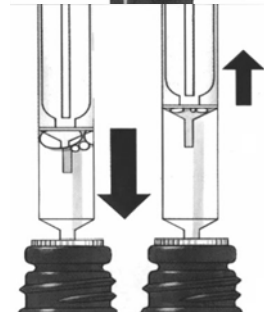
5. Επιλέξτε σύριγγα ανάλογα με τον συνταγογραφηθέντα όγκο. Για όγκο μικρότερο του 1 ml ή ίσο με 1 ml, χρησιμοποιήστε τη σύριγγα του 1 ml. Για όγκο μεγαλύτερο του 1 ml, χρησιμοποιήστε τη σύριγγα των 4 ml. Εισάγετε τη μύτη της σύριγγας μέσα στο λευκό πώμα.



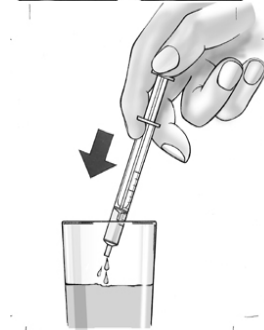
6. Αντλήστε τον συνταγογραφηθέντα όγκο διαλύματος (τοποθετήστε το κάτω μέρος του δακτυλίου του εμβόλου μπροστά από τη βαθμονόμηση που αντιστοιχεί στον συνταγογραφηθέντα όγκο).



7. Αποβάλλετε τυχόν μεγάλες φυσαλίδες κατεβάζοντας και ανεβάζοντας το έμβολο μερικές φορές πριν αφαιρέσετε τη σύριγγα που περιέχει τη συνταγογραφηθείσα δόση από τη φιάλη. Η παρουσία ελάχιστων μικροσκοπικών φυσαλίδων δεν έχει σημασία και δεν θα επηρεάσει τη δόση με κανέναν τρόπο.



8. Εξωθήστε το φάρμακο από τη σύριγγα σε ένα μικρό ποτήρι με κάποιο υγρό (όχι χυμό γκρέϊπφρουτ). Αποφύγετε οποιαδήποτε επαφή ανάμεσα στη σύριγγα και το υγρό στο ποτήρι. Το φάρμακο μπορεί να αναμειχθεί ακριβώς πριν το πάρετε. Ανακατέψτε και πιείτε όλο το μίγμα αμέσως. Μόλις αναμειχθεί πρέπει να λαμβάνεται αμέσως μετά την ετοιμασία.



9. Μετά τη χρήση, σκουπίστε μόνο το εξωτερικό μέρος της σύριγγας, με στεγνό πανί και επανατοποθετήστε το καπάκι. Το λευκό πώμα και το σωληνάκι πρέπει να παραμείνουν στη φιάλη. Κλείστε τη φιάλη με το παρεχόμενο πώμα.



Επόμενες χρήσεις

Ξεκινήστε από το σημείο 5.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}
<{Τηλέφωνο}>
<{Φαξ }>
<{E-mail}>

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο {του Κράτους Μέλους/Εθνικού Οργανισμού}

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sandimmun και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. Παράρτημα I) 50 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
[Βλέπε Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 50 mg/ml. Κάθε φύσιγγα του 1 ml περιέχει 50 mg κυκλοσπορίνης. Κάθε φύσιγγα των 5 ml περιέχει 250 mg κυκλοσπορίνης.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Αιθανόλη: 278 mg/ml. Το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση Sandimmun 50 mg/ml περιέχει περίπου 34% v/v αιθανόλη (27,8% m/v αιθανόλη).
Πολυαιθοξυλιωμένο κικέλαιο: 650 mg/ml.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Διαυγές, καφέ-κίτρινο, ελαιώδες πυκνό διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενδείξεις μεταμόσχευσης

Μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων

Πρόληψη της απόρριψης του μοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων.

Θεραπεία της κυτταρικής απόρριψης μοσχεύματος σε ασθενείς οι οποίοι προηγουμένως ελάμβαναν άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες.

Μεταμόσχευση μυελού των οστών

Πρόληψη της απόρριψης του μοσχεύματος μετά από αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών και βλαστικών κυττάρων.

Πρόληψη ή θεραπεία της νόσου του μοσχεύματος κατά του ξενιστή (GVHD).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Το εύρος δοσολογίας που αναφέρεται για την χορήγηση προορίζεται να χρησιμεύσει μόνο ως κατευθυντήρια οδηγία.

Οι ημερήσιες δόσεις Sandimmun πρέπει να χορηγούνται σε δύο διηρημένες δόσεις, ισομερώς κατανεμημένες στη διάρκεια της ημέρας. Συνιστάται το Sandimmun να χορηγείται σε σταθερό πρόγραμμα αναφορικά με την ώρα της λήψης και σε σχέση με τα γεύματα.

Το Sandimmun πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ιατρό με εμπειρία στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία και/ή την μεταμόσχευση οργάνων ή σε στενή συνεργασία μαζί του.

Μεταμόσχευση

Μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων

Η αγωγή με Sandimmun πρέπει να αρχίζει εντός 12 ωρών πριν τη χειρουργική επέμβαση, σε δοσολογία 10 έως 15 mg/kg χορηγούμενη σε 2 διηρημένες δόσεις. Η δοσολογία αυτή θα πρέπει να διατηρείται ως ημερήσια δόση επί 1 έως 2 εβδομάδες μετεγχειρητικώς και εν συνεχεία να μειώνεται βαθμιαία σύμφωνα με τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα, με βάση τα τοπικά ανοσοκατασταλτικά πρωτόκολλα, έως ότου επιτευχθεί μια συνιστώμενη δοσολογία συντήρησης περίπου 2 έως 6 mg/kg χορηγούμενη σε 2 διηρημένες δόσεις.

Όταν το Sandimmun συγχρησιμοποιείται με άλλα ανοσοκατασταλτικά (π.χ. με κορτικοστεροειδή ή ως μέρος τριπλού ή τετραπλού φαρμακευτικού σχήματος), μπορεί να χορηγείται σε χαμηλότερη δοσολογία (π.χ. 3 έως 6 mg/kg χορηγούμενα σε 2 διηρημένες δόσεις για την αρχική αγωγή).

Εάν χρησιμοποιηθεί Sandimmun πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, η συνιστώμενη δόση είναι περίπου το ένα τρίτο της αντίστοιχης δόσης του από του στόματος χορηγούμενου Sandimmun και συνιστάται η μετάβαση των ασθενών στην από του στόματος θεραπεία το ταχύτερο δυνατόν.

Μεταμόσχευση μυελού των οστών

Η αρχική δόση πρέπει να χορηγείται μια μέρα πριν από τη μεταμόσχευση. Στις περισσότερες περιπτώσεις, για τον σκοπό αυτό προτιμάται το Sandimmun, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Η συνιστώμενη ενδοφλέβια δόση είναι 3 έως 5 mg/kg/ημέρα. Η έγχυση συνεχίζεται σε αυτό το δοσολογικό επίπεδο κατά την άμεση μετα-μεταμοσχευτική περίοδο, για χρονικό διάστημα έως 2 εβδομάδες, πριν τη μετάβαση σε θεραπεία συντήρησης από του στόματος με Sandimmun σε δοσολογία περίπου 12,5 mg/Kg την ημέρα διηρημένη σε 2 δόσεις.

Η θεραπεία συντήρησης πρέπει να συνεχίζεται επί τουλάχιστον 3 μήνες (και κατά προτίμηση επί 6 μήνες) πριν μειωθεί σταδιακά η δόση μέχρι μηδενισμού έως 1 χρόνο μετά τη μεταμόσχευση.

Αν το Sandimmun χρησιμοποιείται ως θεραπεία έναρξης, η συνιστώμενη δοσολογία είναι 12,5 έως 15 mg/kg διαιρεμένη σε 2 δόσεις, αρχίζοντας την προηγούμενη ημέρα της μεταμόσχευσης.

Μπορεί να απαιτηθούν μεγαλύτερες δόσεις Sandimmun ή η χρήση Sandimmun σε ενδοφλέβια έγχυση, σε περίπτωση γαστρεντερικών διαταραχών οι οποίες πιθανόν να μειώσουν την απορρόφηση.

Σε ορισμένους ασθενείς, εμφανίζεται GVHD μετά από τη διακοπή της θεραπείας με κυκλοσπορίνη, αλλά συνήθως ανταποκρίνεται θετικά στην επανέναρξη της θεραπείας. Σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να χορηγείται μια αρχική δόση εφόδου από του στόματος 10 έως 12,5 mg/kg, ακολουθούμενη από ημερήσια χορήγηση από του στόματος της δόσης συντήρησης που είχε προηγουμένως κριθεί ικανοποιητική. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται χαμηλές δόσεις Sandimmun για τη θεραπεία της ήπιας, χρόνιας GVHD.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Όλες οι ενδείξεις

Η κυκλοσπορίνη υφίσταται ελάχιστη νεφρική απέκκριση και η φαρμακοκινητική της δεν επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από τη νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Ωστόσο, λόγω της νεφροτοξικότητάς της (βλ. παράγραφο 4.8), συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η κυκλοσπορίνη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ. Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση της έκθεσης στην κυκλοσπορίνη κατά 2 έως 3 φορές περίπου. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δόσης, ώστε να διατηρηθούν τα επίπεδα στο αίμα

εντός του συνιστώμενου εύρους (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2) και συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων κυκλοσπορίνης στο αίμα έως την επίτευξη σταθερών επιπέδων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι κλινικές μελέτες έχουν συμπεριλάβει παιδιά ηλικίας από 1 έτους. Σε αρκετές μελέτες, οι παιδιατρικοί ασθενείς χρειάστηκαν και ανέχθηκαν υψηλότερες δόσεις κυκλοσπορίνης ανά kg σωματικού βάρους από εκείνες που χορηγούνται σε ενήλικες.

Η χρήση του Sandimmun σε παιδιά για ενδείξεις εκτός μεταμόσχευσης, εκτός του νεφρωσικού συνδρόμου, δεν μπορεί να προταθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Η εμπειρία με το Sandimmun σε ηλικιωμένους είναι περιορισμένη.

Σε κλινικές μελέτες με κυκλοσπορίνη σε ρευματοειδή αρθρίτιδα, ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν συστολική υπέρταση κατά τη διάρκεια της θεραπείας και να εμφανίσουν αυξήσεις της κρεατινίνης ορού $\geq 50\%$ πάνω από την αρχική τιμή μετά από 3 έως 4 μήνες θεραπείας.

Η επιλογή της δόσης σε έναν ηλικιωμένο ασθενή πρέπει να γίνεται με προσοχή, συνήθως ξεκινώντας με τη χαμηλότερη δόση του δοσολογικού εύρους, λόγω της μεγαλύτερης συχνότητας μειωμένης ηπατικής, νεφρικής ή καρδιακής λειτουργίας και των συνυπάρχουσων νόσων ή των συγχορηγούμενων φαρμάκων και της αυξημένης ευαισθησίας σε λοιμώξεις.

Τρόπος χορήγησης

Ενδοφλέβια χορήγηση.

Τα είδη των περιεκτών που είναι κατάλληλα για το προς έγχυση διάλυμα αναφέρονται στην παράγραφο 6.2.

Λόγω του κινδύνου αναφυλαξίας (βλ. παράγραφο 4.4) η χρήση του Sandimmun, πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, θα πρέπει να περιορίζεται στους ασθενείς με μεταμόσχευση οργάνων στους οποίους δεν είναι εφικτό να χορηγηθεί το φαρμακευτικό προϊόν από του στόματος (π.χ. αμέσως μετά τη χειρουργική επέμβαση) ή σε εκείνους στους οποίους πιθανόν να έχει επηρεασθεί η απορρόφηση των από του στόματος μορφών κατά τη διάρκεια επεισοδίων γαστρεντερικών διαταραχών. Σε τέτοιες περιπτώσεις, συνιστάται η μετάβαση στην από του στόματος χορήγηση μόλις αυτό καταστεί εφικτό. Μια άλλη καθιερωμένη χρήση του πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση είναι η αρχική θεραπεία των ασθενών που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να αραιώνεται σε αναλογία 1:20 έως 1:100 με φυσιολογικό ορό ή με γλυκόζη 5% και να χορηγείται με βραδεία ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 2 έως 6 ωρών.

Μετά το άνοιγμα μιας φύσιγγας, το περιεχόμενο πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Τα αραιωμένα διαλύματα προς έγχυση πρέπει να απορρίπτονται μετά από 24 ώρες.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από την προετοιμασία ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Για οδηγίες για την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Συγχορήγηση με προϊόντα που περιέχουν υπερικό το διάτρητο (St. John's wort) (βλ. παράγραφο 4.5).

Συγχορήγηση με φάρμακα που είναι υποστρώματα της γλυκοπρωτεΐνης-P, αντλίας εκροής πολλών φαρμάκων ή των πρωτεϊνών μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP), και τα οποία σε υψηλές

συγκεντρώσεις πλάσματος σχετίζονται με σοβαρές και/ή απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες, π.χ. βοσεντάνη, ετεξιλική δαβιγατράνη και αλίσκιρην (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιατρική επίβλεψη

Το Sandimmun πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ιατρούς με εμπειρία στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία οι οποίοι μπορούν να εξασφαλίσουν κατάλληλη παρακολούθηση, η οποία περιλαμβάνει τακτική πλήρη κλινική εξέταση, μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης και έλεγχο των εργαστηριακών παραμέτρων ασφαλείας. Οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς που λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να παρακολουθούνται σε εγκαταστάσεις με κατάλληλο εργαστηριακό και υποστηρικτικό ιατρικό εξοπλισμό. Ο ιατρός που αναλαμβάνει τη θεραπεία συντήρησης πρέπει να ενημερώνεται πλήρως για την παρακολούθηση του ασθενούς.

Πολυαιθοξυλιωμένο κικέλαιο και αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις

Το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση Sandimmun περιέχει πολυαιθοξυλιωμένο κικέλαιο, για το οποίο υπάρχουν αναφορές ότι προκαλεί αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να περιλαμβάνουν έξαψη στο πρόσωπο και στο άνω τμήμα του θώρακα, και μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, με οξεία αναπνευστική δυσχέρεια, δύσπνοια, συριγμό, μεταβολές της αρτηριακής πίεσης και ταχυκαρδία. Επομένως απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς στους οποίους έχουν χορηγηθεί προηγουμένως, με ενδοφλέβια ένεση ή έγχυση, σκευάσματα που περιέχουν πολυαιθοξυλιωμένο κικέλαιο (π.χ. σκεύασμα που περιέχει Cremophor[®] EL) και σε ασθενείς με αλλεργική προδιάθεση. Συνεπώς, οι ασθενείς που λαμβάνουν Sandimmun πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να βρίσκονται υπό συνεχή παρακολούθηση για τα πρώτα 30 λεπτά τουλάχιστον μετά την έναρξη της έγχυσης και σε τακτά χρονικά διαστήματα στη συνέχεια. Σε περίπτωση που παρουσιασθεί αναφυλαξία, η έγχυση πρέπει να διακοπεί. Υδατικό διάλυμα αδρεναλίνης 1:1000 και μια συσκευή οξυγόνου πρέπει να βρίσκονται διαθέσιμα δίπλα στο κρεβάτι του ασθενούς. Η προφυλακτική χορήγηση ενός αντιϊσταμινικού (αναστολέα $H_1 + H_2$) πριν από το Sandimmun πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση έχει επίσης χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στην πρόληψη αναφυλακτοειδών αντιδράσεων.

Λεμφώματα και άλλες κακοήθειες

Όπως συμβαίνει και με άλλα ανοσοκατασταλτικά, η κυκλοσπορίνη αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης λεμφωμάτων και άλλων κακοηθειών, ιδιαίτερα εκείνων του δέρματος. Ο αυξημένος κίνδυνος φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με τον βαθμό και τη διάρκεια της ανοσοκαταστολής παρά με τη χρήση συγκεκριμένων παραγόντων.

Συνεπώς, το θεραπευτικό σχήμα που περιλαμβάνει πολλά ανοσοκατασταλτικά (συμπεριλαμβανομένης και της κυκλοσπορίνης) πρέπει να χορηγείται με προσοχή δεδομένου ότι μπορεί να οδηγήσει σε λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές και όγκους συμπαγών οργάνων, κάποιους με μοιραία κατάληξη.

Ενόψει του πιθανού κινδύνου κακοήθειας του δέρματος, οι ασθενείς που λαμβάνουν Sandimmun, ιδίως εκείνοι που θεραπεύονται για ψωρίαση ή ατοπική δερματίτιδα, πρέπει να λαμβάνουν προειδοποίηση να αποφεύγουν την υπερβολική και χωρίς προστασία έκθεση στον ήλιο και να μην υποβάλλονται ταυτοχρόνως σε θεραπεία με υπεριώδη ακτινοβολία B ή σε φωτοχημειοθεραπεία με PUVA.

Λοιμώξεις

Όπως συμβαίνει και με άλλα ανοσοκατασταλτικά, η κυκλοσπορίνη προδιαθέτει τους ασθενείς για ανάπτυξη ποικίλων βακτηριακών, μυκητιασικών, παρασιτικών και ιογενών λοιμώξεων, συχνά από ευκαιριακά παθογόνα. Σε ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη έχει παρατηρηθεί ενεργοποίηση λανθανουσών λοιμώξεων από polyomavirus που μπορεί να οδηγήσει σε σχετιζόμενη με polyomavirus νεφροπάθεια (PVAN), ιδιαίτερα σε νεφροπάθεια λόγω του ιού BK (BKVN), ή σε σχετιζόμενη με τον ιό JC προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). Αυτές οι καταστάσεις σχετίζονται συχνά με υψηλό ολικό ανοσοκατασταλτικό φορτίο και θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τη διαφορική διάγνωση ανοσοκατεσταλμένων ασθενών με επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία ή νευρολογικά συμπτώματα. Έχουν αναφερθεί σοβαρές και/ή θανατηφόρες εκβάσεις. Πρέπει να εφαρμόζονται αποτελεσματικές προληπτικές

και θεραπευτικές στρατηγικές, ιδιαίτερα σε ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλή μακροχρόνια ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

Νεφροτοξικότητα

Μια συχνή και δυνητικώς σοβαρή επιπλοκή, η αύξηση της κρεατινίνης και της ουρίας ορού, μπορεί να παρουσιαστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Sandimmun. Αυτές οι λειτουργικές μεταβολές είναι δοσοεξαρτώμενες και αρχικά αναστρέψιμες και συνήθως ανταποκρίνονται στη μείωση της δόσης. Κατά τη μακροχρόνια θεραπεία, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν δομικές αλλοιώσεις των νεφρών (π.χ. διάμεση ίνωση), οι οποίες σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού πρέπει να διαφοροδιαγνωσθούν από αλλοιώσεις οφειλόμενες σε χρόνια απόρριψη. Απαιτείται, συνεπώς, συχνή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες για την εκάστοτε ένδειξη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Ηπατοτοξικότητα

Το Sandimmun μπορεί επίσης να προκαλέσει δοσοεξαρτώμενες, αναστρέψιμες αυξήσεις της χολερυθρίνης του ορού και των ηπατικών ενζύμων (βλ. παράγραφο 4.8). Έχουν υπάρξει αναφορές, τόσο μεμονωμένες όσο και αυθόρμητες, ηπατοτοξικότητας και ηπατικής βλάβης, συμπεριλαμβανομένης της χολόστασης, του ίκτερου, της ηπατίτιδας και της ηπατικής ανεπάρκειας σε ασθενείς που θεραπεύονται με κυκλοσπορίνη. Οι περισσότερες αναφορές αφορούσαν ασθενείς με σημαντικές συννοσηρότητες, υποκείμενες καταστάσεις και άλλους συγγχυτικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των επιπλοκών από λοιμώξεις και συγχορηγούμενων ηπατοτοξικών θεραπειών. Σε ορισμένες περιπτώσεις, κυρίως σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, έχουν αναφερθεί μοιραίες εκβάσεις (βλ. παράγραφο 4.8). Απαιτείται στενή παρακολούθηση των παραμέτρων αξιολόγησης της ηπατικής λειτουργίας και οι μη φυσιολογικές τιμές μπορεί να καταστήσουν αναγκαία τη μείωση της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Σε ηλικιωμένους ασθενείς η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται με ιδιαίτερη προσοχή.

Παρακολούθηση των επιπέδων κυκλοσπορίνης (βλ. παράγραφο 4.2)

Όταν το Sandimmun χρησιμοποιείται σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων κυκλοσπορίνης στο αίμα είναι ένα σημαντικό μέτρο ασφαλείας. Για την παρακολούθηση των επιπέδων κυκλοσπορίνης στο ολικό αίμα προτιμάται ένα ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα (μέτρηση της μητρικής ουσίας). Μπορεί ακόμη να χρησιμοποιηθεί μέθοδος υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC), η οποία επίσης μετράει τη μητρική ένωση. Αν χρησιμοποιείται πλάσμα ή ορός, πρέπει να ακολουθείται ένα τυποποιημένο πρωτόκολλο διαχωρισμού (χρόνου και θερμοκρασίας). Για την αρχική παρακολούθηση των ασθενών με μεταμόσχευση ήπατος πρέπει να χρησιμοποιείται είτε το ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα είτε να γίνονται παράλληλες μετρήσεις και με το ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα και με το μη ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα, ώστε να διασφαλίζεται δοσολογία που παρέχει επαρκή ανοσοκαταστολή.

Πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη ότι η συγκέντρωση της κυκλοσπορίνης στο αίμα, το πλάσμα ή τον ορό είναι μόνο ένας από τους πολλούς παράγοντες που συμβάλλουν στην κλινική κατάσταση του ασθενούς. Συνεπώς, τα αποτελέσματα πρέπει να χρησιμεύουν μόνο ως οδηγός για τη δοσολογία σε συνάρτηση με τις άλλες κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους.

Υπέρταση

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Sandimmun απαιτείται τακτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης. Εάν εμφανισθεί υπέρταση, πρέπει να δοθεί κατάλληλη αντιυπερτασική αγωγή. Πρέπει να προτιμώνται οι αντιυπερτασικοί παράγοντες που δεν επηρεάζουν την φαρμακοκινητική της κυκλοσπορίνης, π.χ. η ισραδιπίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Αύξηση λιπιδίων αίματος

Επειδή έχει αναφερθεί ότι το Sandimmun προκαλεί αναστρέψιμη ήπια αύξηση των λιπιδίων του αίματος, συνιστάται η μέτρηση των λιπιδίων πριν από την αγωγή και μετά τον πρώτο μήνα της θεραπείας. Σε περίπτωση αυξημένων λιπιδίων πρέπει να εξετάζονται οι δυνατότητες περιορισμού του διαιτητικού λίπους και, αν ενδείκνυται, ελάττωσης της δόσης.

Υπερκαλιαιμία

Η κυκλοσπορίνη αυξάνει τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας, ειδικά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Συνιστάται επίσης προσοχή όταν η κυκλοσπορίνη συγχωρηγείται με καλιοσυντηρητικά φάρμακα (π.χ. καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (ΑΜΕΑ), ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγιοτενσίνης II) ή με καλιούχα φαρμακευτικά προϊόντα, καθώς επίσης και σε ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα πλούσια σε κάλιο. Σε αυτές τις περιπτώσεις συνιστάται έλεγχος των επιπέδων καλίου.

Υπομαγνησισαιμία

Η κυκλοσπορίνη αυξάνει την κάθαρση του μαγνησίου. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε συμπτωματική υπομαγνησισαιμία, ειδικά στη περιεγχειρητική περίοδο της μεταμόσχευσης. Συνεπώς, συνιστάται έλεγχος των επιπέδων μαγνησίου του ορού κατά την περιεγχειρητική περίοδο της μεταμόσχευσης, ιδίως παρουσία νευρολογικών συμπτωμάτων/σημείων. Εάν κριθεί απαραίτητο, πρέπει να χορηγείται συμπλήρωμα μαγνησίου.

Υπερουριχαιμία

Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με υπερουριχαιμία.

Εμβόλια από ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κυκλοσπορίνη, ο εμβολιασμός μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικός. Η χρήση εμβολίων από ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλληλεπιδράσεις

Απαιτείται προσοχή όταν η κυκλοσπορίνη συγχωρηγείται με φάρμακα που αυξάνουν ή μειώνουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης στο πλάσμα, μέσω αναστολής ή επαγωγής του CYP3A4 και/ή της P-γλυκοπρωτεΐνης (βλ. παράγραφο 4.5).

Η νεφροτοξικότητα πρέπει να παρακολουθείται κατά την έναρξη της συγχωρήγησης της κυκλοσπορίνης με δραστικές ουσίες που αυξάνουν τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης ή με δραστικές ουσίες που εμφανίζουν συνεργική νεφροτοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.5).

Η συγχωρήγηση κυκλοσπορίνης και τακρόλιμους πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Η κυκλοσπορίνη είναι αναστολέας του CYP3A4, της P-γλυκοπρωτεΐνης αντλίας εκροής πολλών φαρμάκων και των πρωτεϊνών μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) και μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα πλάσματος των συγχωρηγούμενων φαρμάκων που είναι υποστρώματα αυτού του ενζύμου και/ή μεταφορείς. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχωρήγηση της κυκλοσπορίνης με τέτοια φάρμακα ή θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση τους (βλ. παράγραφο 4.5). Η κυκλοσπορίνη αυξάνει την έκθεση στους αναστολείς της HMG-CoA ρεδουκτάσης (στατίνες). Σε περίπτωση συγχωρήγησης με κυκλοσπορίνη, η δοσολογία των στατινών θα πρέπει να μειώνεται και η ταυτόχρονη χρήση ορισμένων στατινών θα πρέπει να αποφεύγεται σύμφωνα με τις συστάσεις στην επισήμανσή τους. Η θεραπεία με στατίνες είναι αναγκαίο να αναστέλλεται προσωρινά ή να διακόπτεται σε ασθενείς με σημεία και συμπτώματα μυοπάθειας ή σε εκείνους με προδιαθεσικούς παράγοντες για σοβαρή νεφρική βλάβη, συμπεριλαμβανομένης και της νεφρικής ανεπάρκειας από ραβδομυόλυση (βλ. παράγραφο 4.5).

Μετά από ταυτόχρονη χορήγηση κυκλοσπορίνης και λερκανιδιπίνης, η AUC της λερκανιδιπίνης τριπλασιάστηκε και η AUC της κυκλοσπορίνης αυξήθηκε κατά 21%. Ως εκ τούτου, πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χορήγηση κυκλοσπορίνης και λερκανιδιπίνης. Η χορήγηση της κυκλοσπορίνης 3 ώρες μετά την λερκανιδιπίνη δεν επέφερε μεταβολή στην AUC της λερκανιδιπίνης, αλλά η AUC της κυκλοσπορίνης αυξήθηκε κατά 27%. Αυτός ο συνδυασμός πρέπει συνεπώς να χορηγείται με προσοχή αφήνοντας ένα μεσοδιάστημα τουλάχιστον 3 ωρών.

Ειδικά έκδοχα: Υδρογονωμένο πολυοξυλιωμένο 40 καστορέλαιο

Το Sandimmun πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει υδρογονωμένο πολυοξυλιωμένο 40 καστορέλαιο το οποίο μπορεί να προκαλέσει στομαχικές διαταραχές και διάρροια.

Ειδικά έκδοχα: Αιθανόλη

Το Sandimmun περιέχει περίπου 12% vol. αιθανόλη. Μία δόση 500 mg Sandimmun περιέχει 500 mg αιθανόλης, που ισοδυναμούν με σχεδόν 15 ml μπύρας ή 5 ml κρασιού. Αυτό μπορεί να είναι επιβλαβές για αλκοολικούς ασθενείς και πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε εγκύους ή θηλάζουσες γυναίκες, σε ασθενείς με ηπατική νόσο ή επιληψία ή αν ο ασθενής είναι παιδί.

Παιδιατρική χρήση σε ενδείξεις εκτός μεταμόσχευσης

Εκτός της θεραπείας του νεφρωσικού συνδρόμου, δεν υπάρχει επαρκής διαθέσιμη εμπειρία με το Sandimmun. Δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη χρήση του σε παιδιά ηλικίας κάτω των 16 ετών για ενδείξεις εκτός μεταμόσχευσης πλην του νεφρωσικού συνδρόμου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Από τα πολλά φάρμακα που έχει αναφερθεί ότι αλληλεπιδρούν με την κυκλοσπορίνη, παρατίθενται ακολούθως εκείνα των οποίων οι αλληλεπιδράσεις είναι τεκμηριωμένες και έχουν κλινικές επιπτώσεις.

Διάφοροι παράγοντες είναι γνωστό ότι είτε αυξάνουν είτε μειώνουν τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο πλάσμα ή στο ολικό αίμα, συνήθως με αναστολή ή επαγωγή των ενζύμων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό της κυκλοσπορίνης, ειδικά του CYP3A4.

Η κυκλοσπορίνη είναι επίσης αναστολέας του CYP3A4, της γλυκοπρωτεΐνης -P που αποτελεί αντλία εκροής πολλών φαρμάκων και των πρωτεϊνών μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) και μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα στο πλάσμα συγχρηγούμενων φαρμάκων που είναι υποστρώματα και/ή μεταφορείς αυτού του ενζύμου.

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μειώνουν ή αυξάνουν τη βιοδιαθεσιμότητα της κυκλοσπορίνης: Σε μεταμοσχευμένους ασθενείς απαιτούνται συχνές μετρήσεις των επιπέδων κυκλοσπορίνης και, αν είναι αναγκαίο, προσαρμογές των δόσεων της κυκλοσπορίνης, ιδιαίτερα κατά την έναρξη ή τη διακοπή του συγχρηγούμενου φαρμάκου. Σε ασθενείς εκτός μεταμόσχευσης είναι λιγότερο παγιωμένη η σχέση ανάμεσα στα επίπεδα αίματος και στις κλινικές επιδράσεις. Εάν χορηγούνται ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν τα επίπεδα κυκλοσπορίνης, μπορεί η συχνή αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας και η προσεκτική παρακολούθηση των σχετιζόμενων με την κυκλοσπορίνη ανεπιθύμητων ενεργειών να είναι πιο κατάλληλες από τη μέτρηση των επιπέδων στο αίμα.

Φάρμακα που μειώνουν τα επίπεδα κυκλοσπορίνης

Όλοι οι επαγωγείς του CYP3A4 και/ή της P-γλυκοπρωτεΐνης αναμένεται να μειώσουν τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης. Παραδείγματα φαρμάκων που μειώνουν τα επίπεδα κυκλοσπορίνης είναι:

Βαρβιτουρικά, καρβαμαζεπίνη, οξυκαρβαζεπίνη, φαινοτοΐνη, ναφαιλλίνη, ενδοφλέβια σουλφαδιμιδίνη, προμπουκόλη, ορλιστάτη, υπερικό το διάτρητο (βότανο St. John's wort), τικλοπιδίνη, σουλφινπραζόνη, τερβιναφίνη, βοσεντάνη.

Προϊόντα που περιέχουν *Υπερικό το διάτρητο* (St John's wort) δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με το Sandimmun εξαιτίας του κινδύνου μείωσης των επιπέδων κυκλοσπορίνης στο αίμα και επομένως μείωσης της δραστηριότητας (βλ. παράγραφο 4.3).

Η *ριφαμικίνη* επάγει τον εντερικό και ηπατικό μεταβολισμό της κυκλοσπορίνης. Οι δόσεις της κυκλοσπορίνης μπορεί να χρειασθεί να αυξηθούν κατά 3 έως 5 φορές στη διάρκεια της συγχρηγησης.

Η *οκτρεοτίδη* μειώνει την απορρόφηση της από του στόματος κυκλοσπορίνης και μπορεί να είναι αναγκαία η μείωση της δόσης της κυκλοσπορίνης κατά 50% ή η αλλαγή σε ενδοφλέβια χορήγηση.

Φάρμακα που αυξάνουν τα επίπεδα κυκλοσπορίνης

Όλοι οι αναστολείς του CYP3A4 και/ή της P-γλυκοπρωτεΐνης μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένα επίπεδα κυκλοσπορίνης. Παραδείγματα είναι:

Νικαρδιπίνη, μετοκλοπραμίδα, από του στόματος αντισυλληπτικά, μεθυλπρεδνιζολόνη (υψηλές δόσεις), αλλοπουρινόλη, χολικό οξύ και παράγωγά του, αναστολείς πρωτεάσης, imatinib, κολχικίνη, νεφαζοδόνη.

Μακρολιδικά αντιβιοτικά: Η *ερυθρομυκίνη* μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην κυκλοσπορίνη 4 έως 7 φορές, ενίοτε με αποτέλεσμα την νεφροτοξικότητα. Η *κλαριθρομυκίνη* έχει αναφερθεί ότι διπλασιάζει την έκθεση στην κυκλοσπορίνη. Η *αζιθρομυκίνη* αυξάνει τα επίπεδα κυκλοσπορίνης κατά περίπου 20%.

Αζόλες: Η *κετοконаζόλη*, η *φλουконаζόλη*, η *ιτραконаζόλη* και η *βορικοναζόλη* θα μπορούσαν να υπερδιπλασιάσουν την έκθεση στην κυκλοσπορίνη.

Η *βεραπαμίλη* αυξάνει τις συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης στο αίμα 2 έως 3 φορές.

Η συγχρόνηση με *τελαπρεβίρη* οδήγησε σε αύξηση κατά 4,64 φορές της έκθεσης στην κυκλοσπορίνη κανονικοποιημένης δόσης (AUC).

Η *αμιοδαρόνη* αυξάνει σημαντικά τη συγκέντρωση της κυκλοσπορίνης στο πλάσμα και συγχρόνως αυξάνει την κρεατινίνη ορού. Αυτή η αλληλεπίδραση μπορεί να επιμένει για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά τη διακοπή της αμιοδαρόνης, εξαιτίας του πολύ μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής της (περίπου 50 ημέρες).

Η *δαναζόλη* έχει αναφερθεί ότι αυξάνει τη συγκέντρωση της κυκλοσπορίνης στο αίμα κατά περίπου 50%.

Η *διλτιαζέμη* (σε δόσεις 90 mg/ημέρα) μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση της κυκλοσπορίνης στο πλάσμα κατά έως και 50%.

Το *imatinib* μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην κυκλοσπορίνη και την C_{max} κατά περίπου 20%.

Αλληλεπιδράσεις με τροφές

Η ταυτόχρονη κατανάλωση γκρέιπφρουτ και χυμού γκρέιπφρουτ έχει αναφερθεί ότι αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα της κυκλοσπορίνης.

Συνδυασμοί με αυξημένο κίνδυνο νεφροτοξικότητας

Συνιστάται προσοχή όταν χορηγείται κυκλοσπορίνη μαζί με άλλες δραστικές ουσίες που εμφανίζουν νεφροτοξική συνέργεια, όπως: *αμινογλυκοσίδες* (συμπεριλαμβανομένων της *γενταμυκίνης* και της *τομπραμυκίνης*), *αμφοτερικίνη Β*, *σιπροφλοξασίνη*, *βανκομυκίνη*, *τριμεθοπρίμη*, (+ *σουλφαμεθοξαζόλη*), *παράγωγα του φιμπρικού οξέος* (π.χ. *μπεξαφιμπράτη*, *φenoφιμπράτη*), *μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα* (συμπεριλαμβανομένης της *δικλοφαινάκης*, *ναπροξένης*, *σουλινδάκης*), *μελφαλάνη*, *ανταγωνιστές των H_2 υποδοχέων* (π.χ. *σιμετιδίνη*, *ρανιτιδίνη*), *μεθοτρεξάτη* (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατά την ταυτόχρονη χρήση ενός φαρμάκου που μπορεί να ασκεί συνεργική νεφροτοξική δράση, πρέπει να διενεργείται τακτικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας. Σε περίπτωση σημαντικής νεφρικής δυσλειτουργίας η δοσολογία του συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να μειώνεται ή να εξετάζεται το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας.

Η συγχρόνηση κυκλοσπορίνης και τακρόλιμους πρέπει να αποφεύγεται εξαιτίας του κινδύνου νεφροτοξικότητας και της φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης μέσω CYP3A4 και/ή P-gp (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιδράσεις της κυκλοσπορίνης σε άλλα φάρμακα

Η κυκλοσπορίνη είναι αναστολέας του CYP3A4, της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) μεταφοράς εκροής πολλών φαρμάκων και των πρωτεϊνών μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP). Η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων που είναι υποστρώματα του CYP3A4, της P-gp και των OATP με κυκλοσπορίνη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα στο πλάσμα των συγχωρηγούμενων φαρμάκων που είναι υποστρώματα αυτού του ενζύμου και/ή μεταφορέα.

Μερικά παραδείγματα αναφέρονται παρακάτω:

Η κυκλοσπορίνη μπορεί να μειώσει την κάθαρση της *διγοξίνης*, της *κολχικίνης*, των *αναστολέων της HMG-CoA ρεδοουκτάσης (στατινών)* και της *ετοποσίδης*. Εάν κάποιο από αυτά τα φάρμακα χορηγείται ταυτόχρονα με την κυκλοσπορίνη, απαιτείται στενή κλινική παρακολούθηση ώστε να είναι εφικτή η έγκαιρη διάγνωση

των τοξικών επιδράσεων των φαρμακευτικών προϊόντων και η επακόλουθη μείωση της δόσης τους ή διακοπή τους. Όταν συγχωρηθούν με κυκλοσπορίνη, η δοσολογία των στατινών πρέπει να μειώνεται και η συγχωρήγηση ορισμένων στατινών να αποφεύγεται σύμφωνα με τις συστάσεις της επισήμανσής τους. Στον Πίνακα 1 περιγράφονται οι μεταβολές στην έκθεση στις ευρέως χρησιμοποιούμενες στατίνες όταν αυτές συγχωρηθούν με κυκλοσπορίνη. Η θεραπεία με στατίνες πρέπει να αναστέλλεται προσωρινά ή να διακόπτεται σε ασθενείς με σημεία και συμπτώματα μυοπάθειας ή με προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νεφρική βλάβη, συμπεριλαμβανομένης και της νεφρικής ανεπάρκειας, συνεπεία ραβδομυόλυσης.

Πίνακας 1 Περίληψη των μεταβολών στην έκθεση στις στατίνες που συνήθως συγχωρηούνται με κυκλοσπορίνη

Στατίνη	Διαθέσιμες δόσεις	Μεταβολή στην έκθεση κατά τη συγχωρήγηση με κυκλοσπορίνη
Ατορβαστατίνη	10-80 mg	8-10
Σιμβαστατίνη	10-80 mg	6-8
Φλουβαστατίνη	20-80 mg	2-4
Λοβαστατίνη	20-40 mg	5-8
Πραβαστατίνη	20-80 mg	5-10
Ροσουβαστατίνη	5-40 mg	5-10
Πιταβαστατίνη	1-4 mg	4-6

Συνιστάται προσοχή κατά τη συγχωρήγηση κυκλοσπορίνης με λερκανιδιπίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Μετά από συγχωρήγηση κυκλοσπορίνης και αλisciρένης, ένα υπόστρωμα της P_{gp}, η C_{max} της αλisciρένης αυξήθηκε κατά περίπου 2,5 φορές και η AUC κατά περίπου 5 φορές. Ωστόσο, το φαρμακοκινητικό προφίλ της κυκλοσπορίνης δεν μεταβλήθηκε σημαντικά. Η συγχωρήγηση κυκλοσπορίνης και αλisciρένης δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση ετεζιλικής δαβιγατράνης εξαιτίας της ανασταλτικής δράσης της κυκλοσπορίνης στην P-gp (βλ. παράγραφο 4.3).

Η συγχωρήγηση της νιφεδιπίνης με κυκλοσπορίνη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη συχνότητα υπερπλασίας των ούλων σε σύγκριση με αυτή που εμφανίζεται όταν η κυκλοσπορίνη χορηγείται μόνη της.

Η συγχωρήγηση δικλοφαινάκης και κυκλοσπορίνης έχει βρεθεί ότι αυξάνει σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα της δικλοφαινάκης, με πιθανή συνέπεια αναστρέψιμη νεφρική δυσλειτουργία. Η αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας της δικλοφαινάκης πιθανόν να προκαλείται από τη μείωση της υψηλής δράσης πρώτης διόδου. Εάν ΜΣΑΦ με χαμηλή δράση πρώτης διόδου (π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ) συγχωρηθούν με κυκλοσπορίνη, δεν αναμένεται καμία αύξηση στη βιοδιαθεσιμότητά τους.

Έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις της κρεατινίνης ορού σε μελέτες στις οποίες χορηγούσαν εβερόλιμους ή σιρόλιμους σε συνδυασμό με πλήρη δοσολογία κυκλοσπορίνης σε μικρογαλάκτωμα. Η δράση αυτή είναι συχνά αναστρέψιμη με μείωση της δόσης της κυκλοσπορίνης. Το εβερόλιμους ή το σιρόλιμους είχαν μικρή μόνο επίδραση στη φαρμακοκινητική της κυκλοσπορίνης. Η συγχωρήγηση κυκλοσπορίνης αυξάνει σημαντικά τα επίπεδα εβερόλιμους ή σιρόλιμους στο αίμα.

Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη χρήση καλιοσυντηρητικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. καλιοσυντηρητικών διουρητικών, αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ) ή φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κάλιο καθώς μπορεί να προκαλέσουν σημαντική αύξηση του καλίου στον ορό (βλ. παράγραφο 4.4).

Η κυκλοσπορίνη μπορεί να αυξήσει την συγκέντρωση της ρεπαγλινίδης στο πλάσμα και συνεπώς να αυξήσει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας.

Η συγχορήγηση βοσεντάνης και κυκλοσπορίνης σε υγιείς εθελοντές αύξησε την έκθεση στη βοσεντάνη σε πολλαπλάσιες τιμές και μείωσε την έκθεση στην κυκλοσπορίνη κατά 35%. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση κυκλοσπορίνης και βοσεντάνης (βλ. την παραπάνω υποπαράγραφο «Φάρμακα που μειώνουν τα επίπεδα κυκλοσπορίνης» και την παράγραφο 4.3).

Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων αμπρισεντάνης και κυκλοσπορίνης σε υγιείς εθελοντές είχε ως αποτέλεσμα σχεδόν διπλασιασμό της έκθεσης στην αμπρισεντάνη, ενώ η έκθεση στην κυκλοσπορίνη αυξήθηκε οριακά (περίπου 10%).

Σημαντική αύξηση της έκθεσης στις ανθρακυκλίνες (π.χ. δοξορουβικίνη, μιτοξανδρόνη, δαουνορουβικίνη) παρατηρήθηκε σε ογκολογικούς ασθενείς με ενδοφλέβια συγχορήγηση ανθρακυκλίνης και πολύ υψηλών δόσεων κυκλοσπορίνης.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κυκλοσπορίνη οι εμβολιασμοί μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί και η χρήση εμβολίων με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς πρέπει να αποφεύγεται.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα σε αρουραίους και κουνέλια.

Η εμπειρία με το Sandimmun σε έγκυες γυναίκες είναι περιορισμένη. Έγκυες γυναίκες που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες μετά από μεταμόσχευση, στις οποίες συμπεριλαμβάνεται η κυκλοσπορίνη και σχήματα που περιέχουν κυκλοσπορίνη, διατρέχουν κίνδυνο πρόωρου τοκετού (<37 εβδομάδες).

Είναι διαθέσιμος περιορισμένος αριθμός παρατηρήσεων σε παιδιά που έχουν εκτεθεί σε κυκλοσπορίνη *in utero*, μέχρι την ηλικία των 7 ετών περίπου. Σε αυτά τα παιδιά η νεφρική λειτουργία και η αρτηριακή πίεση ήταν φυσιολογικές. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους γυναίκες και, επομένως, το Sandimmun δεν πρέπει να χορηγείται κατά την κύηση εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος για τη μητέρα δικαιολογεί τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο. Η περιεκτικότητα των σκευασμάτων Sandimmun σε αιθανόλη πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη στις έγκυες γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.4).

Θηλασμός

Η κυκλοσπορίνη διέρχεται στο μητρικό γάλα. Η περιεκτικότητα των σκευασμάτων Sandimmun σε αιθανόλη πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη στις θηλάζουσες γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.4). Οι μητέρες που λαμβάνουν θεραπεία με Sandimmun δεν πρέπει να θηλάζουν λόγω της πιθανής πρόκλησης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στα θηλάζοντα νεογνά/βρέφη από το Sandimmun. Πρέπει να αποφασισθεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί το φάρμακο, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος της θεραπείας για την μητέρα.

Γονιμότητα

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την επίδραση του Sandimmun στην ανθρώπινη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τις επιδράσεις του Sandimmun στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες και σχετίζονται με τη χορήγηση κυκλοσπορίνης περιλαμβάνουν νεφρική δυσλειτουργία, τρόμο, υπερτρίχωση, υπέρταση, διάρροια, ανορεξία, ναυτία και έμετο.

Πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία με κυκλοσπορίνη είναι δόσοεξαρτώμενες και ανταποκρίνονται στη μείωση της δόσης. Στις διάφορες ενδείξεις το συνολικό φάσμα των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι ουσιαστικά το ίδιο· υπάρχουν, ωστόσο, διαφορές στη συχνότητα και σοβαρότητα. Ως αποτέλεσμα των υψηλότερων αρχικών δόσεων και της μακρόχρονης θεραπείας συντήρησης που απαιτείται μετά τη μεταμόσχευση, οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πιο συχνές και συνήθως πιο σοβαρές σε μεταμοσχευμένους ασθενείς από ότι σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για άλλες ενδείξεις.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί μετά από ενδοφλέβια χορήγηση (βλ. παράγραφο 4.4).

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης και των θεραπευτικών σχημάτων που περιέχουν κυκλοσπορίνη, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων (ιογενών, βακτηριακών, μυκητιασικών, παρασιτικών) (βλ. παράγραφο 4.4). Μπορεί να παρουσιασθούν γενικευμένες και εντοπισμένες λοιμώξεις. Μπορεί ακόμη να επιδεινωθούν προϋπάρχουσες λοιμώξεις και η επανενεργοποίηση λοιμώξεων από polyomavirus μπορεί να οδηγήσει σε σχετιζόμενη με polyomavirus νεφροπάθεια (PVAN) ή σε σχετιζόμενη με τον ιό JC προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). Έχουν αναφερθεί σοβαρές και/ή θανατηφόρες εκβάσεις.

Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)

Ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η κυκλοσπορίνη και τα θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν κυκλοσπορίνη, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λεμφωμάτων ή λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών και άλλων κακοηθειών, ιδιαίτερα του δέρματος. Η συχνότητα των κακοηθειών αυξάνεται με την αύξηση των δόσεων και της διάρκειας της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Ορισμένες κακοήθειες μπορεί να είναι θανατηφόρες.

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου από κλινικές μελέτες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου από κλινικές μελέτες (Πίνακας 1) καταγράφονται σύμφωνα με την κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA. Σε κάθε κατηγορία/οργανικό σύστημα οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου κατατάσσονται ανά συχνότητα, με πρώτες τις πιο συχνές αντιδράσεις. Σε κάθε κατηγορία συχνότητας οι φαρμακευτικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας βαρύτητας. Επιπλέον, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε φαρμακευτική ανεπιθύμητη ενέργεια βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση (CIOMS III): πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/100$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Φαρμακευτικές ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Συχνές	Λευκοπενία
Όχι συχνές	Θρομβοπενία, αναιμία
Σπάνιες	Αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία
Μη γνωστές*	Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Πολύ συχνές	Υπερλιπιδαιμία
Συχνές	Υπεργλυκαιμία, ανορεξία, υπερουριχαιμία, υπερκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές	Τρόμος, κεφαλαλγία
Συχνές	Σπασμοί, παραισθησία
Όχι συχνές	Εγκεφαλοπάθεια, συμπεριλαμβανομένου του Συνδρόμου Οπίσθιας Αναστρέψιμης Εγκεφαλοπάθειας (PRES), σημεία και συμπτώματα όπως σπασμοί, σύγχυση, αποπροσανατολισμός, μειωμένη αποκρισιμότητα, διέγερση, αϋπνία, οπτικές διαταραχές, φλοιώδης τύφλωση, κόμα, πάρεση και παρεγκεφαλιδική αταξία
Σπάνιες	Κινητική πολυνευροπάθεια

Πολύ σπάνιες Οίδημα του οπτικού δίσκου συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος της οπτικής θηλής, με δυνητική οπτική βλάβη δευτεροπαθή καλοήθους ενδοκρανιακής υπέρτασης

Μη γνωστές* Ημικρανία

Αγγειακές διαταραχές

Πολύ συχνές Υπέρταση

Συχνές Έξαψη

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές Ναυτία, έμετος, κοιλιακή δυσφορία/άλγος, διάρροια, υπερπλασία ούλων, πεπτικό έλκος

Σπάνιες Παγκρεατίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Συχνές Μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Μη γνωστές* Ηπατοτοξικότητα και ηπατική βλάβη στην οποία συμπεριλαμβάνονται η χολόσταση, ο ίκτερος, η ηπατίτιδα και η ηπατική ανεπάρκεια με μοιραία έκβαση ορισμένες φορές (βλ. παράγραφο 4.4)

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ συχνές Δασυτριχισμός

Συχνές Ακμή, υπερτρίχωση

Όχι συχνές Αλλεργικά εξανθήματα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές Μυαλγία, μυϊκές κράμπες

Σπάνιες Μυϊκή αδυναμία, μυοπάθεια

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Πολύ συχνές Νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4)

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Σπάνιες Διαταραχές εμμήνου ρύσεως, γυναικομαστία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές Πυρεξία, κόπωση

Όχι συχνές Οίδημα, αύξηση σωματικού βάρους

* Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, των οποίων δεν είναι γνωστή η συχνότητα λόγω έλλειψης του πραγματικού πληθυσμού αναφοράς.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά

Έχουν υπάρξει μεμονωμένες και αυθόρμητες αναφορές ηπατοτοξικότητας και ηπατοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της χολόστασης, του ίκτερου, της ηπατίτιδας και της ηπατικής ανεπάρκειας, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με κυκλοσπορίνη. Οι περισσότερες αναφορές αφορούσαν ασθενείς με σημαντική συν- νοσηρότητα, υποκείμενες καταστάσεις και άλλους επιβαρυντικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένων των επιπλοκών από λοιμώξεις και συγχωρηγούμενων ηπατοτοξικών θεραπειών. Σε ορισμένες περιπτώσεις, κυρίως σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, έχουν αναφερθεί μοιραίες εκβάσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Οξεία και χρόνια νεφροτοξικότητα

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπείες με αναστολείς καλσινευρίνης (CNI), συμπεριλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης και των θεραπευτικών σχημάτων που περιέχουν κυκλοσπορίνη, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο οξείας ή χρόνιας νεφροτοξικότητας. Έχουν υπάρξει αναφορές από κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά που σχετίζονται με τη χρήση του Sandimmun. Σε περιπτώσεις οξείας νεφροτοξικότητας αναφέρθηκαν διαταραχές της ομοιόστασης ιόντων, όπως υπερκαλιαιμία, υπομαγνησραιμία και υπερουριχαιμία. Τα περιστατικά στα οποία αναφέρθηκαν χρόνιες μορφολογικές μεταβολές περιελάμβαναν υαλίνωση αρτηριδίων, σωληναριακή ατροφία και διάμεση ίνωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι κλινικές μελέτες έχουν συμπεριλάβει παιδιά ηλικίας από 1 έτους, με χορήγηση της καθιερωμένης δοσολογίας κυκλοσπορίνης και συγκρίσιμο προφίλ ασφαλείας με αυτό των ενηλίκων.

4.9 Υπερδοσολογία

Η από του στόματος LD₅₀ της κυκλοσπορίνης είναι 2.329 mg/kg στους ποντικούς, 1.480 mg/kg στους αρουραίους και >1.000 mg/kg στα κουνέλια. Η ενδοφλέβια LD₅₀ είναι 148 mg/kg στους ποντικούς, 104 mg/kg στον αρουραίο και 46 mg/kg στα κουνέλια.

Συμπτώματα

Η εμπειρία από οξεία υπερδοσολογία της κυκλοσπορίνης είναι περιορισμένη. Από του στόματος δόσεις κυκλοσπορίνης μέχρι 10 g (περίπου 150 mg/kg) έχουν γίνει ανεκτές με σχετικά ήπιες κλινικές επιπτώσεις, όπως έμετο, υπνηλία, κεφαλαλγία, ταχυκαρδία και, σε λίγους ασθενείς, μέτριας βαρύτητας αναστρέψιμη νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί σοβαρά συμπτώματα δηλητηρίασης μετά από ακούσια παρεντερική υπερδοσολογία της κυκλοσπορίνης σε πρόωρα νεογνά.

Θεραπεία

Σε όλες τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας πρέπει να λαμβάνονται γενικά υποστηρικτικά μέτρα και να χορηγείται συμπτωματική θεραπεία. Η πρόκληση εμέτου και η πλύση στομάχου μπορεί να είναι χρήσιμες μέσα στις πρώτες ώρες μετά από πρόσληψη από του στόματος. Η κυκλοσπορίνη δεν είναι επιδεκτική αιμοκάθαρσης σε μεγάλο βαθμό, ούτε απομακρύνεται επαρκώς κατά την αιμοπροσρόφηση με ενεργό άνθρακα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, αναστολείς καλσινευρίνης, κωδικός ATC: L04AD01

Η κυκλοσπορίνη (επίσης γνωστή ως κυκλοσπορίνη Α) είναι ένα κυκλικό πολυπεπτίδιο αποτελούμενο από 11 αμινοξέα. Είναι μία ισχυρή ανοσοκατασταλτική ουσία, η οποία στα ζώα παρατείνει την επιβίωση των αλλογενών μοσχευμάτων του δέρματος, της καρδιάς, των νεφρών, του παγκρέατος, του μυελού των οστών, του λεπτού εντέρου ή των πνευμόνων. Από μελέτες προκύπτει ότι η κυκλοσπορίνη αναστέλλει την ανάπτυξη των αντιδράσεων κυτταρικής μεσολάβησης, όπως η ανοσία κατά του αλλομοσχεύματος, η όψιμη δερματική υπερευαισθησία, η πειραματική αλλεργική εγκεφαλομυελίτιδα, η πειραματική αρθρίτιδα του Freund, η νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή (GVHD), καθώς και η T-κυτταροεξαρτώμενη παραγωγή αντισωμάτων. Σε κυτταρικό επίπεδο αναστέλλει την παραγωγή και έκλυση λεμφοκινών, συμπεριλαμβανομένης της ιντερλευκίνης-2 (αυξητικός παράγοντας T-κυττάρων, TCGF). Η κυκλοσπορίνη φαίνεται να δεσμεύει τα ηρεμούντα λεμφοκύτταρα στην φάση G₀ ή G₁ του κυτταρικού κύκλου, και να αναστέλλει την προκαλούμενη από αντιγόνα έκλυση λεμφοκινών από τα ενεργοποιημένα T-κύτταρα.

Όλες οι διαθέσιμες ενδείξεις υποδηλώνουν ότι η κυκλοσπορίνη δρα ειδικά και αναστρέψιμα στα λεμφοκύτταρα. Σε αντίθεση με τις κυτταροστατικές ουσίες, δεν καταστέλλει την αιμοποίηση και δεν έχει καμία επίδραση στη λειτουργία των φαγοκυττάρων.

Στον άνθρωπο έχουν γίνει επιτυχείς μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων και μυελού των οστών χορηγώντας κυκλοσπορίνη για την πρόληψη και τη θεραπεία της απόρριψης και της GVHD. Η κυκλοσπορίνη έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς τόσο σε θετικούς για ηπατίτιδα C (HCV) όσο και σε HCV-αρνητικούς λήπτες ηπατικού μοσχεύματος. Θετικά αποτελέσματα της θεραπείας με κυκλοσπορίνη έχουν επίσης καταδειχθεί σε μια ποικιλία καταστάσεων που είναι γνωστό ή είναι πιθανό να έχουν αυτοάνοσο υπόβαθρο.

Παιδιατρικός πληθυσμός: Η κυκλοσπορίνη έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στο κορτικο-εξαρτώμενο νεφρωσικό σύνδρομο.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κατανομή

Η κυκλοσπορίνη κατανέμεται ευρέως εκτός του όγκου αίματος, με μέσο φαινόμενο όγκο κατανομής 3.5 l/kg. Στο αίμα, το 33 έως 47% βρίσκεται στο πλάσμα, το 4 έως 9% στα λεμφοκύτταρα, το 5 έως 12% στα

κοκκιοκύτταρα, και το 41 έως 58% στα ερυθροκύτταρα. Στο πλάσμα, ποσοστό 90% περίπου είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες, κυρίως λιποπρωτεΐνες.

Βιομετασχηματισμός

Η κυκλοσπορίνη μεταβολίζεται σε 15 περίπου μεταβολίτες. Ο μεταβολισμός συντελείται κυρίως στο ήπαρ μέσω του κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4), και οι κύριες μεταβολικές οδοί συνίστανται στην μονο- και δι-υδροξυλίωση και στη N-απομεθυλίωση σε ποικίλες θέσεις του μορίου. Όλοι οι μεταβολίτες που έχουν ταυτοποιηθεί μέχρι σήμερα περιέχουν την ακέραιη πεπτιδική δομή της μητρικής ουσίας, κάποιοι διαθέτουν ήπια ανοσοκατασταλτική δραστηριότητα (έως το ένα δέκατο του αμετάβλητου φαρμάκου).

Αποβολή

Υπάρχει μεγάλη διακύμανση στα δεδομένα που έχουν αναφερθεί για τον τελικό χρόνο ημίσειας ζωής της κυκλοσπορίνης ανάλογα με τη εφαρμοζόμενη μέθοδο και τον υπό μελέτη πληθυσμό. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής κυμαίνονταν από 6,3 ώρες σε υγιείς εθελοντές έως 20,4 ώρες σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο. Η αποβολή γίνεται κυρίως μέσω της χολής και μόνο το 6% μιας από του στόματος δόσης απεκκρίνεται στα ούρα και λιγότερο από 1% απεκκρίνεται ως αμετάβλητη ουσία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Η ημιπερίοδος αποβολής σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού ήταν περίπου 11 ώρες, με εύρος μεταξύ 4 και 25 ωρών.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Σε μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, η συστηματική κάθαρση ήταν περίπου τα δύο τρίτα της μέσης συστηματικής κάθαρσης των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Λιγότερο από το 1% της χορηγούμενης δόσης απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση της έκθεσης στην κυκλοσπορίνη κατά 2 έως 3 φορές περίπου. Σε μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο και κίρρωση αποδεδειγμένη με βιοψία, ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 20,4 ώρες (εύρος μεταξύ 10,8 και 48,0 ωρών) συγκριτικά με 7,4 έως 11,0 ώρες σε υγιή άτομα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε Sandimmun ή Sandimmun, είναι πολύ περιορισμένα. Σε 15 ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, ηλικίας 3-16 ετών, η κάθαρση της κυκλοσπορίνης ολικού αίματος μετά από ενδοφλέβια χορήγηση Sandimmun ήταν $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg (δοκιμασία: Cyclo-trac ειδική RIA). Σε μια μελέτη 7 ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού, ηλικίας 2-16 ετών, η κάθαρση της κυκλοσπορίνης κυμάνθηκε από 9,8-15,5 ml/min/kg. Σε 9 ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος, ηλικίας 0,6 - 5,6 ετών, η κάθαρση ήταν $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (δοκιμασία: HPLC). Συγκριτικά με τον πληθυσμό των ενηλίκων μεταμοσχευμένων, στον παιδιατρικό πληθυσμό οι διαφορές στη βιοδιαθεσιμότητα του Sandimmun Neoral και του Sandimmun είναι συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφάλειας

Για την κυκλοσπορίνη δεν υπάρχουν ενδείξεις μεταλλαξιογόνου ή τερατογόνου δράσης στα τυποποιημένα συστήματα ελέγχου με από του στόματος χορήγηση (σε αρουραίους έως 17 mg/kg/ημέρα και σε κουνέλια έως 30 mg/kg/ημέρα, από του στόματος). Σε τοξικές δόσεις (σε αρουραίους στα 30 mg/kg/ημέρα και σε κουνέλια στα 100 mg/kg/ημέρα από του στόματος), η κυκλοσπορίνη ήταν εμβρυοτοξική, όπως διαπιστώθηκε από την αυξημένη προγεννητική και μεταγεννητική θνητότητα και το μειωμένο βάρος του τελειόμηνου εμβρύου μαζί με σχετική καθυστέρηση σκελετικής ανάπτυξης.

Σε δύο δημοσιευμένες ερευνητικές μελέτες, τα κουνέλια που εκτέθηκαν σε κυκλοσπορίνη *in utero* (10 mg/kg/ημέρα υποδορίως) εμφάνισαν μειωμένο αριθμό νεφρώνων, νεφρική υπερτροφία, συστηματική υπέρταση και προϊούσα νεφρική ανεπάρκεια μέχρι την ηλικία των 35 εβδομάδων. Έγκυοι αρουραίοι που έλαβαν 12 mg/kg/ημέρα κυκλοσπορίνης ενδοφλεβίως (διπλάσια από τη συνιστώμενη ενδοφλέβια δόση στον άνθρωπο) εμφάνισαν έμβρυα με αυξημένη επίπτωση ελλείμματος μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Αυτά τα

ευρήματα δεν έχουν καταδειχθεί σε άλλα είδη και η σημασία τους για τον άνθρωπο είναι άγνωστη. Καμία διαταραχή της γονιμότητας δεν επιδείχθηκε σε μελέτες σε αρρενες και θήλεις αρουραίους.

Η κυκλοσπορίνη ελέγχθηκε σε αρκετές δοκιμασίες γονοτοξικότητας *in vitro* και *in vivo* χωρίς καμία ένδειξη κλινικά σημαντικής μεταλλαξιογόνου δράσης.

Μελέτες καρκινογένεσης διεξήχθησαν σε αρρενες και θήλεις αρουραίους και ποντικούς. Στη μελέτη 78 εβδομάδων σε ποντικούς, σε δόσεις των 1, 4 και 16 mg/kg/ημέρα, υπήρξε ένδειξη στατιστικώς σημαντικής τάσης για εμφάνιση λεμφοκυτταρικών λεμφωμάτων σε θήλεις και η επίπτωση των ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων σε αρρενες στη μεσαία δόση υπερέβη σημαντικά την τιμή ελέγχου. Στη μελέτη διάρκειας 24 μηνών σε αρουραίους που έγινε με δόσεις 0,5, 2 και 8 mg/kg/ημέρα, τα αδενώματα των νησιδίων του παγκρέατος υπερέβησαν σημαντικά το ποσοστό ελέγχου στο χαμηλό δοσολογικό επίπεδο. Τα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα και τα αδενώματα των νησιδίων του παγκρέατος δεν σχετίζονταν με τη δόση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Αιθανόλη άνυδρη

Πολυαιθυλενογλυκόλης γλυκερόλης ρικινολεϊκός εστέρας/πολυαιθοξυλιωμένο κικέλαιο

6.2 Ασυμβατότητες

Το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση Sandimmun περιέχει πολυαιθυλενογλυκόλη γλυκερόλη ρικινολεϊκό εστέρα/πολυαιθοξυλιωμένο κικέλαιο, το οποίο μπορεί να προκαλέσει απόσπαση φθαικών ενώσεων από το πολυβινυλοχλωρίδιο. Εάν υπάρχουν διαθέσιμοι, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται γυάλινοι περιέκτες για την έγχυση. Πλαστικές φιάλες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο εάν πληρούν τους όρους της ισχύουσας Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας για τους «Αποστειρωμένους πλαστικούς περιέκτες για ανθρώπινο αίμα και συστατικά του αίματος» ή «Κενούς αποστειρωμένους περιέκτες πλαστικοποιημένου πολυβινυλοχλωριδίου για ανθρώπινο αίμα και συστατικά του αίματος». Οι περιέκτες και τα πώματα πρέπει να είναι ελεύθερα ελαίου σιλικόνης και λιπαρών ουσιών.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία. Όταν ανοιχθεί μία φύσιγγα, το περιεχόμενό της πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Μετά την αραίωση, το διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι συνθήκες και η διάρκεια της φύλαξης είναι στην ευθύνη του χρήστη και η φύλαξη δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες στους 2 έως 8 C, εκτός εάν η αραίωση έχει διεξαχθεί κάτω από ελεγχόμενες και πιστοποιημένες άσηπτες συνθήκες.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φύσιγγα από άχρωμο γυαλί (τύπου I).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το πυκνό διάλυμα πρέπει να αραιώνεται σε αναλογία 1:20 έως 1:100 με φυσιολογικό ορό ή με γλυκόζη 5%, και να χορηγείται με βραδεία ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας περίπου 2 έως 6 ωρών. Τα αραιωμένα διαλύματα προς έγχυση πρέπει να απορρίπτονται μετά από 24 ώρες.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

<{Τηλέφωνο}>

<{Φαξ }>

<{E-mail}>

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο {του Κράτους Μέλους/Εθνικού Οργανισμού}

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΚΟΥΤΙ****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Sandimmun και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες (βλέπε Παράρτημα Ι) 25 mg μαλακά καψάκια

Sandimmun και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες (βλέπε Παράρτημα Ι) 50 mg μαλακά καψάκια

Sandimmun και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες (βλέπε Παράρτημα Ι) 100 mg μαλακά καψάκια

[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Κυκλοσπορίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κυκλοσπορίνη

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει αιθανόλη (για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης).

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Καψάκιο, μαλακό

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

11. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα I - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

{Τηλέφωνο}

{φαξ}

{e-mail}

12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

BLISTERS

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sandimmun και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες (βλέπε Παράρτημα Ι) 25 mg μαλακά καψάκια
Sandimmun και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες (βλέπε Παράρτημα Ι) 50 mg μαλακά καψάκια
Sandimmun και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες (βλέπε Παράρτημα Ι) 100 mg μαλακά καψάκια
[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Κυκλοσπορίνη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα}

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΚΟΥΤΙΟΥ ΚΑΙ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sandimmun και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες (βλέπε Παράρτημα Ι) 100 mg/ml πόσιμο διάλυμα
Κυκλοσπορίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε ml περιέχει 100 mg κυκλοσπορίνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει αιθανόλη (για περισσότερες πληροφορίες ανατρέξτε στο φύλλο οδηγιών χρήσης).

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πόσιμο διάλυμα που περιέχει 100 mg κυκλοσπορίνης ανά ml.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

11. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

{Τηλέφωνο}

{φάξ}

{e-mail}

12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sandimmun και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. Παράρτημα Ι) 50 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Κυκλοσπορίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φύσιγγα περιέχει 50 mg/ml κυκλοσπορίνης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: Αιθανόλη άνυδρη, πολυαιθυλενογλυκόλη γλυκερόλη ρικινολεϊκό εστέρα / πολυαιθοξυλιωμένο κικέλαιο.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση που περιέχει 50 mg κυκλοσπορίνης ανά ml.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χορήγηση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

11. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

{Τηλέφωνο}

{φάξ}

{e-mail}

12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Sandimmun και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του (βλ. Παράρτημα Ι) 50 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
[Βλ. Παράρτημα Ι - Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Κυκλοσπορίνη
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Sandimmun 25 mg μαλακά καψάκια

Sandimmun 50 mg μαλακά καψάκια

Sandimmun 100 mg μαλακά καψάκια

κυκλοσπορίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Sandimmun και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Sandimmun
3. Πώς να πάρετε το Sandimmun
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Sandimmun
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Sandimmun και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Sandimmun

Το όνομα του φαρμάκου σας είναι Sandimmun. Περιέχει τη δραστική ουσία κυκλοσπορίνη. Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων, τα οποία είναι γνωστά ως ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται για να μειώσουν τις ανοσολογικές αντιδράσεις του οργανισμού σας.

Ποια είναι η χρήση του Sandimmun και πώς δρα το Sandimmun

- Εάν έχετε υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου, μυελού των οστών ή μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων, η δράση του Sandimmun αφορά τον έλεγχο του ανοσοποιητικού σας συστήματος. Το Sandimmun προλαμβάνει την απόρριψη των μεταμοσχευμένων οργάνων αναστέλλοντας την ενεργοποίηση ορισμένων κυττάρων, τα οποία φυσιολογικά θα προσέβαλαν τον μεταμοσχευθέντα ιστό.
- Αν πάσχετε από αυτοάνοσο νόσημα, κατά το οποίο η ανοσολογική απάντηση του σώματός σας προσβάλλει κύτταρα του ίδιου του σώματος, το Sandimmun σταματά αυτή την ανοσολογική αντίδραση. Τέτοιου είδους νοσήματα περιλαμβάνουν οφθαλμολογικές παθήσεις απειλητικές για την όραση (ενδογενής ραγοειδίτιδα, συμπεριλαμβανομένης και της ραγοειδίτιδας Behcet), σοβαρές περιπτώσεις ορισμένων δερματικών παθήσεων (ατοπική δερματίτιδα ή έκζεμα και ψωρίαση), την σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα και μια νεφρική νόσο, το «νεφρωσικό σύνδρομο».

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Sandimmun

Αν παίρνετε το Sandimmun μετά από μεταμόσχευση, θα σας συνταγογραφηθεί μόνο από ιατρό με εμπειρία στις μεταμοσχεύσεις.

Οι συμβουλές που παρέχονται στο παρόν φύλλο οδηγιών μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με το αν λαμβάνετε το φάρμακο για μεταμόσχευση ή για αυτοάνοσο νόσημα.

Ακολουθήστε όλες τις οδηγίες του γιατρού σας προσεκτικά. Μπορεί να διαφέρουν από τις γενικές πληροφορίες που περιέχονται σε αυτό το φύλλο οδηγιών.

Μην πάρετε το Sandimmun:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην κυκλοσπορίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- με προϊόντα που περιέχουν *Υπερικό το διάτρητο* (St John's Wort).
- με προϊόντα που περιέχουν *ετεζιλική δαβιγατράνη* (χρησιμοποιείται για την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων μετά από εγχείρηση) ή *βοσεντάνη και ααλίσκιρην* (χρησιμοποιούνται για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης).

Μην πάρετε το Sandimmun και **ενημερώστε τον γιατρό σας** αν ισχύουν τα παραπάνω για την περίπτωσή σας. Αν δεν είστε σίγουροι, μιλήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε το Sandimmun.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Sandimmun, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας για τα εξής:

- εάν εμφανίσετε τυχόν σημεία λοίμωξης, όπως πυρετό ή πονόλαιμο. Το Sandimmun καταστέλλει το ανοσοποιητικό σύστημα και μπορεί επίσης να επηρεάσει την ικανότητα του οργανισμού σας να καταπολεμήσει τη λοίμωξη.
- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα.
- εάν έχετε νεφρικά προβλήματα. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιεί τακτικές αιματολογικές εξετάσεις και μπορεί να αλλάξει τη δόση σας, εάν είναι απαραίτητο.
- εάν εμφανίσετε υψηλή αρτηριακή πίεση. Ο γιατρός σας θα ελέγχει τακτικά την πίεσή σας και μπορεί να σας χορηγήσει κάποιο φάρμακο για να μειώσει την αρτηριακή σας πίεση, εάν είναι απαραίτητο.
- εάν έχετε χαμηλά επίπεδα μαγνησίου στο αίμα. Ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει συμπληρώματα μαγνησίου, ιδιαίτερα αμέσως μετά την εγχείρησή σας αν υποβληθήκατε σε μεταμόσχευση.
- εάν έχετε υψηλά επίπεδα μαγνησίου στο αίμα.
- εάν έχετε ουρική αρθρίτιδα.
- εάν πρέπει να εμβολιασθείτε.

Αν οποιοδήποτε από τα παραπάνω εμφανισθεί πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Sandimmun, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Ηλιακή ακτινοβολία και προστασία από τον ήλιο

Το Sandimmun καταστέλλει το ανοσοποιητικό σας σύστημα. Αυτό αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης κακοηθειών, ειδικά του δέρματος και του λεμφικού συστήματος. Πρέπει να περιορίσετε την έκθεσή σας στην ηλικιακή ακτινοβολία και τις ακτίνες UV:

- Φορώντας κατάλληλα ρούχα για προστασία.
- Βάζοντας συχνά αντηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας.

Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Sandimmun:

- εάν έχετε ή είχατε προβλήματα αλκοολισμού.
- εάν έχετε επιληψία.
- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα.
- εάν είστε έγκυος.
- εάν θηλάζετε.
- εάν το φάρμακο αυτό συνταγογραφείται για παιδί.

Εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας (ή εάν δεν είστε βέβαιος), ενημερώστε τον γιατρό σας πριν λάβετε Sandimmun. Πρέπει να το κάνετε αυτό γιατί το συγκεκριμένο φάρμακο περιέχει οινόπνευμα (βλέπε την παρακάτω παράγραφο «Το Sandimmun περιέχει αιθανόλη»).

Παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Sandimmun

Ο γιατρός σας θα ελέγχει:

- τα **επίπεδα κυκλοσπορίνης στο αίμα σας**, ειδικά αν έχετε υποβληθεί σε μεταμόσχευση,

- την **αρτηριακή σας πίεση** πριν από την έναρξη της θεραπείας σας και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας,
- πόσο καλά λειτουργούν **το ήπαρ (συκώτι) και οι νεφροί σας**,
- τα επίπεδα **λιπιδίων στο αίμα σας**.

Αν έχετε ερωτήσεις σχετικά με τον τρόπο δράσης του Sandimmun ή τους λόγους για τους οποίους σας έχει συνταγογραφηθεί το συγκεκριμένο φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Επιπλέον, αν παίρνετε το Sandimmun για ένδειξη εκτός μεταμόσχευσης (διάμεση ή οπίσθια ραγοειδίτιδα και ραγοειδίτιδα Behçet, ατοπική δερματίτιδα, σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα ή νεφρωσικό σύνδρομο), **μην πάρετε το Sandimmun:**

- εάν έχετε νεφρικά προβλήματα (εκτός του νεφρωσικού συνδρόμου).
- εάν έχετε λοίμωξη η οποία δεν ελέγχεται με φαρμακευτική αγωγή.
- εάν έχετε κάποια μορφή καρκίνου.
- εάν έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση) η οποία δεν ελέγχεται με φαρμακευτική αγωγή. Εάν εμφανίσετε υψηλή αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της θεραπείας και δεν μπορεί να ελεγχθεί, ο γιατρός σας θα πρέπει να διακόψει το Sandimmun.

Μην παίρνετε το Sandimmun, εάν ισχύει κάποιο από τα παραπάνω για την περίπτωσή σας. Εάν δεν είστε σίγουροι, μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Sandimmun.

Εάν ακολουθείτε θεραπεία για ραγοειδίτιδα Behçet, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί ιδιαίτερα προσεκτικά, εάν εμφανίσετε νευρολογικά συμπτώματα (για παράδειγμα: αυξημένη τάση να ξεχνάτε, αλλαγές στην προσωπικότητα που εμφανίζονται με την πάροδο του χρόνου, ψυχιατρικές διαταραχές ή διαταραχές της διάθεσης, αίσθημα καύσου στα άκρα, μειωμένη αίσθηση στα άκρα, αίσθημα μυρμηγκιάσματος στα άκρα, αδυναμία των άκρων, προβλήματα στη βάδιση, πονοκέφαλο με ή χωρίς ναυτία και έμετο, διαταραχές της όρασης συμπεριλαμβανομένης της περιορισμένης κίνησης του οφθαλμού).

Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί στενά εάν είστε ηλικιωμένος και ακολουθείτε θεραπεία για ψωρίαση ή ατοπική δερματίτιδα. Εάν σας έχει συνταγογραφηθεί Sandimmun για τη θεραπεία της ψωρίασης ή της ατοπικής δερματίτιδας, δεν πρέπει να εκτεθείτε καθόλου σε ακτινοβολία UVB ή φωτοθεραπεία κατά τη διάρκεια της αγωγής.

Παιδιά και έφηβοι

Το Sandimmun δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά για νόσημα εκτός μεταμόσχευσης, εξαιρουμένης της θεραπείας του νεφρωσικού συνδρόμου.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με το Sandimmun σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ο γιατρός σας πρέπει να παρακολουθεί πόσο καλά λειτουργούν οι νεφροί σας. Αν είστε άνω των 65 ετών και έχετε ψωρίαση ή ατοπική δερματίτιδα, πρέπει να ακολουθήσετε θεραπεία με Sandimmun μόνο αν η κατάστασή σας είναι ιδιαίτερα σοβαρή.

Άλλα φάρμακα και Sandimmun

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Sandimmun παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:

- Φάρμακα που μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα του καλίου. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα φάρμακα που περιέχουν κάλιο, τα συμπληρώματα καλίου, τα διουρητικά που ονομάζονται «καλιοσυντηρητικά διουρητικά», και ορισμένα φάρμακα τα οποία μειώνουν την αρτηριακή σας πίεση.
- Μεθοτρεξάτη. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των όγκων, της σοβαρής ψωρίασης και της σοβαρής ρευματοειδούς αρθρίτιδας.
- Φάρμακα τα οποία μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης (της δραστικής ουσίας του Sandimmun) στο αίμα σας. Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγξει τα επίπεδα κυκλοσπορίνης στο αίμα σας κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με άλλα φάρμακα.

- Στα φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα κυκλοσπορίνης στο αίμα σας περιλαμβάνονται: αντιβιοτικά (όπως ερυθρομυκίνη ή αζιθρομυκίνη), αντιμυκητιασικά (βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη), φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση καρδιακών προβλημάτων ή υψηλής αρτηριακής πίεσης (διλτιαζέμη, νικαρδιπίνη, βεραπαμίλη, αμιοδαρόνη), μετοκλοπραμίδη (χρησιμοποιείται για να σταματήσει η ναυτία), από του στόματος αντισυλληπτικά, δαναζόλη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση προβλημάτων της εμμηνου ρύσεως), φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας (αλλοπουρινόλη), χολικό οξύ και τα παράγωγά του (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των χολολίθων), αναστολείς πρωτεάσης που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του HIV, ιματινίμη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της λευχαιμίας ή των όγκων), κολχικίνη, τελαπρεβίρη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της ηπατίτιδας C).
- Στα φάρμακα που μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα κυκλοσπορίνης στο αίμα σας περιλαμβάνονται: βαρβιτουρικά (χρησιμοποιούνται ως υπνωτικά), ορισμένα αντιεπιληπτικά φάρμακα (όπως η καρβαμαζεπίνη ή η φαινοτοΐνη), οκτρεοτίδη (χρησιμοποιείται στη θεραπεία της μεγαλακρίας ή των νευροενδοκρινικών όγκων του εντέρου), αντιβακτηριακά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της φυματίωσης, ορλιστάτη (χρησιμοποιείται για να βοηθήσει στην απώλεια βάρους), φυτικά σκευάσματα που περιέχουν το βότανο St. John, τικλοπιδίνη (χρησιμοποιείται μετά από εγκεφαλικό), ορισμένα φάρμακα που μειώνουν την αρτηριακή πίεση (μποξεντάνη) και τερμπιναφίνη (αντιμυκητιασικό φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων των δακτύλων των ποδιών και των νυχιών).
- Φάρμακα τα οποία μπορεί να επηρεάσουν τους νεφρούς σας. Περιλαμβάνονται τα εξής: αντιβακτηριακά φάρμακα (γενταμυκίνη, τομπραμυκίνη, κιπροφλοξασίνη), αντιμυκητιασικά φάρμακα που περιέχουν αμφοτερικίνη B, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των ουρολοιμώξεων και περιέχουν τριμεθοπρίμη, αντικαρκινικά φάρμακα τα οποία περιέχουν μελφαλάνη, φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για να μειωθεί το οξύ του στομάχου (αναστολείς της έκκρισης οξέος τύπου ανταγωνιστή του H2-υποδοχέα), τακρόλιμους, αναλγητικά (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα όπως δικλοφενάκη), φάρμακα φιμπρικού οξέους (χρησιμοποιούνται για τη μείωση των επιπέδων των λιπιδίων στο αίμα).
- Νιφεδιπίνη. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού άλγους. Μπορεί να εμφανίσετε πρησμένα ούλα, τα οποία μπορεί να καλύψουν τα δόντια σας, αν παίρνετε νιφεδιπίνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κυκλοσπορίνη.
- Διγοξίνη (που χρησιμοποιείται στη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων), φάρμακα που μειώνουν τη χοληστερόλη (αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, οι οποίοι καλούνται «στατίνες»), πρεδνιζολόνη, ετοποσίδη (χρησιμοποιείται στη θεραπεία του καρκίνου), ρεπαγλινίδη (αντιδιαβητικό φάρμακο), ανοσοκατασταλτικά (εβερόλιμους, σιρόλιμους), αμπρισεντάνη και ειδικά αντικαρκινικά φάρμακα που ονομάζονται «ανθρακυκλίνες» (όπως η δοξορουβικίνη).

Αν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για την περίπτωσή σας (ή αν δεν είστε βέβαιος), μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Sandimmun.

Το Sandimmun με τροφές και ποτά

Μην παίρνετε το Sandimmun με γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ γιατί μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Sandimmun.

Κύηση και θηλασμός

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τους πιθανούς κινδύνους από τη λήψη του Sandimmun κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

- **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος ή αν σκοπεύετε να μείνετε έγκυος.** Η εμπειρία με το Sandimmun σε εγκύους είναι περιορισμένη. Σε γενικές γραμμές, το Sandimmun δεν πρέπει να λαμβάνεται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν είναι απαραίτητο να πάρετε αυτό το φάρμακο, ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους από τη λήψη του στη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε.** Ο θηλασμός δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Sandimmun επειδή η κυκλοσπορίνη, η δραστική ουσία, περνά στο μητρικό γάλα. Αυτό μπορεί να επηρεάσει το μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Sandimmun περιέχει οινόπνευμα. Αυτό μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεστε μηχανές.

Το Sandimmun περιέχει αιθανόλη

Το Sandimmun περιέχει περίπου 12,0% κατ' όγκο αιθανόλη (οινόπνευμα), το οποίο αντιστοιχεί σε έως 500 mg ανά δόση που χρησιμοποιείται σε μεταμοσχευμένους ασθενείς. Αυτό ισοδυναμεί με σχεδόν 15 ml μπύρας ή 5 ml κρασιού ανά δόση.

Το οινόπνευμα μπορεί να είναι επιβλαβές αν έχετε προβλήματα αλκοολισμού, επιληψία, εγκεφαλική βλάβη, ηπατικά προβλήματα ή αν είστε έγκυος ή θηλάζετε. Μπορεί επίσης να είναι επιβλαβές αν αυτό το φάρμακο χορηγηθεί σε παιδιά.

Το Sandimmun περιέχει κικέλαιο

Το Sandimmun περιέχει κικέλαιο που μπορεί να προκαλέσει δυσφορία στο στομάχι και διάρροια.

Το Sandimmun περιέχει σορβιτόλη

Εάν έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, ενημερώστε τον γιατρό σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Sandimmun

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
Μην πάρετε μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση.

Η δόση αυτού του φαρμάκου θα προσαρμόζεται προσεκτικά στις ατομικές σας ανάγκες από τον γιατρό σας. Η υπερβολική ποσότητα του φαρμάκου μπορεί να επηρεάσει τους νεφρούς σας. Θα υποβάλλεσθε σε τακτικές εξετάσεις αίματος και θα επισκέπτεσθε τακτικά το νοσοκομείο, ειδικά μετά τη μεταμόσχευση. Αυτό θα σας δίνει τη δυνατότητα να συζητάτε με τον γιατρό σας για τη θεραπεία σας και για τα προβλήματα που τυχόν αντιμετωπίζετε.

Πόσο Sandimmun πρέπει να παίρνετε

Ο γιατρός σας θα διαμορφώσει τη σωστή δόση του Sandimmun για εσάς. Αυτό εξαρτάται από το σωματικό σας βάρος και από τον λόγο για τον οποίο παίρνετε το φάρμακο. Ο γιατρός σας θα σας πει επίσης πόσο συχνά να παίρνετε το φάρμακό σας.

• Σε ενήλικες:

Μεταμόσχευση οργάνων, μυελού των οστών ή βλαστοκυττάρων

- Η συνολική ημερήσια δοσολογία κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 2 mg και 15 mg ανά κιλό σωματικού βάρους. Αυτή διαιρείται σε δύο δόσεις.
- Συνήθως χορηγούνται υψηλότερες δόσεις πριν και αμέσως μετά τη μεταμόσχευση. Όταν το μεταμοσχευμένο όργανο ή ο μυελός των οστών έχει σταθεροποιηθεί χορηγούνται χαμηλότερες δόσεις
- Ο γιατρός σας θα προσαρμόσει τη δόση σας σε αυτή που είναι ιδανική για την περίπτωσή σας. Για να το κάνει αυτό, ο γιατρός σας μπορεί να κάνει κάποιες αιματολογικές εξετάσεις.

Ενδογενής ραγοειδίτιδα

- Η συνολική ημερήσια δοσολογία είναι συνήθως μεταξύ 5 mg και 7 mg ανά κιλό σωματικού βάρους. Αυτή διαιρείται σε δύο δόσεις.

Νεφρωσικό σύνδρομο

- Η συνολική ημερήσια δοσολογία για ενήλικες είναι συνήθως 5 mg ανά κιλό σωματικού βάρους. Αυτή διαιρείται σε δύο δόσεις. Στους ασθενείς με προβλήματα στους νεφρούς, η αρχική ημερήσια δοσολογία δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2,5 mg ανά κιλό σωματικού βάρους.

Σοβαρή ρευματοειδής αρθρίτιδα

- Η συνολική ημερήσια δοσολογία κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 3 mg ανά κιλό σωματικού βάρους και 5 mg ανά κιλό σωματικού βάρους. Αυτή διαιρείται σε δύο δόσεις.

Ψωρίαση και ατοπική δερματίτιδα

- Η συνολική ημερήσια δοσολογία είναι συνήθως μεταξύ 2,5 mg και 5 mg ανά κιλό σωματικού βάρους. Αυτή διαιρείται σε δύο δόσεις.

Σε παιδιά:

Νεφρωσικό σύνδρομο

- Η συνολική ημερήσια δοσολογία για παιδιά είναι συνήθως 6 mg ανά κιλό σωματικού βάρους. Αυτή διαιρείται σε δύο δόσεις. Στους ασθενείς με νεφρικά προβλήματα, η πρώτη ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2,5 mg ανά κιλό σωματικού βάρους.

Ακολουθείτε επακριβώς τις οδηγίες του γιατρού σας και μην αλλάζετε ποτέ μόνοι σας τη δόση σας, ακόμη και αν νοιώθετε καλά.

Εάν ο γιατρός σας αλλάξει μία μορφή κυκλοσπορίνης από το στόμα με μια άλλη

Μετά την αλλαγή από μια απο του στόματος μορφή κυκλοσπορίνης σε μια άλλη:

- Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί πιο στενά για μικρό χρονικό διάστημα.
- Μπορεί να εμφανίσετε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Αν συμβεί αυτό, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Η δόση σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει. Ποτέ μην αλλάζετε μόνοι σας τη δόση σας, εκτός αν σας το υποδείξει ο γιατρός σας.

Πότε να πάρετε το Sandimmun

Παίρνετε το Sandimmun **την ίδια ώρα κάθε μέρα**. Αυτό είναι πολύ σημαντικό αν έχετε υποβληθεί σε μεταμόσχευση.

Πώς να πάρετε το Sandimmun

Η ημερήσια δοσολογία σας πρέπει να λαμβάνεται πάντα σε 2 διηρημένες δόσεις.

Αφαιρέστε τα καψάκια από τη θήκη. Καταπίνετε τα καψάκια ολόκληρα με νερό.

Για πόσο διάστημα να παίρνετε το Sandimmun

Ο γιατρός σας θα σας πει για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να παίρνετε το Sandimmun. Αυτό εξαρτάται από το αν το παίρνετε μετά από μεταμόσχευση ή για τη θεραπεία σοβαρής δερματικής πάθησης, ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ραγοειδίτιδας ή νεφρωσικού συνδρόμου. Για το σοβαρό εξάνθημα η θεραπεία συνήθως διαρκεί 8 εβδομάδες.

Συνεχίστε να παίρνετε το Sandimmun για όσο διάστημα σας υποδείξει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε απορίες σχετικά με το για πόσο διάστημα μπορείτε να παίρνετε το Sandimmun, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Sandimmun από την κανονική

Αν κατά λάθος πάρετε υπερβολική ποσότητα από το φάρμακό σας, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας ή πηγαίνετε στην κοντινότερη νοσοκομειακή μονάδα παροχής πρώτων βοηθειών. Μπορεί να χρειάζεστε ιατρική φροντίδα.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Sandimmun

- Αν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο, αν έχει φτάσει σχεδόν η ώρα για την επόμενη δόση σας, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε. Μετά συνεχίστε όπως πριν.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Sandimmun

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Sandimmun εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας.

Συνεχίστε να παίρνετε το Sandimmun ακόμα και αν νοιώθετε καλά. Η διακοπή της θεραπείας σας με Sandimmun μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης του μεταμοσχευμένου οργάνου.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες θα μπορούσαν να είναι σοβαρές

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Όπως όλα τα άλλα φάρμακα που δρουν στο ανοσοποιητικό σύστημα, η κυκλοσπορίνη μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα του οργανισμού να καταπολεμήσει τις λοιμώξεις και μπορεί να προκαλέσει όγκους ή άλλους καρκίνους, ιδιαίτερα του δέρματος. Τα συμπτώματα της λοίμωξης μπορεί να είναι πυρετός ή πονόλαιμος.
- Μεταβολές στην όραση, απώλεια συντονισμού, αδεξιότητα, απώλεια μνήμης, δυσκολία στην ομιλία ή την κατανόηση των όσων λένε οι άλλοι, και μυϊκή αδυναμία. Τα παραπάνω μπορεί να είναι σημεία μίας λοίμωξης του εγκεφάλου που ονομάζεται «προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια».
- Εγκεφαλικά προβλήματα με σημεία όπως επιληπτικές κρίσεις, σύγχυση, αίσθημα αποπροσανατολισμού, μειωμένη ανταπόκριση, αλλαγές στην προσωπικότητα, αίσθημα διέγερσης, αϋπνία, μεταβολές στην όραση, τύφλωση, κώμα, παράλυση μέρους ή όλου του σώματος, αυχενική δυσκαμψία, απώλεια συντονισμού με ή χωρίς ασυνήθιστη ομιλία ή κινήσεις των οφθαλμών.
- Οίδημα στο πίσω μέρος του οφθαλμού. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με τη θολή όραση. Μπορεί επίσης να επηρεάζει την όρασή σας εξαιτίας της υψηλότερης πίεσης μέσα στο κεφάλι σας (καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση).
- Προβλήματα και βλάβη του ήπατος με ή χωρίς κίτρινο δέρμα και μάτια, ναυτία, απώλεια της όρεξης και σκουρόχρωμα ούρα.
- Προβλήματα στους νεφρούς, τα οποία μπορεί να μειώσουν σημαντικά την ποσότητα των παραγόμενων ούρων.
- Χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων ή αιμοπεταλίων. Τα σημάδια περιλαμβάνουν χλωμό δέρμα, αίσθημα κόπωσης, δύσπνοια, σκουρόχρωμα ούρα (αυτό είναι σημείο διάσπασης των ερυθρών αιμοσφαιρίων), εκχυμώσεις ή αιμορραγία χωρίς προφανή αίτια, αίσθημα σύγχυσης, αίσθημα αποπροσανατολισμού, αίσθημα μειωμένης εγρήγορσης και νεφρικά προβλήματα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους.

- Νεφρικά προβλήματα.
- Υψηλή αρτηριακή πίεση.
- Πονοκέφαλος.
- Τρέμουλο στο σώμα το οποίο δεν μπορείτε να ελέγξετε.
- Υπερβολική ανάπτυξη τριχοφυΐας στο σώμα και το πρόσωπο.
- Υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα.

Εάν οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες σας επηρεάσει σοβαρά, **ενημερώστε τον γιατρό σας**.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επηρεάσουν από 1 έως 10 στους 100 ανθρώπους.

- Σπασμοί (επιληπτικές κρίσεις).
- Ηπατικά προβλήματα.
- Υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα.
- Κόπωση.
- Απώλεια όρεξης.
- Ναυτία, έμετος, πόνος στην κοιλιά, δυσκοιλιότητα, διάρροια.

- Υπερβολική τριχοφυΐα.
- Ακμή, εξάνψεις.
- Πυρετός.
- Χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα.
- Αίσθημα μούδιασματος ή μυρμηγκιάσματος.
- Μυϊκός πόνος, μυϊκός σπασμός.
- Στομαχικό έλκος.
- Υπερβολική αύξηση των ούλων και κάλυψη των δοντιών.
- Υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος ή καλίου στο αίμα, χαμηλά επίπεδα μαγνησίου στο αίμα.

Εάν οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες σας επηρεάσει σοβαρά, **ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επηρεάσουν από 1 έως 10 στους 1.000 ανθρώπους.

- Συμπτώματα εγκεφαλικών διαταραχών που περιλαμβάνουν ξαφνικούς σπασμούς, σύγχυση, αϋπνία, αποπροσανατολισμό, διαταραχή της όρασης, απώλεια συνείδησης, αίσθημα αδυναμίας στα άκρα, διαταραχή των κινήσεων.
- Εξάνθημα.
- Γενικευμένο οίδημα.
- Αύξηση σωματικού βάρους.
- Χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων, χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων στο αίμα που θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Εάν οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες σας επηρεάσει σοβαρά, **ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες: Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επηρεάσουν από 1 έως 10 στους 10.000 ανθρώπους.

- Νευρολογικά προβλήματα με μούδιασμα ή μυρμηγκίασμα στα δάκτυλα των χεριών και των ποδιών.
- Φλεγμονή του παγκρέατος με σοβαρό πόνο στο άνω μέρος του στομάχου.
- Μυϊκή αδυναμία, απώλεια μυϊκής ισχύος, πόνος στους μύες των ποδιών ή των χεριών ή οποιουδήποτε σημείου του σώματος.
- Καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων, συμπεριλαμβανομένων και νεφρικών προβλημάτων με συμπτώματα όπως οίδημα του προσώπου, του στομάχου, των χεριών και/ή των ποδιών, μειωμένη ούρηση, δυσκολία στην αναπνοή, πόνος στο στήθος, σπασμοί, απώλεια συνείδησης.
- Αλλαγές στον καταμήνιο κύκλο, αύξηση του στήθους σε άνδρες.

Εάν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες σας επηρεάσουν σοβαρά, **ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες: Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επηρεάσουν από 1 έως 10 στους 100.000 ανθρώπους.

- Οίδημα στο οπίσθιο τμήμα του οφθαλμού που μπορεί να σχετίζεται με αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης και διαταραχές της όρασης.

Εάν αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια σας επηρεάσει σοβαρά, **ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες με άγνωστη συχνότητα: Η συχνότητά τους δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα.

- Σοβαρές ηπατικές παθήσεις συνοδευόμενες ή όχι από κίτρινη χροιά των ματιών ή του δέρματος, ναυτία, απώλεια όρεξης, σκουρόχρωμα ούρα, οίδημα στο πρόσωπο, τα πόδια, τα χέρια και/ή σ' ολόκληρο το σώμα.
- Αιμορραγία κάτω από το δέρμα ή κόκκινα σημάδια στο δέρμα, ξαφνική αιμορραγία χωρίς προφανές αίτιο.
- Ημικρανία ή σοβαρός πονοκέφαλος συχνά με ναυτία ή έμετο και ευαισθησία στο φως.

Εάν οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες σας επηρεάσει σοβαρά, **ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

Δεν υπάρχουν άλλες αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους συγκριτικά με τους ενήλικες.

5. Πώς να φυλάσσεται το Sandimmun

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί.
- Μη φυλάσσετε τα καψάκια σε ζεστό μέρος (μέγιστη θερμοκρασία 30°C).
- Αφήνετε τα καψάκια μέσα στο φύλλο αλουμινίου. Αφαιρέστε τα μόνο την ώρα που πρέπει να πάρετε το φάρμακό σας.
- Όταν ανοιχθεί η θήκη (blister) διακρίνεται μια χαρακτηριστική οσμή. Αυτό είναι φυσιολογικό και δεν σημαίνει ότι κάτι δεν πηγαίνει καλά με το καψάκιο.
- Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Sandimmun

- Η δραστική ουσία είναι η κυκλοσπορίνη. Κάθε καψάκιο περιέχει 25 mg κυκλοσπορίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Περιεχόμενο καψακίου: αιθανόλη άνυδρη, έλαιο αραβοσίτου διεστεροποιημένο, έλαιο αραβοσίτου ραφιναρισμένο.
 - Περιβλήμα καψακίου: Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172), τιτανίου διοξείδιο (E 171), γλυκερόλη 85%, σορβιτόλης σιρόπι ειδικό, ζελατίνη.
- Η δραστική ουσία είναι η κυκλοσπορίνη. Κάθε καψάκιο περιέχει 50 mg κυκλοσπορίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Περιεχόμενο καψακίου: αιθανόλη άνυδρη, έλαιο αραβοσίτου διεστεροποιημένο, έλαιο αραβοσίτου ραφιναρισμένο.
 - Περιβλήμα καψακίου: Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), τιτανίου διοξείδιο (E171), γλυκερόλη 85%, σορβιτόλης σιρόπι ειδικό, ζελατίνη
- Η δραστική ουσία είναι η κυκλοσπορίνη. Κάθε καψάκιο περιέχει 100 mg κυκλοσπορίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - Περιεχόμενο καψακίου: αιθανόλη άνυδρη, έλαιο αραβοσίτου διεστεροποιημένο, έλαιο αραβοσίτου ραφιναρισμένο.
 - Περιβλήμα καψακίου: Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172), τιτανίου διοξείδιο (E 171), γλυκερόλη 85%, σορβιτόλης σιρόπι ειδικό, ζελατίνη

Εμφάνιση του Sandimmun και περιεχόμενο της συσκευασίας

Τα μαλακά καψάκια Sandimmun 25 mg είναι ροζ και με σχήμα ωοειδές.

Τα μαλακά καψάκια Sandimmun 50 mg είναι κίτρινα και μακρόστενα.

Τα μαλακά καψάκια Sandimmun 100 mg είναι ρόδινα και μακρόστενα.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

<{Τηλέφωνο}>

<{Φαξ }>
<{E-mail}>

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στα Κράτη Μέλη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) με τις ακόλουθες ονομασίες:

{Όνομα του Κράτους Μέλους} {Ονομασία του Φαρμακευτικού Προϊόντος}
{Όνομα του Κράτους Μέλους} {Ονομασία του Φαρμακευτικού Προϊόντος}

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE} {μήνας EEEE}.

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Sandimmun 100 mg/ml πόσιμο διάλυμα

κυκλοσπορίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Sandimmun και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Sandimmun
3. Πώς να πάρετε το Sandimmun
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Sandimmun
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Sandimmun και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Sandimmun

Το όνομα του φαρμάκου σας είναι Sandimmun. Περιέχει τη δραστική ουσία κυκλοσπορίνη. Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων, τα οποία είναι γνωστά ως ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται για να μειώσουν τις ανοσολογικές αντιδράσεις του οργανισμού σας.

Ποια είναι η χρήση του Sandimmun και πώς δρα το Sandimmun

- **Εάν έχετε υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου, μυελού των οστών ή μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων**, η δράση του Sandimmun αφορά τον έλεγχο του ανοσοποιητικού σας συστήματος. Το Sandimmun προλαμβάνει την απόρριψη των μεταμοσχευμένων οργάνων αναστέλλοντας την ενεργοποίηση ορισμένων κυττάρων, τα οποία φυσιολογικά θα προσέβαλαν τον μεταμοσχευθέντα ιστό.
- **Αν πάσχετε από αυτοάνοσο νόσημα**, κατά το οποίο η ανοσολογική απάντηση του σώματός σας προσβάλλει κύτταρα του ίδιου του σώματος, το Sandimmun σταματά αυτή την ανοσολογική αντίδραση. Τέτοιου είδους νοσήματα περιλαμβάνουν οφθαλμολογικές παθήσεις απειλητικές για την όραση (ενδογενής ραγοειδίτιδα, συμπεριλαμβανομένης και της ραγοειδίτιδας Behcet), σοβαρές περιπτώσεις ορισμένων δερματικών παθήσεων (ατοπική δερματίτιδα ή έκζεμα και ψωρίαση), την σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα και μια νεφρική νόσο, το «νεφρωσικό σύνδρομο».

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Sandimmun

Αν παίρνετε το Sandimmun μετά από μεταμόσχευση, θα σας συνταγογραφηθεί μόνο από ιατρό με εμπειρία στις μεταμοσχεύσεις.

Οι συμβουλές που παρέχονται στο παρόν φύλλο οδηγιών μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με το αν λαμβάνετε το φάρμακο για μεταμόσχευση ή για αυτοάνοσο νόσημα.

Ακολουθήστε όλες τις οδηγίες του γιατρού σας προσεκτικά. Μπορεί να διαφέρουν από τις γενικές πληροφορίες που περιέχονται σε αυτό το φύλλο οδηγιών.

Μην πάρετε το Sandimmun:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην κυκλοσπορίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- με προϊόντα που περιέχουν *Υπερικό το διάτρητο* (St John's Wort).
- με προϊόντα που περιέχουν *ετεζιλική δαβιγατράνη* (χρησιμοποιείται για την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων μετά από εγχείρηση) ή *βοσεντάνη και ααλισκιρένη* (χρησιμοποιούνται για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης).

Μην πάρετε το Sandimmun και **ενημερώστε τον γιατρό σας** αν ισχύουν τα παραπάνω για την περίπτωσή σας. Αν δεν είστε σίγουροι, μιλήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε το Sandimmun.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Sandimmun, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας για τα εξής:

- εάν εμφανίσετε τυχόν σημεία λοίμωξης, όπως πυρετό ή πονόλαιμο. Το Sandimmun καταστέλλει το ανοσοποιητικό σύστημα και μπορεί επίσης να επηρεάσει την ικανότητα του οργανισμού σας να καταπολεμήσει τη λοίμωξη.
- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα.
- εάν έχετε νεφρικά προβλήματα. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιεί τακτικές αιματολογικές εξετάσεις και μπορεί να αλλάξει τη δόση σας, εάν είναι απαραίτητο.
- εάν εμφανίσετε υψηλή αρτηριακή πίεση. Ο γιατρός σας θα ελέγχει τακτικά την πίεσή σας και μπορεί να σας χορηγήσει κάποιο φάρμακο για να μειώσει την αρτηριακή σας πίεση, εάν είναι απαραίτητο.
- εάν έχετε χαμηλά επίπεδα μαγνησίου στο αίμα. Ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει συμπληρώματα μαγνησίου, ιδιαίτερα αμέσως μετά την εγχείρησή σας αν υποβληθήκατε σε μεταμόσχευση.
- εάν έχετε υψηλά επίπεδα μαγνησίου στο αίμα.
- εάν έχετε ουρική αρθρίτιδα.
- εάν πρέπει να εμβολιασθείτε.

Αν οποιοδήποτε από τα παραπάνω εμφανισθεί πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Sandimmun, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Ηλιακή ακτινοβολία και προστασία από τον ήλιο

Το Sandimmun καταστέλλει το ανοσοποιητικό σας σύστημα. Αυτό αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης κακοηθειών, ειδικά του δέρματος και του λεμφικού συστήματος. Πρέπει να περιορίσετε την έκθεσή σας στην ηλιακή ακτινοβολία και τις ακτίνες UV:

- Φορώντας κατάλληλα ρούχα για προστασία.
- Βάζοντας συχνά αντηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας.

Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Sandimmun:

- εάν έχετε ή είχατε προβλήματα αλκοολισμού.
- εάν έχετε επιληψία.
- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα.
- εάν είστε έγκυος.
- εάν θηλάζετε.
- εάν το φάρμακο αυτό συνταγογραφείται για παιδί.

Εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας (ή εάν δεν είστε βέβαιος), ενημερώστε τον γιατρό σας πριν λάβετε Sandimmun. Πρέπει να το κάνετε αυτό γιατί το συγκεκριμένο φάρμακο περιέχει οινόπνευμα (βλέπε την παρακάτω παράγραφο «Το Sandimmun περιέχει αιθανόλη»).

Παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Sandimmun

Ο γιατρός σας θα ελέγχει:

- τα **επίπεδα κυκλοσπορίνης στο αίμα σας**, ειδικά αν έχετε υποβληθεί σε μεταμόσχευση,
- την **αρτηριακή σας πίεση** πριν από την έναρξη της θεραπείας σας και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας,
- πόσο καλά λειτουργούν **το ήπαρ (συκώτι) και οι νεφροί σας**,

- τα επίπεδα **λιπιδίων στο αίμα σας**.

Αν έχετε ερωτήσεις σχετικά με τον τρόπο δράσης του Sandimmun ή τους λόγους για τους οποίους σας έχει συνταγογραφηθεί το συγκεκριμένο φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Επιπλέον, αν παίρνετε το Sandimmun για ένδειξη εκτός μεταμόσχευσης (διάμεση ή οπίσθια ραγοειδίτιδα και ραγοειδίτιδα Behçet, ατοπική δερματίτιδα, σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα ή νεφρωσικό σύνδρομο), **μην πάρετε το Sandimmun:**

- εάν έχετε νεφρικά προβλήματα (εκτός του νεφρωσικού συνδρόμου).
- εάν έχετε λοίμωξη η οποία δεν ελέγχεται με φαρμακευτική αγωγή.
- εάν έχετε κάποια μορφή καρκίνου.
- εάν έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση) η οποία δεν ελέγχεται με φαρμακευτική αγωγή. Εάν εμφανίσετε υψηλή αρτηριακή πίεση κατά τη διάρκεια της θεραπείας και δεν μπορεί να ελεγχθεί, ο γιατρός σας θα πρέπει να διακόψει το Sandimmun.

Μην παίρνετε το Sandimmun, εάν ισχύει κάποιο από τα παραπάνω για την περίπτωσή σας. Εάν δεν είστε σίγουροι, μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Sandimmun.

Εάν ακολουθείτε θεραπεία για ραγοειδίτιδα Behçet, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί ιδιαίτερα προσεκτικά, εάν εμφανίσετε νευρολογικά συμπτώματα (για παράδειγμα: αυξημένη τάση να ξεχνάτε, αλλαγές στην προσωπικότητα που εμφανίζονται με την πάροδο του χρόνου, ψυχιατρικές διαταραχές ή διαταραχές της διάθεσης, αίσθημα καύσου στα άκρα, μειωμένη αίσθηση στα άκρα, αίσθημα μυρμηγκιάσματος στα άκρα, αδυναμία των άκρων, προβλήματα στη βάδιση, πονοκέφαλο με ή χωρίς ναυτία και έμετο, διαταραχές της όρασης συμπεριλαμβανομένης της περιορισμένης κίνησης του οφθαλμού).

Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί στενά εάν είστε ηλικιωμένος και ακολουθείτε θεραπεία για ψωρίαση ή ατοπική δερματίτιδα. Εάν σας έχει συνταγογραφηθεί Sandimmun για τη θεραπεία της ψωρίασης ή της ατοπικής δερματίτιδας, δεν πρέπει να εκτεθείτε καθόλου σε ακτινοβολία UVB ή φωτοθεραπεία κατά τη διάρκεια της αγωγής.

Παιδιά και έφηβοι

Το Sandimmun δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά για νόσημα εκτός μεταμόσχευσης, εξαιρουμένης της θεραπείας του νεφρωσικού συνδρόμου.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με το Sandimmun σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ο γιατρός σας πρέπει να παρακολουθεί πόσο καλά λειτουργούν οι νεφροί σας. Αν είστε άνω των 65 ετών και έχετε ψωρίαση ή ατοπική δερματίτιδα, πρέπει να ακολουθήσετε θεραπεία με Sandimmun μόνο αν η κατάστασή σας είναι ιδιαίτερα σοβαρή.

Άλλα φάρμακα και Sandimmun

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Sandimmun παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:

- Φάρμακα που μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα του καλίου. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα φάρμακα που περιέχουν κάλιο, τα συμπληρώματα καλίου, τα διουρητικά που ονομάζονται «καλιοσυντηρητικά διουρητικά», και ορισμένα φάρμακα τα οποία μειώνουν την αρτηριακή σας πίεση.
- Μεθοτρεξάτη. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των όγκων, της σοβαρής ψωρίασης και της σοβαρής ρευματοειδούς αρθρίτιδας.
- Φάρμακα τα οποία μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης (της δραστικής ουσίας του Sandimmun) στο αίμα σας. Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγξει τα επίπεδα κυκλοσπορίνης στο αίμα σας κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με άλλα φάρμακα.
 - Στα φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα κυκλοσπορίνης στο αίμα σας περιλαμβάνονται: αντιβιοτικά (όπως ερυθρομυκίνη ή αζιθρομυκίνη), αντιμυκητιασικά (βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη), φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση καρδιακών προβλημάτων ή υψηλής αρτηριακής πίεσης (διλτιαζέμη, νικαρδιπίνη, βεραπαμίλη,

αμιοδαρόνη), μετοκλοπραμίδη (χρησιμοποιείται για να σταματήσει η ναυτία), από του στόματος αντισυλληπτικά, δαναζόλη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση προβλημάτων της εμμηνου ρύσεως), φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας (αλλοπουρινόλη), χολικό οξύ και τα παράγωγά του (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των χολολίθων), αναστολείς πρωτεάσης που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του HIV, ιματινίμη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της λευχαιμίας ή των όγκων), κολχικίνη, τελαπρεβίρη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της ηπατίτιδας C).

- Στα φάρμακα που μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα κυκλοσπορίνης στο αίμα σας περιλαμβάνονται: βαρβιτουρικά (χρησιμοποιούνται ως υπνωτικά), ορισμένα αντιεπιληπτικά φάρμακα (όπως η καρβαμαζεπίνη ή η φαινυτοΐνη), οκτρεοτίδη (χρησιμοποιείται στη θεραπεία της μεγαλακρίας ή των νευροενδοκρινικών όγκων του εντέρου), αντιβακτηριακά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της φυματίωσης, ορλιστάτη (χρησιμοποιείται για να βοηθήσει στην απώλεια βάρους), φυτικά σκευάσματα που περιέχουν το βότανο St. John, τικλοπιδίνη (χρησιμοποιείται μετά από εγκεφαλικό), ορισμένα φάρμακα που μειώνουν την αρτηριακή πίεση (μποξεντάνη) και τερμπιναφίνη (αντιμυκητιασικό φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων των δακτύλων των ποδιών και των νυχιών).
- Φάρμακα τα οποία μπορεί να επηρεάσουν τους νεφρούς σας. Περιλαμβάνονται τα εξής: αντιβακτηριακά φάρμακα (γενταμυκίνη, τομπραμυκίνη, κiproφλοξασίνη), αντιμυκητιασικά φάρμακα που περιέχουν αμφοτερικίνη B, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των ουρολοιμώξεων και περιέχουν τριμεθοπρίμη, αντικαρκινικά φάρμακα τα οποία περιέχουν μελφαλάνη, φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για να μειωθεί το οξύ του στομάχου (αναστολείς της έκκρισης οξέος τύπου ανταγωνιστή του H₂-υποδοχέα), τακρόλιμους, αναλγητικά (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα όπως δικλοφενάκη), φάρμακα φιμπρικού οξέους (χρησιμοποιούνται για τη μείωση των επιπέδων των λιπιδίων στο αίμα).
- Νιφεδιπίνη. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού άλγους. Μπορεί να εμφανίσετε πρησμένα ούλα, τα οποία μπορεί να καλύψουν τα δόντια σας, αν παίρνετε νιφεδιπίνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κυκλοσπορίνη.
- Διγοξίνη (που χρησιμοποιείται στη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων), φάρμακα που μειώνουν τη χοληστερόλη (αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, οι οποίοι καλούνται «στατίνες»), πρεδνιζολόνη, ετοποσίδη (χρησιμοποιείται στη θεραπεία του καρκίνου), ρεπαγλινίδη (αντιδιαβητικό φάρμακο), ανοσοκατασταλτικά (εβερόλιμους, σιρόλιμους), αμπρισεντάνη και ειδικά αντικαρκινικά φάρμακα που ονομάζονται «ανθρακυκλίνες» (όπως η δοξορουβικίνη).

Αν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για την περίπτωσή σας (ή αν δεν είστε βέβαιος), μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Sandimmun.

Το Sandimmun με τροφές και ποτά

Μην παίρνετε το Sandimmun με γκρέϊπφρουτ ή χυμό γκρέϊπφρουτ γιατί μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Sandimmun.

Κύηση και θηλασμός

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τους πιθανούς κινδύνους από τη λήψη του Sandimmun κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

- **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος ή αν σκοπεύετε να μείνετε έγκυος.** Η εμπειρία με το Sandimmun σε εγκύους είναι περιορισμένη. Σε γενικές γραμμές, το Sandimmun δεν πρέπει να λαμβάνεται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν είναι απαραίτητο να πάρετε αυτό το φάρμακο, ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους από τη λήψη του στη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε.** Ο θηλασμός δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Sandimmun επειδή η κυκλοσπορίνη, η δραστική ουσία, περνά στο μητρικό γάλα. Αυτό μπορεί να επηρεάσει το μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Sandimmun περιέχει οινόπνευμα. Αυτό μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεσθε μηχανές.

Το Sandimmun περιέχει αιθανόλη

Το Sandimmun περιέχει περίπου 12,0% κατ' όγκο αιθανόλη (οινόπνευμα), το οποίο αντιστοιχεί σε έως 500 mg ανά δόση που χρησιμοποιείται σε μεταμοσχευμένους ασθενείς. Αυτό ισοδυναμεί με σχεδόν 15 ml μπύρας ή 5 ml κρασιού ανά δόση.

Το οινόπνευμα μπορεί να είναι επιβλαβές αν έχετε προβλήματα αλκοολισμού, επιληψία, εγκεφαλική βλάβη, ηπατικά προβλήματα ή αν είστε έγκυος ή θηλάζετε. Μπορεί επίσης να είναι επιβλαβές αν αυτό το φάρμακο χορηγηθεί σε παιδιά.

Το Sandimmun περιέχει κικέλαιο

Το Sandimmun περιέχει κικέλαιο που μπορεί να προκαλέσει δυσφορία στο στομάχι και διάρροια.

3. Πώς να πάρετε το Sandimmun

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
Μην πάρετε μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη δόση.

Η δόση αυτού του φαρμάκου θα προσαρμόζεται προσεκτικά στις ατομικές σας ανάγκες από τον γιατρό σας. Η υπερβολική ποσότητα του φαρμάκου μπορεί να επηρεάσει τους νεφρούς σας. Θα υποβάλλεσθε σε τακτικές εξετάσεις αίματος και θα επισκέπτεσθε τακτικά το νοσοκομείο, ειδικά μετά τη μεταμόσχευση. Αυτό θα σας δίνει τη δυνατότητα να συζητάτε με τον γιατρό σας για τη θεραπεία σας και για τα προβλήματα που τυχόν αντιμετωπίζετε.

Πόσο Sandimmun πρέπει να παίρνετε

Ο γιατρός σας θα διαμορφώσει τη σωστή δόση του Sandimmun για εσάς. Αυτό εξαρτάται από το σωματικό σας βάρος και από τον λόγο για τον οποίο παίρνετε το φάρμακο. Ο γιατρός σας θα σας πει επίσης πόσο συχνά να παίρνετε το φάρμακό σας.

- **Σε ενήλικες:**

Μεταμόσχευση οργάνων, μυελού των οστών ή βλαστοκυττάρων

- Η συνολική ημερήσια δοσολογία κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 2 mg και 15 mg ανά κιλό σωματικού βάρους. Αυτή διαιρείται σε δύο δόσεις.
- Συνήθως χορηγούνται υψηλότερες δόσεις πριν και αμέσως μετά τη μεταμόσχευση. Όταν το μεταμοσχευμένο όργανο ή ο μυελός των οστών έχει σταθεροποιηθεί χορηγούνται χαμηλότερες δόσεις
- Ο γιατρός σας θα προσαρμόσει τη δόση σας σε αυτή που είναι ιδανική για την περίπτωσή σας. Για να το κάνει αυτό, ο γιατρός σας μπορεί να κάνει κάποιες αιματολογικές εξετάσεις.

Ενδογενής ραγοειδίτιδα

- Η συνολική ημερήσια δοσολογία είναι συνήθως μεταξύ 5 mg και 7 mg ανά κιλό σωματικού βάρους. Αυτή διαιρείται σε δύο δόσεις.

Νεφρωσικό σύνδρομο

- Η συνολική ημερήσια δοσολογία για ενήλικες είναι συνήθως 5 mg ανά κιλό σωματικού βάρους. Αυτή διαιρείται σε δύο δόσεις. Στους ασθενείς με προβλήματα στους νεφρούς, η αρχική ημερήσια δοσολογία δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2,5 mg ανά κιλό σωματικού βάρους.

Σοβαρή ρευματοειδής αρθρίτιδα

- Η συνολική ημερήσια δοσολογία κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 3 mg ανά κιλό σωματικού βάρους και 5 mg ανά κιλό σωματικού βάρους. Αυτή διαιρείται σε δύο δόσεις.

Ψωρίαση και ατοπική δερματίτιδα

- Η συνολική ημερήσια δοσολογία είναι συνήθως μεταξύ 2,5 mg και 5 mg ανά κιλό σωματικού βάρους. Αυτή διαιρείται σε δύο δόσεις.

- **Σε παιδιά:**

Νεφρωσικό σύνδρομο

- Η συνολική ημερήσια δοσολογία για παιδιά είναι συνήθως 6 mg ανά κιλό σωματικού βάρους. Αυτή διαιρείται σε δύο δόσεις. Στους ασθενείς με νεφρικά προβλήματα, η πρώτη ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2,5 mg ανά κιλό σωματικού βάρους.

Ακολουθείτε επακριβώς τις οδηγίες του γιατρού σας και μην αλλάζετε ποτέ μόνοι σας τη δόση σας, ακόμη και αν νοιώθετε καλά.

Εάν ο γιατρός σας αλλάξει μία μορφή κυκλοσπορίνης από το στόμα με μια άλλη

Μετά την αλλαγή από μια απο του στόματος μορφή κυκλοσπορίνης σε μια άλλη:

- Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί πιο στενά για μικρό χρονικό διάστημα.
- Μπορεί να εμφανίσετε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Αν συμβεί αυτό, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Η δόση σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει. Ποτέ μην αλλάζετε μόνοι σας τη δόση σας, εκτός αν σας το υποδείξει ο γιατρός σας.

Πότε να πάρετε το Sandimmun

Παίρνετε το Sandimmun **την ίδια ώρα κάθε μέρα**. Αυτό είναι πολύ σημαντικό αν έχετε υποβληθεί σε μεταμόσχευση.

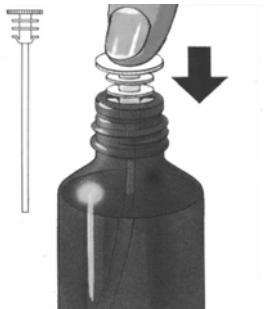
Πώς να πάρετε το Sandimmun

Η ημερήσια δόσολογία σας πρέπει να λαμβάνεται πάντα σε 2 διηρημένες δόσεις.

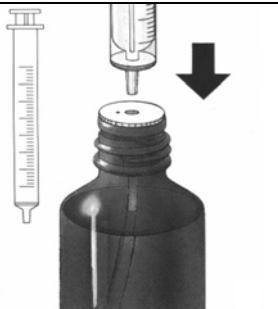
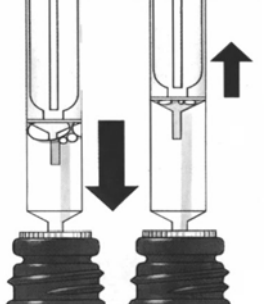
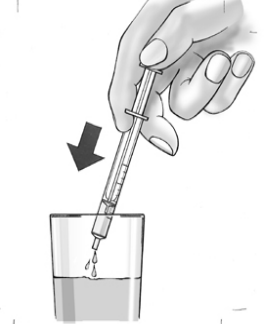
- Για αρχική χρήση, ακολουθήστε τα βήματα 1 έως 9.
- Για επόμενη χρήση, ακολουθήστε τα βήματα 5 έως 9.

Έναρξη μιας νέας φιάλης πόσιμου διαλύματος Sandimmun

1.	Ανασηκώστε το περύγιο στο κέντρο του μεταλλικού δακτυλίου σφράγισης.	
2.	Αφαιρέστε εντελώς τον δακτύλιο σφράγισης.	
3.	Αφαιρέστε το μαύρο πώμα και απορρίψτε το.	

4.	Πιέστε το σωληνάκι με το λευκό πώμα σταθερά μέσα στο λαιμό της φιάλης.	
----	--	---

Μέτρηση της δόσης σας

5.	Επιλέξτε σύριγγα ανάλογα με την ποσότητα του φαρμάκου που πρέπει να μετρήσετε: • Για 1 ml φαρμάκου ή λιγότερο, χρησιμοποιήστε τη σύριγγα του 1 ml. • Για 1 ml φαρμάκου ή περισσότερο, χρησιμοποιήστε τη σύριγγα των 4 ml. Πιέστε τη μύτη της σύριγγας μέσα στο λευκό πώμα.	
6.	Τραβήξτε το έμβολο μέχρι να αντλήσετε τη σωστή ποσότητα φαρμάκου. • Το κάτω μέρος του δακτυλίου του εμβόλου πρέπει να είναι μπροστά από την ένδειξη της σύριγγας που δείχνει την ποσότητα του φαρμάκου.	
7.	Πιέστε προς τα κάτω και τραβήξτε προς τα πάνω το έμβολο μερικές φορές. • Με τον τρόπο αυτό θα απομακρύνετε τυχόν μεγάλες φυσαλίδες αέρα. Δεν πειράζει αν μείνουν μερικές μικρές φυσαλίδες στη σύριγγα. Αυτό δεν θα επηρεάσει τη δόση με οποιονδήποτε τρόπο. Βεβαιωθείτε ότι στη σύριγγα βρίσκεται η σωστή ποσότητα φαρμάκου. Στη συνέχεια, βγάλτε τη σύριγγα από τη φιάλη.	
8.	Εξωθήστε το φάρμακο από τη σύριγγα σε ένα μικρό ποτήρι με κάποιο υγρό, κατά προτίμηση χυμό από πορτοκάλι ή μήλο. • Βεβαιωθείτε ότι η σύριγγα δεν αγγίζει το υγρό στο ποτήρι. • Αναδεύστε και πιείτε όλο το περιεχόμενο του ποτηριού αμέσως.	

9.	Μετά τη χρήση, σκουπίστε μόνο το εξωτερικό μέρος της σύριγγας με ένα στεγνό πανί. • Στη συνέχεια, βάλτε τη σύριγγα πίσω στο κάλυμμά της. • Αφήστε το λευκό πώμα και το σωληνάκι στη φιάλη. • Κλείστε τη φιάλη με το παρεχόμενο καπάκι.	
----	---	---

Για πόσο διάστημα να παίρνετε το Sandimmun

Ο γιατρός σας θα σας πει για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να παίρνετε το Sandimmun. Αυτό εξαρτάται από το αν το παίρνετε μετά από μεταμόσχευση ή για τη θεραπεία σοβαρής δερματικής πάθησης, ρευματοειδούς αρθρίτιδας, ραγοειδίτιδας ή νεφρωσικού συνδρόμου. Για το σοβαρό εξάνθημα η θεραπεία συνήθως διαρκεί 8 εβδομάδες.

Συνεχίστε να παίρνετε το Sandimmun για όσο διάστημα σας υποδείξει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε απορίες σχετικά με το για πόσο διάστημα μπορείτε να παίρνετε το Sandimmun, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Sandimmun από την κανονική

Αν κατά λάθος πάρετε υπερβολική ποσότητα από το φάρμακό σας, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας ή πηγαίnete στην κοντινότερη νοσοκομειακή μονάδα παροχής πρώτων βοηθειών. Μπορεί να χρειάζεστε ιατρική φροντίδα.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Sandimmun

- Αν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση, πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο, αν έχει φτάσει σχεδόν η ώρα για την επόμενη δόση σας, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε. Μετά συνεχίστε όπως πριν.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Sandimmun

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Sandimmun εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας.

Συνεχίστε να παίρνετε το Sandimmun ακόμα και αν νοιώθετε καλά. Η διακοπή της θεραπείας σας με Sandimmun μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο απόρριψης του μεταμοσχευμένου οργάνου.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες θα μπορούσαν να είναι σοβαρές

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Όπως όλα τα άλλα φάρμακα που δρουν στο ανοσοποιητικό σύστημα, η κυκλοσπορίνη μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα του οργανισμού να καταπολεμήσει τις λοιμώξεις και μπορεί να προκαλέσει όγκους ή άλλους καρκίνους, ιδιαίτερα του δέρματος. Τα συμπτώματα της λοίμωξης μπορεί να είναι πυρετός ή πονόλαιμος.

- Μεταβολές στην όραση, απώλεια συντονισμού, αδεξιότητα, απώλεια μνήμης, δυσκολία στην ομιλία ή την κατανόηση των όσων λένε οι άλλοι, και μυϊκή αδυναμία. Τα παραπάνω μπορεί να είναι σημεία μίας λοίμωξης του εγκεφάλου που ονομάζεται «προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια».
- Εγκεφαλικά προβλήματα με σημεία όπως επιληπτικές κρίσεις, σύγχυση, αίσθημα αποπροσανατολισμού, μειωμένη ανταπόκριση, αλλαγές στην προσωπικότητα, αίσθημα διέγερσης, αϋπνία, μεταβολές στην όραση, τύφλωση, κόμα, παράλυση μέρους ή όλου του σώματος, αυχενική δυσκαμψία, απώλεια συντονισμού με ή χωρίς ασυνήθιστη ομιλία ή κινήσεις των οφθαλμών.
- Οίδημα στο πίσω μέρος του οφθαλμού. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με τη θολή όραση. Μπορεί επίσης να επηρεάζει την όρασή σας εξαιτίας της υψηλότερης πίεσης μέσα στο κεφάλι σας (καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση).
- Προβλήματα και βλάβη του ήπατος με ή χωρίς κίτρινο δέρμα και μάτια, ναυτία, απώλεια της όρεξης και σκουρόχρωμα ούρα.
- Προβλήματα στους νεφρούς, τα οποία μπορεί να μειώσουν σημαντικά την ποσότητα των παραγόμενων ούρων.
- Χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων ή αιμοπεταλίων. Τα σημάδια περιλαμβάνουν χλωμό δέρμα, αίσθημα κόπωσης, δύσπνοια, σκουρόχρωμα ούρα (αυτό είναι σημείο διάσπασης των ερυθρών αιμοσφαιρίων), εκχυμώσεις ή αιμορραγία χωρίς προφανή αίτια, αίσθημα σύγχυσης, αίσθημα αποπροσανατολισμού, αίσθημα μειωμένης εγρήγορσης και νεφρικά προβλήματα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους.

- Νεφρικά προβλήματα.
- Υψηλή αρτηριακή πίεση.
- Πονοκέφαλος.
- Τρέμουλο στο σώμα το οποίο δεν μπορείτε να ελέγξετε.
- Υπερβολική ανάπτυξη τριχοφυΐας στο σώμα και το πρόσωπο.
- Υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα.

Εάν οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες σας επηρεάσει σοβαρά, **ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επηρεάσουν από 1 έως 10 στους 100 ανθρώπους.

- Σπασμοί (επιληπτικές κρίσεις).
- Ηπατικά προβλήματα.
- Υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα.
- Κόπωση.
- Απώλεια όρεξης.
- Ναυτία, έμετος, πόνος στην κοιλιά, δυσκοιλιότητα, διάρροια.
- Υπερβολική τριχοφυΐα.
- Ακμή, εξάψεις.
- Πυρετός.
- Χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα.
- Αίσθημα μούδιασματος ή μυρμηγκιάσματος.
- Μυϊκός πόνος, μυϊκός σπασμός.
- Στομαχικό έλκος.
- Υπερβολική αύξηση των ούλων και κάλυψη των δοντιών.
- Υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος ή καλίου στο αίμα, χαμηλά επίπεδα μαγνησίου στο αίμα.

Εάν οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες σας επηρεάσει σοβαρά, **ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επηρεάσουν από 1 έως 10 στους 1.000 ανθρώπους.

- Συμπτώματα εγκεφαλικών διαταραχών που περιλαμβάνουν ξαφνικούς σπασμούς, σύγχυση, αϋπνία, αποπροσανατολισμό, διαταραχή της όρασης, απώλεια συνείδησης, αίσθημα αδυναμίας στα άκρα, διαταραχή των κινήσεων.
- Εξάνθημα.
- Γενικευμένο οίδημα.
- Αύξηση σωματικού βάρους.
- Χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων, χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων στο αίμα που θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Εάν οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες σας επηρεάσει σοβαρά, **ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες: Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επηρεάσουν από 1 έως 10 στους 10.000 ανθρώπους.

- Νευρολογικά προβλήματα με μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα στα δάκτυλα των χεριών και των ποδιών.
- Φλεγμονή του παγκρέατος με σοβαρό πόνο στο άνω μέρος του στομάχου.
- Μυϊκή αδυναμία, απώλεια μυϊκής ισχύος, πόνος στους μύες των ποδιών ή των χεριών ή οποιουδήποτε σημείου του σώματος.
- Καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων, συμπεριλαμβανομένων και νεφρικών προβλημάτων με συμπτώματα όπως οίδημα του προσώπου, του στομάχου, των χεριών και/ή των ποδιών, μειωμένη ούρηση, δυσκολία στην αναπνοή, πόνος στο στήθος, σπασμοί, απώλεια συνείδησης.
- Αλλαγές στον καταμήνιο κύκλο, αύξηση του στήθους σε άνδρες.

Εάν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες σας επηρεάσουν σοβαρά, **ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες: Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επηρεάσουν από 1 έως 10 στους 100.000 ανθρώπους.

- Οίδημα στο οπίσθιο τμήμα του οφθαλμού που μπορεί να σχετίζεται με αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης και διαταραχές της όρασης.

Εάν αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια σας επηρεάσει σοβαρά, **ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες με άγνωστη συχνότητα: Η συχνότητά τους δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα.

- Σοβαρές ηπατικές παθήσεις συνοδευόμενες ή όχι από κίτρινη χροιά των ματιών ή του δέρματος, ναυτία, απώλεια όρεξης, σκουρόχρωμα ούρα, οίδημα στο πρόσωπο, τα πόδια, τα χέρια και/ή σ' ολόκληρο το σώμα.
- Αιμορραγία κάτω από το δέρμα ή κόκκινα σημάδια στο δέρμα, ξαφνική αιμορραγία χωρίς προφανές αίτιο.
- Ημικρανία ή σοβαρός πονοκέφαλος συχνά με ναυτία ή έμετο και ευαισθησία στο φως.

Εάν οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες σας επηρεάσει σοβαρά, **ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

Δεν υπάρχουν άλλες αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους συγκριτικά με τους ενήλικες.

5. Πώς να φυλάσσεται το Sandimmun

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί.
- Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (15°C έως 30°C).
- Να μη φυλάσσεται στο ψυγείο.

- Να μη φυλάσσεται στο ψυγείο. Να μην φυλάσσεται σε θερμοκρασία κάτω των 20°C για περισσότερο από 1 μήνα. Αυτό συμβαίνει γιατί το προϊόν περιέχει έλαια τα οποία μπορεί να στερεοποιηθούν σε χαμηλές θερμοκρασίες.
- Αν το φάρμακο τοποθετηθεί κατά λάθος στο ψυγείο, αφήστε το να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν το χρησιμοποιήσετε ξανά. Οι νιφάδες ή τα μικρά κομματάκια (ιζήματα) στο φάρμακο δεν επηρεάζουν τον τρόπο δράσης του φαρμάκου ή την ασφάλεια κατά τη χρήση του. Η δόση μπορεί να μετρηθεί σωστά με τη σύριγγα.
- Το περιεχόμενο της φιάλης είναι σταθερό για 2 μήνες μετά το άνοιγμα. Μετά τους 2 μήνες, πρέπει να χρησιμοποιήσετε μια νέα φιάλη.
- Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Sandimmun

- Η δραστική ουσία είναι η κυκλοσπορίνη. Ένα ml πόσιμου διαλύματος περιέχει 100 mg κυκλοσπορίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι αιθανόλη άνυδρη, έλαιο αραβοσίτου διεστεροποιημένο, έλαιο αραβοσίτου ραφινάρισμένο.

Εμφάνιση του Sandimmun και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Sandimmun κυκλοφορεί σε μορφή πόσιμου διαλύματος. Είναι ένα διαυγές υγρό, κίτρινου έως καφε-κίτρινου χρώματος με μικρή ποσότητα πολύ λεπτού ιζήματος.

Διατίθεται σε γυάλινη φιάλη 50 ml, με δύο σύριγγες για μέτρηση της δόσης.

- Η σύριγγα του 1 ml χρησιμοποιείται για τη μέτρηση δόσεων 1 ml ή μικρότερες. Κάθε βαθμονόμηση στη σύριγγα είναι 0,05 ml. Αυτή περιέχει 5 mg κυκλοσπορίνης.
- Η σύριγγα των 4 ml χρησιμοποιείται για τη μέτρηση δόσεων άνω του 1 ml και έως 4 ml. Κάθε βαθμονόμηση στη σύριγγα είναι 0,1 ml. Αυτή περιέχει 10 mg κυκλοσπορίνης.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

<{Τηλέφωνο}>

<{Φαξ}>

<{E-mail}>

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στα Κράτη Μέλη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) με τις ακόλουθες ονομασίες:

{Όνομα του Κράτους Μέλους} {Ονομασία του Φαρμακευτικού Προϊόντος}

{Όνομα του Κράτους Μέλους} {Ονομασία του Φαρμακευτικού Προϊόντος}

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE} {μήνας EEEE}.

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Sandimmun 50 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

κυκλοσπορίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Sandimmun και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν από τη χρήση του Sandimmun
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Sandimmun
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Sandimmun
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Sandimmun και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Sandimmun

Το όνομα του φαρμάκου σας είναι Sandimmun. Περιέχει τη δραστική ουσία κυκλοσπορίνη. Το πυκνό διάλυμα χρησιμοποιείται για την παρασκευή ενός διαλύματος που χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση. Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων, τα οποία είναι γνωστά ως ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες. Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται για να μειώσουν τις ανοσολογικές αντιδράσεις του οργανισμού σας.

Ποια είναι η χρήση του Sandimmun και πώς δρα το Sandimmun

Το Sandimmun χρησιμοποιείται για τον έλεγχο του ανοσοποιητικού συστήματος μετά τη μεταμόσχευση οργάνων, συμπεριλαμβανομένης και της μεταμόσχευσης μυελού των οστών και της μεταμόσχευσης βλαστοκυττάρων. Προλαμβάνει την απόρριψη του μεταμοσχευμένου οργάνου εμποδίζοντας την ανάπτυξη ορισμένων κυττάρων τα οποία κανονικά θα προσέβαλαν στον μεταμοσχευμένο ιστό.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν από τη χρήση του Sandimmun

Το Sandimmun θα συνταγογραφηθεί για εσάς μόνο από γιατρό με εμπειρία στις μεταμοσχεύσεις.

Ακολουθήστε όλες τις οδηγίες του γιατρού σας προσεκτικά. Μπορεί να διαφέρουν από τις γενικές πληροφορίες που περιέχονται σε αυτό το φύλλο οδηγιών.

Μη χρησιμοποιήσετε το Sandimmun:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην κυκλοσπορίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6, βλέπε επίσης την παρακάτω παράγραφο «το Sandimmun περιέχει κικέλαιο και αιθανόλη»).
- με προϊόντα που περιέχουν *Υπερικό το διάτρητο* (St John's Wort).

- με προϊόντα που περιέχουν *ετεζιλική δαβιγατράνη* (χρησιμοποιείται για την πρόληψη σχηματισμού θρόμβων μετά από εγχείρηση) ή *βοσεντάνη και ααλίσκιρηνή* (χρησιμοποιούνται για τη μείωση της αρτηριακής πίεσης).

Μην πάρετε το Sandimmun και **ενημερώστε τον γιατρό σας** αν ισχύουν τα παραπάνω για την περίπτωσή σας. Αν δεν είστε σίγουροι, μιλήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε το Sandimmun.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Sandimmun, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας για τα εξής:

- εάν εμφανίσετε τυχόν σημεία λοίμωξης, όπως πυρετό ή πονόλαιμο. Το Sandimmun καταστέλλει το ανοσοποιητικό σύστημα και μπορεί επίσης να επηρεάσει την ικανότητα του οργανισμού σας να καταπολεμήσει τη λοίμωξη.
- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα.
- εάν έχετε νεφρικά προβλήματα. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιεί τακτικές αιματολογικές εξετάσεις και μπορεί να αλλάξει τη δόση σας, εάν είναι απαραίτητο.
- εάν εμφανίσετε υψηλή αρτηριακή πίεση. Ο γιατρός σας θα ελέγχει τακτικά την πίεσή σας και μπορεί να σας χορηγήσει κάποιο φάρμακο για να μειώσει την αρτηριακή σας πίεση, εάν είναι απαραίτητο.
- εάν έχετε χαμηλά επίπεδα μαγνησίου στο αίμα. Ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει συμπληρώματα μαγνησίου, ιδιαίτερα αμέσως μετά την εγχείρισή σας αν υποβληθήκατε σε μεταμόσχευση.
- εάν έχετε υψηλά επίπεδα μαγνησίου στο αίμα.
- εάν έχετε ουρική αρθρίτιδα.
- εάν πρέπει να εμβολιασθείτε.

Αν οποιοδήποτε από τα παραπάνω εμφανισθεί πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Sandimmun, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

Ηλιακή ακτινοβολία και προστασία από τον ήλιο

Το Sandimmun καταστέλλει το ανοσοποιητικό σας σύστημα. Αυτό αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης κακοηθειών, ειδικά του δέρματος και του λεμφικού συστήματος. Πρέπει να περιορίσετε την έκθεσή σας στην ηλιακή ακτινοβολία και τις ακτίνες UV:

- Φορώντας κατάλληλα ρούχα για προστασία.
- Βάζοντας συχνά αντηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας.

Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Sandimmun:

- εάν έχετε ή είχατε προβλήματα αλκοολισμού.
- εάν έχετε επιληψία.
- εάν έχετε ηπατικά προβλήματα.
- εάν είστε έγκυος.
- εάν θηλάζετε.
- εάν το φάρμακο αυτό συνταγογραφείται για παιδί.

Εάν οτιδήποτε από τα παραπάνω ισχύει στην περίπτωσή σας (ή εάν δεν είστε βέβαιος), ενημερώστε τον γιατρό σας πριν λάβετε Sandimmun. Πρέπει να το κάνετε αυτό γιατί το συγκεκριμένο φάρμακο περιέχει οινόπνευμα (βλέπε την παρακάτω παράγραφο «το Sandimmun περιέχει κικέλαιο και αιθανόλη»).

Παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Sandimmun

Ο γιατρός σας θα ελέγχει:

- τα **επίπεδα κυκλοσπορίνης στο αίμα σας**, ειδικά αν έχετε υποβληθεί σε μεταμόσχευση,
- την **αρτηριακή σας πίεση** πριν από την έναρξη της θεραπείας σας και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας,
- πόσο καλά λειτουργούν **το ήπαρ (συκώτι) και οι νεφροί σας**,
- τα **επίπεδα λιπιδίων στο αίμα σας**.

Αν έχετε ερωτήσεις σχετικά με τον τρόπο δράσης του Sandimmun ή τους λόγους για τους οποίους σας έχει συνταγογραφηθεί το συγκεκριμένο φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Παιδιά και έφηβοι

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με το Sandimmun στα παιδιά.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με το Sandimmun σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ο γιατρός σας πρέπει να παρακολουθεί πόσο καλά λειτουργούν οι νεφροί σας.

Άλλα φάρμακα και Sandimmun

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Sandimmun παίρνετε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:

- Φάρμακα που μπορεί να επηρεάσουν τα επίπεδα του καλίου. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα φάρμακα που περιέχουν κάλιο, τα συμπληρώματα καλίου, τα διουρητικά που ονομάζονται «καλιοσυντηρητικά διουρητικά», και ορισμένα φάρμακα τα οποία μειώνουν την αρτηριακή σας πίεση.
- Μεθοτρεξάτη. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των όγκων, της σοβαρής ψωρίασης και της σοβαρής ρευματοειδούς αρθρίτιδας.
- Φάρμακα τα οποία μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης (της δραστικής ουσίας του Sandimmun) στο αίμα σας. Ο γιατρός σας μπορεί να ελέγξει τα επίπεδα κυκλοσπορίνης στο αίμα σας κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με άλλα φάρμακα.
 - Στα φάρμακα που μπορεί να αυξήσουν τα επίπεδα κυκλοσπορίνης στο αίμα σας περιλαμβάνονται: αντιβιοτικά (όπως ερυθρομυκίνη ή αζιθρομυκίνη), αντιμυκητιασικά (βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη), φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση καρδιακών προβλημάτων ή υψηλής αρτηριακής πίεσης (διλτιαζέμη, νικαρδιπίνη, βεραπαμίλη, αμιοδαρόνη), μετοκλοπραμίδη (χρησιμοποιείται για να σταματήσει η ναυτία), από του στόματος αντισυλληπτικά, δαναζόλη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση προβλημάτων της εμμηνου ρύσεως), φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας (αλλοπουρινόλη), χολικό οξύ και τα παράγωγά του (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των χολολίθων), αναστολείς πρωτεάσης που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του HIV, ιματινίμη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της λευχαιμίας ή των όγκων), κολχικίνη, τελαπρεβίρη (χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της ηπατίτιδας C).
 - Στα φάρμακα που μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα κυκλοσπορίνης στο αίμα σας περιλαμβάνονται: βαρβιτουρικά (χρησιμοποιούνται ως υπνωτικά), ορισμένα αντιεπιληπτικά φάρμακα (όπως η καρβαμαζεπίνη ή η φαινυτοΐνη), οκτρεοτίδη (χρησιμοποιείται στη θεραπεία της μεγαλακρίας ή των νευροενδοκρινικών όγκων του εντέρου), αντιβακτηριακά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της φυματίωσης, ορλιστάτη (χρησιμοποιείται για να βοηθήσει στην απώλεια βάρους), φυτικά σκευάσματα που περιέχουν το βότανο St. John, τικλοπιδίνη (χρησιμοποιείται μετά από εγκεφαλικό), ορισμένα φάρμακα που μειώνουν την αρτηριακή πίεση (μποζεντάνη) και τερμπιναφίνη (αντιμυκητιασικό φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων των δακτύλων των ποδιών και των νυχιών).
- Φάρμακα τα οποία μπορεί να επηρεάσουν τους νεφρούς σας. Περιλαμβάνονται τα εξής: αντιβακτηριακά φάρμακα (γενταμυκίνη, τομπραμυκίνη, κιπροφλοξασίνη), αντιμυκητιασικά φάρμακα που περιέχουν αμφοτερικίνη B, φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των ουρολοιμώξεων και περιέχουν τριμεθοπρίμη, αντικαρκινικά φάρμακα τα οποία περιέχουν μελφαλάνη, φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για να μειωθεί το οξύ του στομάχου (αναστολείς της έκκρισης οξέος τύπου ανταγωνιστή του H₂-υποδοχέα), τακρόλιμους, αναλγητικά (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα όπως δικλοφενάκη), φάρμακα φιμπρικού οξέους (χρησιμοποιούνται για τη μείωση των επιπέδων των λιπιδίων στο αίμα).
- Νιφεδιπίνη. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού άλγους. Μπορεί να εμφανίσετε πρησμένα ούλα, τα οποία μπορεί να καλύψουν τα δόντια σας, αν παίρνετε νιφεδιπίνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κυκλοσπορίνη.
- Διγοξίνη (που χρησιμοποιείται στη θεραπεία καρδιακών προβλημάτων), φάρμακα που μειώνουν τη χοληστερόλη (αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, οι οποίοι καλούνται «στατίνες»), πρεδνιζολόνη, ετοποσίδη (χρησιμοποιείται στη θεραπεία του καρκίνου), ρεπαγλινίδη (αντιδιαβητικό φάρμακο), ανοσοκατασταλτικά (εβερόλιμους, σιρόλιμους), αμπρισεντάνη και ειδικά αντικαρκινικά φάρμακα που ονομάζονται «ανθρακυκλίνες» (όπως η δοξορουβικίνη).

Αν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για την περίπτωσή σας (ή αν δεν είστε βέβαιος), μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Sandimmun.

Το Sandimmun με τροφές και ποτά

Μην παίρνετε το Sandimmun με γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ γιατί μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Sandimmun.

Κύηση και θηλασμός

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τους πιθανούς κινδύνους από τη λήψη του Sandimmun κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

- **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος ή αν σκοπεύετε να μείνετε έγκυος.** Η εμπειρία με το Sandimmun σε εγκύους είναι περιορισμένη. Σε γενικές γραμμές, το Sandimmun δεν πρέπει να λαμβάνεται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν είναι απαραίτητο να πάρετε αυτό το φάρμακο, ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τα οφέλη και τους πιθανούς κινδύνους από τη λήψη του στη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- **Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε.** Ο θηλασμός δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Sandimmun επειδή η κυκλοσπορίνη, η δραστική ουσία, περνά στο μητρικό γάλα. Αυτό μπορεί να επηρεάσει το μωρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Sandimmun περιέχει οινόπνευμα. Αυτό μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε και να χειρίζεσθε μηχανές.

Το Sandimmun περιέχει κικέλαιο και αιθανόλη

Το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση Sandimmun περιέχει κικέλαιο το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση Sandimmun περιέχει περίπου 34,4 v/v αιθανόλη (οινόπνευμα). Μια δόση Sandimmun 100 mg περιέχει 556 mg αιθανόλης. Αυτή ισοδυναμεί με σχεδόν 15 ml μπύρας ή 5 ml κρασιού.

Το οινόπνευμα μπορεί να είναι επιβλαβές αν έχετε προβλήματα αλκοολισμού, επιληψία, εγκεφαλική βλάβη, ηπατικά προβλήματα ή αν είστε έγκυος ή θηλάζετε. Μπορεί επίσης να είναι επιβλαβές αν αυτό το φάρμακο χορηγηθεί σε παιδιά.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Sandimmun

Ακολουθήστε προσεκτικά όλες τις οδηγίες που σας έδωσε ο γιατρός σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Πόσο Sandimmun θα σας χορηγηθεί

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει την σωστή δόση του Sandimmun για εσάς. Αυτή εξαρτάται από το σωματικό βάρος σας και από τον λόγο για τον οποίο σας χορηγείται το φάρμακο.

- Η συνολική ημερήσια δόση είναι συνήθως μεταξύ 3 και 5 mg ανά κιλό σωματικού βάρους. Αυτή διαιρείται σε δύο δόσεις.
- Συνήθως χορηγούνται υψηλότερες δόσεις πριν και αμέσως μετά τη μεταμόσχευση. Όταν το μεταμοσχευμένο όργανο ή ο μυελός των οστών έχει σταθεροποιηθεί χορηγούνται χαμηλότερες δόσεις.
- Ο γιατρός σας θα προσαρμόσει τη δόση σας σε αυτή που είναι ιδανική για την περίπτωσή σας. Για να το κάνει αυτό, ο γιατρός σας μπορεί να κάνει κάποιες αιματολογικές εξετάσεις.

Πώς θα χρησιμοποιηθεί το Sandimmun

Το φάρμακο θα αραιωθεί πριν από τη χρήση με φυσιολογικό ορό ή με γλυκόζη 5% και θα σας χορηγηθεί με βραδεία έγχυση.

Για πόσο διάστημα να χρησιμοποιείτε το Sandimmun

Θα αλλάξετε σε κυκλοσπορίνη σε μορφή καψακίων ή πόσιμου διαλύματος (και τα δύο λαμβάνονται από το στόμα) το ταχύτερο δυνατόν.

Εάν σας χορηγηθεί μεγαλύτερη δόση Sandimmun από την κανονική

Υπερβολική ποσότητα του φαρμάκου μπορεί να επηρεάσει τα νεφρά σας. Θα κάνετε τακτικά εξετάσεις αίματος και επισκέψεις στο νοσοκομείο. Έτσι θα έχετε την ευκαιρία να συζητάτε με το γιατρό σας για τη θεραπεία σας και για οποιοδήποτε πρόβλημα τυχόν αντιμετωπίζετε.

Εάν νομίζετε ότι σας έχει χορηγηθεί υπερβολική ποσότητα Sandimmun, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες θα μπορούσαν να είναι σοβαρές

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Όπως όλα τα άλλα φάρμακα που δρουν στο ανοσοποιητικό σύστημα, η κυκλοσπορίνη μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα του οργανισμού να καταπολεμήσει τις λοιμώξεις και μπορεί να προκαλέσει όγκους ή άλλους καρκίνους, ιδιαίτερα του δέρματος. Τα συμπτώματα της λοίμωξης μπορεί να είναι πυρετός ή πονόλαιμος.
- Μεταβολές στην όραση, απώλεια συντονισμού, αδεξιότητα, απώλεια μνήμης, δυσκολία στην ομιλία ή την κατανόηση των όσων λένε οι άλλοι, και μυϊκή αδυναμία. Τα παραπάνω μπορεί να είναι σημεία μίας λοίμωξης του εγκεφάλου που ονομάζεται «προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια».
- Εγκεφαλικά προβλήματα με σημεία όπως επιληπτικές κρίσεις, σύγχυση, αίσθημα αποπροσανατολισμού, μειωμένη ανταπόκριση, αλλαγές στην προσωπικότητα, αίσθημα διέγερσης, αϋπνία, μεταβολές στην όραση, τύφλωση, κώμα, παράλυση μέρους ή όλου του σώματος, αυχενική δυσκαμψία, απώλεια συντονισμού με ή χωρίς ασυνήθιστη ομιλία ή κινήσεις των οφθαλμών.
- Οίδημα στο πίσω μέρος του οφθαλμού. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με τη θολή όραση. Μπορεί επίσης να επηρεάζει την όρασή σας εξαιτίας της υψηλότερης πίεσης μέσα στο κεφάλι σας (καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση).
- Προβλήματα και βλάβη του ήπατος με ή χωρίς κίτρινο δέρμα και μάτια, ναυτία, απώλεια της όρεξης και σκουρόχρωμα ούρα.
- Προβλήματα στους νεφρούς, τα οποία μπορεί να μειώσουν σημαντικά την ποσότητα των παραγόμενων ούρων.
- Χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων ή αιμοπεταλίων. Τα σημάδια περιλαμβάνουν χλωμό δέρμα, αίσθημα κόπωσης, δύσπνοια, σκουρόχρωμα ούρα (αυτό είναι σημείο διάσπασης των ερυθρών αιμοσφαιρίων), εκχυμώσεις ή αιμορραγία χωρίς προφανή αίτια, αίσθημα σύγχυσης, αίσθημα αποπροσανατολισμού, αίσθημα μειωμένης εγρήγορσης και νεφρικά προβλήματα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους.

- Νεφρικά προβλήματα.
- Υψηλή αρτηριακή πίεση.
- Πονοκέφαλος.
- Τρέμουλο στο σώμα το οποίο δεν μπορείτε να ελέγξετε.

- Υπερβολική ανάπτυξη τριχοφυΐας στο σώμα και το πρόσωπο.
- Υψηλά επίπεδα λιπιδίων στο αίμα.

Εάν οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες σας επηρεάσει σοβαρά, **ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επηρεάσουν από 1 έως 10 στους 100 ανθρώπους.

- Σπασμοί (επιληπτικές κρίσεις).
- Ηπατικά προβλήματα.
- Υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα.
- Κόπωση.
- Απώλεια όρεξης.
- Ναυτία, έμετος, πόνος στην κοιλιά, δυσκοιλιότητα, διάρροια.
- Υπερβολική τριχοφυΐα.
- Ακμή, εξάψεις.
- Πυρετός.
- Χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα.
- Αίσθημα μουδιάσματος ή μυρμηγκιάσματος.
- Μυϊκός πόνος, μυϊκός σπασμός.
- Στομαχικό έλκος.
- Υπερβολική αύξηση των ούλων και κάλυψη των δοντιών.
- Υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος ή καλίου στο αίμα, χαμηλά επίπεδα μαγνησίου στο αίμα.

Εάν οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες σας επηρεάσει σοβαρά, **ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες: Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επηρεάσουν από 1 έως 10 στους 1.000 ανθρώπους.

- Συμπτώματα εγκεφαλικών διαταραχών που περιλαμβάνουν ξαφνικούς σπασμούς, σύγχυση, αϋπνία, αποπροσανατολισμό, διαταραχή της όρασης, απώλεια συνείδησης, αίσθημα αδυναμίας στα άκρα, διαταραχή των κινήσεων.
- Εξάνθημα.
- Γενικευμένο οίδημα.
- Αύξηση σωματικού βάρους.
- Χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων, χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων στο αίμα που θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγίας.

Εάν οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες σας επηρεάσει σοβαρά, **ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες: Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επηρεάσουν από 1 έως 10 στους 10.000 ανθρώπους.

- Νευρολογικά προβλήματα με μούδιασμα ή μυρμηγκιασμα στα δάκτυλα των χεριών και των ποδιών.
- Φλεγμονή του παγκρέατος με σοβαρό πόνο στο άνω μέρος του στομάχου.
- Μυϊκή αδυναμία, απώλεια μυϊκής ισχύος, πόνος στους μύες των ποδιών ή των χεριών ή οποιουδήποτε σημείου του σώματος.
- Καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων, συμπεριλαμβανομένων και νεφρικών προβλημάτων με συμπτώματα όπως οίδημα του προσώπου, του στομάχου, των χεριών και/ή των ποδιών, μειωμένη ούρηση, δυσκολία στην αναπνοή, πόνος στο στήθος, σπασμοί, απώλεια συνείδησης.
- Αλλαγές στον καταμήνιο κύκλο, αύξηση του στήθους σε άνδρες.

Εάν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες σας επηρεάσουν σοβαρά, **ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες: Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να επηρεάσουν από 1 έως 10 στους 100.000 ανθρώπους.

- Οίδημα στο οπίσθιο τμήμα του οφθαλμού που μπορεί να σχετίζεται με αύξηση της ενδοκρανιακής πίεσης και διαταραχές της όρασης.

Εάν αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια σας επηρεάσει σοβαρά, **ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες με άγνωστη συχνότητα: Η συχνότητά τους δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα.

- Σοβαρές ηπατικές παθήσεις συνοδευόμενες ή όχι από κίτρινη χροιά των ματιών ή του δέρματος, ναυτία, απώλεια όρεξης, σκουρόχρωμα ούρα, οίδημα στο πρόσωπο, τα πόδια, τα χέρια και/ή σ' ολόκληρο το σώμα.
- Αιμορραγία κάτω από το δέρμα ή κόκκινα σημάδια στο δέρμα, ξαφνική αιμορραγία χωρίς προφανές αίτιο.
- Ημικρανία ή σοβαρός πονοκέφαλος συχνά με ναυτία ή έμετο και ευαισθησία στο φως.

Εάν οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες σας επηρεάσει σοβαρά, **ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους

Δεν υπάρχουν άλλες αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους συγκριτικά με τους ενήλικες.

5. Πώς να φυλάσσεται το Sandimmun

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί.
- Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Sandimmun

- Η δραστική ουσία είναι η κυκλοσπορίνη. Ένα ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος για έγχυση περιέχει 50 mg κυκλοσπορίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι: αιθανόλη άνυδρη, πολυαιθυλενογλυκόλης γλυκερόλης ρικινολεϊκός εστέρας /πολυαιθοξυλιωμένο κικέλαιο.

Εμφάνιση του Sandimmun και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση Sandimmun παρέχεται σε φύσιγγες που περιέχουν 1 ml ή 5 ml πυκνού διαλύματος. Το πυκνό διάλυμα είναι ένα διαυγές καφέ-κίτρινο, ελαιώδες υγρό. Χρησιμοποιείται από το γιατρό ή τον νοσηλευτή σας για την παρασκευή ενός διαλύματος το οποίο θα σας χορηγηθεί με βραδεία ενδοφλέβια έγχυση.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας και παραγωγός

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]

{Όνομα και διεύθυνση}

<{Τηλέφωνο}>

<{Φαξ}>

<{E-mail}>

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί στα Κράτη Μέλη του Ευρωπαϊκού Οικονομικού Χώρου (ΕΟΧ) με τις ακόλουθες ονομασίες:

{Όνομα του Κράτους Μέλους} {Ονομασία του Φαρμακευτικού Προϊόντος}
{Όνομα του Κράτους Μέλους} {Ονομασία του Φαρμακευτικού Προϊόντος}

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE} {μήνας EEEE}.

[Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο]