

**III. MELLÉKLET**

**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

Megjegyzés:

Ez az alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a Bizottsági Határozat időpontjában érvényes verzió.

A Bizottsági Határozat után a Nemzeti Illetékes Hatóságok a kísérőiratokat szükség szerint aktualizálják.

## **ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Sandimmun Neoral és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 10 mg lágy kapszula  
Sandimmun Neoral és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 25 mg lágy kapszula  
Sandimmun Neoral és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 50 mg lágy kapszula  
Sandimmun Neoral és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 100 mg lágy kapszula

[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10 mg ciklosporin kapszulánként.

Ismert hatású segédanyagok:

Etanol: 10 mg/kapszula. Sandimmun Neoral lágy kapszula 11,8 % v/v etanolt tartalmaz (9,4% m/v).

Propilénglikol: 10 mg/kapszula.

Makrogol-glicerín-éter-hidroxisztearát/polioxil 40 hidrogénezett ricinusolaj: 40,5 mg/kapszula.

25 mg ciklosporin kapszulánként.

Ismert hatású segédanyagok:

Etanol: 25 mg/kapszula. Sandimmun Neoral lágy kapszula 11,8% v/v ethanol tartalmaz (9,4% m/v).

Propilénglikol: 25 mg/kapszula.

Makrogol-glicerín-éter-hidroxisztearát/polioxil 40 hidrogénezett ricinusolaj: 101,25 mg/kapszula.

50 mg ciklosporin kapszulánként.

Ismert hatású segédanyagok:

Etanol: 50 mg/kapszula. Sandimmun Neoral lágy kapszula 11,8% v/v etanolt tartalmaz (9,4% m/v).

Propilénglikol: 50 mg/kapszula.

Makrogol-glicerín-éter-hidroxisztearát/polioxil 40 hidrogénezett ricinusolaj: 202,5 mg/kapszula.

100 mg ciklosporin kapszulánként.

Ismert hatású segédanyagok:

Etanol: 100 mg/kapszula. Sandimmun Neoral lágy kapszula 11,8% v/v etanolt tartalmaz (9,4% m/v).

Propilénglikol: 100 mg/kapszula.

Makrogol-glicerín-éter-hidroxisztearát/polioxil 40 hidrogénezett ricinusolaj: 405,0 mg/kapszula.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

### 3. GYÓGYSZERFORMA

Lágy kapszula

Sárga-fehér, ovális, lágy zselatin kapszula, piros „NVR 10” jelöléssel.

Kék-szürke, ovális, lágy zselatin kapszula, piros „NVR 25 mg” jelöléssel.

Sárga-fehér, hosszúkás, lágy zselatin kapszula, piros „NVR 50 mg” jelöléssel.

Kék-szürke, hosszúkás, lágy zselatin kapszula, piros „NVR 100 mg” jelöléssel.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Transzplantációs indikációk

*Szolid szerv transzplantációja*

A szolid szerv transzplantációt követő graft-kilökődés megelőzése.

A transzplantációs cellularis rejekció kezelése a korábban más immunszuppresszív szereket kapó betegeknél.

#### *Csontvelő-transzplantáció*

Az allogén csontvelő- és őssejt-transzplantációt követő rejekció megelőzése.

A graft versus host betegség (GVHD) megelőzése vagy kezelése.

#### Nem transzplantációs indikációk

##### *Endogén uveitis*

A látást veszélyeztető, nem infekciós eredetű, intermedier vagy posterior uveitis olyan betegeknél, akiknél a konvencionális kezelés nem volt eredményes vagy elfogadhatatlan mellékhatásokat okozott.

A retinát érintő, ismétlődő gyulladással járó Behcet uveitis kezelése a neurológiai manifesztációk nélküli betegeknél.

##### *Nephrosis szindróma*

Szteroid dependens vagy szteroid rezisztens nephrosis szindróma, melyet primer glomeruláris betegség okoz (pl. minimal change nephropathia, fokális és szegmentális glomerulosclerosis vagy membranous glomerulonephritis).

A Sandimmun Neoral alkalmazható a remissziók indukciójára vagy fenntartására. A szteroid indukálta remisszió fenntartására, a szteroidok elvonásának lehetővé tételére is használható.

##### *Rheumatoid arthritis*

Súlyos, aktív rheumatoid arthritis kezelése.

##### *Psoriasis*

Súlyos psoriasis kezelése olyan betegeknél, akiknél a szokásos kezelés nem alkalmazható, vagy az hatástalan.

##### *Atopiás dermatitis*

A Sandimmun Neoral a súlyos atopiás dermatitisben szenvedő betegek esetén javallott, amikor szisztémás kezelés szükséges.

## **4.2 Adagolás és alkalmazás**

### Adagolás

A *per os* alkalmazás esetén megadott dózistartományok csak útmutatásként szolgálnak.

A Sandimmun Neoral napi adagját két részre elosztva, a nap folyamán egyenlő mértékben felosztva kell beadni. Javasolt, hogy a Sandimmun Neoral-t mindig a nap azonos időpontjában, és az étkezésekhez viszonyítva is azonos módon adják.

A Sandimmun Neoral-t csak az immunszuppresszív terápiában és/vagy a szervtranszplantációban jártas vagy vele szoros együttműködésben álló orvos rendelheti.

### Transzplantáció

#### *Szolid szerv transzplantációja*

A Sandimmun Neoral-kezelést 12 órával a műtét előtt, két részre elosztott, 10 - 15 mg/kg-os dózisban kell elkezdni. A műtét után ezt a napi dózist kell 1 - 2 hétig tovább adni, majd a helyi immunszuppressziós protokolloknak megfelelően, a vérszint függvényében, a két részre elosztva adott 2 - 6 mg/kg-os, javasolt fenntartó adag eléréséig fokozatosan csökkenteni kell.

Amennyiben a Sandimmun Neoral-t egyéb immunszuppresszív szerekkel együtt (pl. kortikoszteroidokkal vagy hármas vagy négyes kombináció részeként) adják, kisebb dózisok (pl. kezdeti kezelésként 3-6 mg/kg, két adagra osztva) adhatók.

#### *Csontvelő-transzplantáció*

A kezdő adagot a transzplantációt megelőző napon kell adni. A legtöbb esetben erre a célra a Sandimmun koncentrátum oldatos infúzióhoz preferált. A javasolt intravénás adag napi 3 - 5 mg/kg. Közvetlenül a transzplantációt követő időszakban az infúziót legfeljebb még két hétig ezen a dózisszinten kell folytatni, mielőtt a 2 részre osztott, napi kb. 12,5 mg/kg Sandimmun Neoral *per os* fenntartó adagolásra át lehet térni.

A fenntartó kezelést legalább 3 hónapig (lehetőség szerint 6 hónapig) kell folytatni, mielőtt a dózist a transzplantáció után 1 évvel fokozatosan nullára csökkentik.

Amennyiben a Sandimmun Neoral-t a kezelés megkezdésére használják, a javasolt napi dózis 12,5 - 15 mg/kg, 2 adagra elosztva, a transzplantáció előtti napon kezdve.

A felszívódást csökkentő gastrointestinalis zavarok esetén nagyobb Sandimmun Neoral adagokra, vagy intravénás terápia alkalmazására lehet szükség.

A betegek egy részénél a ciklosporin-kezelés abbahagyása után GVHD jelentkezik, de a kezelés újrakezdésére általában kedvezően reagál. Ilyen esetekben a 10 - 12,5 mg/kg-os kezdeti *per os* telítő dózist kell adni, amit a korábban elegendőnek talált napi fenntartó adag száján át történő alkalmazásának kell követnie. Az enyhe, krónikus GVHD kezelésére a Sandimmun Neoral kis dózisait kell alkalmazni.

#### *Nem transzplantációs indikációk*

A Sandimmun Neoral-nak a megállapított, nem transzplantációs indikációk bármelyikében történő alkalmazásakor az alábbi, általános szabályokat kell betartani:

A kezelés elkezdése előtt legalább két méréssel meg kell állapítani a vesefunkció megbízható kiindulási értékét. Felnőtteknél a vesefunkció becslésére az MDRD képlettel számított glomerulus filtrációs ráta (eGFR) használható, és a gyermekgyógyászati betegeknél az eGFR kiszámítására a megfelelő képletet kell alkalmazni. Mivel a Sandimmun Neoral ronthatja a vesefunkciót, ezért a veseműködés gyakori vizsgálata szükséges. Amennyiben az eGFR egynél több mérés alkalmazásával több mint 25%-kal a kiindulási érték alá csökken, a Sandimmun Neoral dózisének 25 - 50%-kal csökkenteni kell. Ha a kiindulási értékhez viszonyított eGFR-csökkenés nagyobb, mint 35%, akkor a Sandimmun Neoral dózisének további csökkentése mérlegelendő. Ezek az ajánlások akkor is érvényesek, ha a beteg értékei még a laboratóriumi normálértékeken belül maradnak. Ha a dóziscsökkentés egy hónapon belül nem javítja az eGFR-t a Sandimmun Neoral-kezelést abba kell hagyni (lásd 4.4 pont).

A vérnyomás rendszeres monitorozása szükséges.

A kezelés elkezdése előtt a bilirubinszint és a májfunkciós paraméterek meghatározása szükséges, és a kezelés alatt szoros monitorozás javasolt. A szérum lipid-, kálium-, magnézium- és húgysavszint meghatározása is ajánlatos a kezelés előtt és rendszeres időközönként a kezelés alatt.

A ciklosporin vérszintek monitorozása alkalmanként releváns lehet a nem transzplantációs indikációkban, például, amikor a Sandimmun Neoral-t olyan hatóanyagokkal adják egyidejűleg, amelyek befolyásolhatják a ciklosporin farmakokinetikáját, vagy szokatlan klinikai válaszreakció esetén (például a hatásosság hiánya vagy fokozott gyógyszer-intolerancia, mint például a veseműködési zavar).

Az alkalmazás normál módja a szájon át történő adás. Oldatos infúzióhoz való koncentrátum alkalmazásakor alaposan mérlegelni kell a *per os* dózisnak megfelelő, adekvát intravénás dózis adását. A ciklosporin alkalmazásában jártas orvossal történő konzultáció javasolt.

A látást veszélyeztető endogén uveitis és a nephrosis szindrómában szenvedő betegek kivételével a teljes napi dózis soha nem haladhatja meg az 5 mg/kg-ot.

A fenntartó kezeléshez a legalacsonyabb hatásos és jól tolerált adagolást egyénre szabottan kell meghatározni.

Azoknál a betegeknél, akiknél egy adott időn belül (a specifikus információkat lásd alább) nem sikerül megfelelő terápiás választ elérni, vagy a hatásos dózis nem kompatibilis a megállapított biztonságossági ajánlásokkal, a Sandimmun Neoral-kezelést abba kell hagyni.

#### *Endogén uveitis*

Remisszió indukcióra kezdetben az ajánlott *per os* napi adag 5 mg/kg, két részre elosztva mindaddig, amíg az uvea aktív gyulladása remisszióba nem kerül, és a látásélesség nem javul. Refrakter esetekben a dózis – korlátozott ideig – napi 7 mg/kg-os adagra is emelhető.

A kezdeti remisszió elérésére vagy a gyulladással szembe fordított rohamok kivédésére napi 0,2 - 0,6 mg/kg-os prednizon formájában vagy azzal ekvivalens mennyiségben szisztémás kortikoszteroid-kezelés adható, amennyiben az önmagában adott Sandimmun Neoral nem uralja megfelelően a helyzetet. Három hónap után a kortikoszteroid dózisa fokozatosan a legalacsonyabb hatásos dózissá csökkenthető.

Fenntartó kezelésként a dózist lassan le kell csökkenteni a legkisebb hatásos adagra. A remissziós fázis alatt ez nem lehet több, mint napi 5 mg/kg.

Mielőtt az immunuszuppresszáns alkalmazható lenne, az uveitis fertőző okait ki kell zárni.

#### *Nephrosis szindróma*

Remisszió indukcióra az ajánlott napi adagot két részre elosztva, szájon át kell beadni.

Ha a vesefunkció (a proteinuriát kivéve) normális, a javasolt napi adag a következő:

- felnőttek: 5 mg/kg
- gyermekek: 6 mg/kg

A beszűkült veseműködésű betegeknél a kezdő adag nem haladhatja meg a napi 2,5 mg/kg-ot.

A Sandimmun Neoral kis dózisú orális kortikoszteroidokkal történő kombinációja ajánlott, ha az önmagában adott Sandimmun Neoral hatása nem kielégítő, különösen a szteroid rezisztens betegeknél.

A javulásig eltelt idő a glomerulopathia típusától függően 3 és 6 hónap között változik. Ha a javulási periódus után nem látható javulás, a Sandimmun Neoral-kezelést abba kell hagyni.

Az adagot a hatásosság (proteinuria) és biztonságosság alapján egyénileg kell beállítani, de az nem lehet több mint napi 5 mg/kg felnőtteknél és napi 6 mg/kg gyermekeknél.

Fenntartó kezelésként a dózist lassan le kell csökkenteni a legkisebb hatásos adagra.

#### *Rheumatoid arthritis*

A kezelés első 6 hetében az ajánlott adag napi 3 mg/kg *per os*, két részre elosztva. Ha a hatás nem kielégítő, a napi adag, ahogy a tolerabilitás engedi, fokozatosan emelhető, de nem haladhatja meg az 5 mg/kg-ot. A teljes hatás eléréséhez 12 hetes Sandimmun Neoral-kezelésre is szükség lehet.

A fenntartó kezeléshez a legalacsonyabb hatásos szint eléréséhez szükséges dózist a tolerabilitás függvényében, egyénileg kell megállapítani.

A Sandimmun Neoral kis dózisu kortikoszteroidokkal és/vagy nem szteroid gyulladásgátlókkal (NSAID-ok) kombinációban is adható (lásd 4.4 pont). A Sandimmun Neoral kis dózisu, hetenként adott metotrexáttal is kombinálható azoknál a betegeknél, akiknél a metotrexát monoterápiára adott terápiás válasz nem elegendő. Ilyenkor a Sandimmun Neoral kezdő adagja naponta 2,5 mg/kg, két részre elosztva, azzal a feltétellel, hogy a dózis úgy emelhető, ahogy a tolerabilitás engedi.

#### *Psoriasis*

A Sandimmun Neoral-kezelést a psoriasis diagnosztizálásában és kezelésében jártas orvosnak kell elkezdni. A betegség változatos formái miatt a kezelést egyénre kell szabni. Remisszió indukcióra az ajánlott kezdő adag napi 2,5 mg/kg szájon át adva, amit két részre elosztva kell beadni. Ha egy hónap után nincs javulás, a napi adag fokozatosan emelhető, de az nem haladhatja meg az 5 mg/kg-ot. A kezelést abba kell hagyni az olyan betegeknél, akiknél a psoriasisos léziók 6 héten belül a napi 5 mg/kg-os dózis mellett nem reagálnak kielégítő mértékben, vagy akiknél a hatásos dózis nem kompatibilis a megállapított biztonságossági ajánlásokkal (lásd 4.4 pont).

A napi 5 mg/kg-os kezdő adag olyan betegeknél indokolt, akiknek az állapota gyors javulást igényel. Ha sikerül kielégítő terápiás választ elérni, a Sandimmun Neoral-kezelést abba lehet hagyni, és a későbbi relapszust a Sandimmun Neoral korábban hatásos dózisának újratevésével lehet kezelni. A betegek egy részénél folyamatos fenntartó kezelés lehet szükséges.

A fenntartó kezeléshez a legalacsonyabb hatásos szint eléréséhez szükséges dózist egyénileg kell megállapítani, és ez nem haladhatja meg a napi 5 mg/kg-ot.

#### *Atopiás dermatitis*

A Sandimmun Neoral-kezelést az atopiás dermatitis diagnosztizálásában és kezelésében jártas orvosnak kell elkezdni. A betegség változatos formái miatt a kezelést egyénre kell szabni. A javasolt dózistartomány napi 2,5 - 5 mg/kg, amit két részre elosztva, szájon át kell beadni. Ha a napi 2,5 mg/kg-os dózis nem eredményez 2 héten belül kielégítő terápiás választ, a napi adag maximum 5 mg/kg-ig gyorsan felemelhető. Nagyon súlyos esetekben napi 5 mg/kg-os kezdő adaggal nagyobb valószínűséggel érhető el a betegség gyors és megfelelő kontrollja. A megfelelő válasz elérésekor az adagot fokozatosan csökkenteni kell, és ha lehet, a Sandimmun Neoral-kezelést abba kell hagyni. A későbbi relapszus egy újabb Sandimmun Neoral kúrával kezelhető.

Bár a tünetek megszűnéséhez egy 8 hetes terápiás ciklus elegendő lehet, kimutatták, hogy az egy éven át adott kezelés hatásos és jól tolerálható, feltéve, hogy az ellenőrzésre vonatkozó ajánlásokat betartják.

#### *Átállítás Sandimmun-ról Sandimmun Neoral-ra*

A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy a Sandimmun-ról Sandimmun Neoral-ra történő, 1:1 arányú átállítás esetén a teljes vérben a ciklosporin völgykoncentrációi hasonlóak. Sok betegnél azonban magasabb csúcskoncentráció ( $C_{max}$ ) és nagyobb hatóanyag-expozíció

(AUC) jelentkezhet. A betegek egy kis százalékánál ezek a változások még szembetűnőbbek, és klinikai jelentőséggel is bírhatnak. Ezenkívül a Sandimmun Neoral-ban lévő ciklosporin felszívódása kevésbé változó, és a ciklosporin völgykoncentráció és az AUC-ben kifejezett expozíció között a korreláció erősebb, mint a Sandimmun esetén.

Mivel a Sandimmun-ról Sandimmun Neoral-ra történő átállítás emelkedett ciklosporin-expozíciót eredményezhet, az alábbi szabályokat be kell tartani:

Transzplantált betegeknél a Sandimmun Neoral-t ugyanabban a napi adagban kell elkezdni, mint amekkorában korábban a Sandimmun-t alkalmazták. A teljes vérben a ciklosporin völgykoncentrációt először az átállítás utáni 4 - 7. nap között kell ellenőrizni. Ezen kívül az átállítást követő első 2 hónapban a klinikai biztonsági paramétereket, például a vesefunkciót és a vérnyomást monitorozni kell. Ha a ciklosporin vérben mért völgykoncentrációja a terápiás tartományon kívül esik, és/vagy a klinikai biztonságossági paraméterek romlanak, a dózist ennek megfelelően korrigálni kell.

A nem transzplantációs indikációkban kezelt betegeknél a Sandimmun Neoral-t ugyanabban a napi adagban kell elkezdni, mint amiben a Sandimmun-t alkalmazták. Az átállítás után 2, 4 és 8 héttel a vesefunkciót és a vérnyomást ellenőrizni kell. Ha a vérnyomás jelentősen meghaladja az átállítás előtti értéket, vagy ha az eGFR egynél több mérés alkalmával több, mint 25%-kal a Sandimmun-kezelés előtt mért érték alá csökken, a dózist csökkenteni kell (lásd még 4.4 pont, „További óvintézkedések”). Váratlan toxicitási esemény vagy a ciklosporin hatástalansága esetén a vérben mért völgykoncentrációt is ellenőrizni kell.

#### *Váltás az orális ciklosporin gyógyszerformák között*

Transzplantáción átesett betegek esetében az egyik orális ciklosporin gyógyszerformáról egy másikra történő átváltást orvosi felügyelet alatt kell végezni, a ciklosporin vérszintek monitorozása mellett.

#### *Speciális populációk*

##### *Beszűkült veseműködésű betegek*

Minden indikáció

A ciklosporin minimális renális elimináción megy keresztül, és a farmakokinetikáját jelentősen nem befolyásolja a beszűkült veseműködés (lásd 5.2 pont). Ugyanakkor nephrotoxicus potenciálja miatt (lásd 4.8 pont) a vesefunkció gondos monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont).

##### *Nem transzplantációs indikációk*

A nephrosis szindróma miatt kezelt betegek kivételével a beszűkült veseműködésű betegek nem kaphatnak ciklosporint (lásd a „További óvintézkedések nem transzplantációs indikációkban” alpontot a 4.4 pontban). A beszűkült veseműködésű, nephrosis szindrómában szenvedő betegeknél a kezdő adag nem haladhatja meg a napi 2,5 mg/kg-ot.

##### *Beszűkült májműködésű betegek*

A ciklosporin nagymértékben a májban metabolizálódik. A beszűkült májműködésű betegeknél a ciklosporin-expozíció megközelítőleg 2-3-szoros növekedése figyelhető meg. A súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a vérszintek javasolt célértékeken belül történő tartásához a dózis csökkentésére lehet szükség (lásd 4.4 és 5.2 pont), és a stabil szintek eléréséig a ciklosporin vérszintek monitorozása javasolt.

##### *Gyermekpopuláció*



A klinikai vizsgálatokba 1 évnél idősebb gyermekeket vontak be. Különböző vizsgálatokban a gyermekgyógyászati betegeknél testtömeg-kilogramm alapon mérve magasabb ciklosporin adagokra volt szükség, mint a felnőtteknél, és ők ezt tolerálták is.

A Sandimmun Neoral gyermekeknél történő alkalmazása a nem transzplantációs indikációkban, a nephrosis szindrómát kivéve, nem javasolt (lásd 4.4 pont).

#### *Idős populáció (65 éves és afeletti életkor)*

A Sandimmun Neoral-lal idős korban szerzett tapasztalat korlátozott.

A ciklosporinnal rheumatoid arthritisben végzett klinikai vizsgálatokban a 65 éves vagy idősebb betegeknél nagyobb valószínűséggel alakult ki a kezelés alatt szisztolés hypertonia, és a 3 - 4 hónapos kezelést követően nagyobb valószínűséggel lépett fel a szérum kreatininszint kiindulási értékhez viszonyított,  $\geq 50\%$ -os emelkedése.

Egy idős betegnél a dózist körültekintően kell kiválasztani, és a beszűkült máj-, vese- és kardiális funkciók, illetve az egyidejűleg fennálló kísérőbetegségek, valamint az egyéb, egyidejűleg végzett gyógyszeres kezelések és a fertőzésekkel szembeni megnövekedett fogékonyság gyakoribb előfordulására való tekintettel a dózistartomány alsó határának közelében kell megválasztani a kezdő adagot.

#### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazás

Sandimmun Neoral kapszulákat egészben kell lenyelni.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A *Hypericum perforatum*-ot (orbáncfűvet) tartalmazó készítményekkel való kombinációk (lásd 4.5 pont).

Olyan gyógyszerekkel való kombináció, amelyek a multidrug efflux-transzporter P-glikoprotein vagy a szerves anion transzporter proteinek (OATP) szubsztrátjai, és amelyek esetén az emelkedett plazmakoncentrációk súlyos és/vagy életveszélyes eseményekkel járnak, mint például a boszentán, a dabigatrán etexilát és az aliszkiren (lásd 4.5 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Orvosi felügyelet

A Sandimmun Neoral-t kizárólag olyan orvosok írhatják fel, akik jártasak az immunszuppresszív terápiában, és a megfelelő kontrollvizsgálatokat, köztük a rendszeres, teljes körű fizikális vizsgálatot, a vérnyomásmérést és a laboratóriumi biztonságossági paraméterek ellenőrzését is el tudják végezni. Az ezt a gyógyszert kapó, transzplantáción átesett betegeket kizárólag olyan intézményben szabad kezelni, ahol a megfelelő laboratóriumi és szupportív kezelésre alkalmas háttér rendelkezésre áll. A fenntartó kezelésért felelős orvos rendelkezésére kell bocsátani a beteg kontrollvizsgálatához szükséges teljes dokumentációt.

#### Lymphomák és egyéb malignitások

Egyéb immunszuppresszív szerekhez hasonlóan a ciklosporin növeli a lymphomák és más malignitások, elsősorban a bőrdaganatok kockázatát. Úgy tűnik, a kockázat növekedése inkább az immunszuppresszió mértékétől és időtartamától, és nem a specifikus szerek alkalmazásától függ.

Ezért a több immunszuppresszáns szert (beleértve a ciklosporint is) tartalmazó terápiás rezsimit óvatosan kell alkalmazni, mivel ez lymphoproliferatív kórképek és szolid szervekből kiinduló daganatok kialakulásához vezethet, melyekkel kapcsolatban néha fatális kimenetelről számoltak be.

A malignus bőrbetegségek kialakulásának lehetséges kockázatára való tekintettel, a Sandimmun Neoral-kezelésben részesülő betegeket, főként a psoriasis vagy atopiás dermatitis miatt kezelt betegeket, figyelmeztetni kell arra, hogy megfelelő védelem hiányában kerüljék az erős napsugárzást, és hogy nem kaphatnak egyidejűleg UV-B sugárkezelést vagy PUVA fotokemoterápiát.

### Fertőzések

Egyéb immunszuppresszív szerekhez hasonlóan a ciklosporin hajlamosítja a betegeket különböző bakteriális, gombás, parazitás és vírusfertőzésekre, melyeket gyakran oportunisták okoznak. Ciklosporint kapó betegeknél látens Polyoma vírus infekciók aktiválódását észlelték, mely Polyoma vírussal összefüggő nephropathiához (Polyomavirus associated nephropathy – PVAN), főként BK-vírus nephropathiához (BKVN) vagy a JC-vírussal összefüggő progresszív multifokális leukoencephalopathiához (PML) vezethet. Ezekre, a gyakran a teljes immunszuppresszióval összefüggésben lévő betegségekre gondolni kell a romló veseműködésű vagy neurológiai tünetekkel bíró, immunszupprimált betegek differenciáldiagnózisa során. Súlyos és/vagy fatális kimenetelről is beszámoltak. Hatékony megelőző és terápiás stratégiák alkalmazására van szükség, elsősorban a hosszan tartó, kombinált immunszuppresszív kezelésben részesülő betegek esetén.

### Renalis toxicitás

A Sandimmun Neoral-kezelés alatt egy gyakori és potenciálisan súlyos komplikáció, a szérum kreatinin- és karbamidszint növekedése jelentkezik. Ezek a funkcionális változások dózisfüggőek és kezdetben reverzibilisek, és az adag csökkentésére általában reagálnak. Hosszan tartó kezelés során a betegek egy részénél a vese strukturális átalakulása (pl. interstitialis fibrosis) alakulhat ki, amit a vesetranszplantált betegeknél meg kell különböztetni a krónikus rejekeció miatt kialakuló elváltozásoktól. Ezért a vesefunkciónak a szóban forgó indikációnak megfelelő, helyi ajánlások szerinti gyakori monitorozása szükséges (lásd 4.2 és 4.8 pont).

### Hepatotoxicitás

A Sandimmun Neoral a szérum bilirubinszint és a májenzimek szintjének dózisfüggő, reverzibilis emelkedését is okozhatja (lásd 4.8 pont). A ciklosporinnal kezelt betegek esetében a rákérdezéssel nyert és spontán jelentésekben hepatotoxicitásról és májkárosodásról, köztük cholestasisről, sárgaságról, hepatitisről és májelégtelenségről számoltak be. A legtöbb jelentés olyan betegekkel volt kapcsolatos, akiknél komoly kísérőbetegségek, alapbetegségek és egyéb zavaró tényezők, köztük fertőzőes eredetű szövődmények és hepatotoxicus potenciállal rendelkező gyógyszerek együttes alkalmazása, álltak fenn. Néhány esetben, elsősorban transzplantált betegeknél, végzetes kimenetelről számoltak be (lásd 4.8 pont). A májműködést értékelő paraméterek szoros monitorozása szükséges, és a kóros értékek a dózis csökkentését tehetik szükségessé (lásd 4.2 és 5.2 pont).

### Idős populáció (65 éves és afeletti életkor)

Idős betegeknél különös figyelmet kell fordítani a vesefunkció ellenőrzésére.

### A ciklosporinszint monitorozása (lásd 4.2 pont)

Amikor a Sandimmun Neoral-t transzplantált betegeknél alkalmazzák, akkor a ciklosporin vérszint rutinszerűen végzett monitorozása fontos biztonságossági intézkedés. A ciklosporin teljes vérben mért szintjének monitorozására specifikus monoklonális antitesteken alapuló (az anyavegyület koncentrációját mérő) módszer alkalmazása preferált. A szintén az anyavegyület koncentrációját mérő nagy teljesítményű folyadékkromatográfia (HPLC) módszer is használható. Plazma vagy szérum használata esetén egy standard szeparálási protokollt (idő és hőmérséklet) kell alkalmazni. A májtranszplantált betegek kezdeti monitorozásához vagy a specifikus monoklonális antitest alkalmazandó, vagy specifikus és nem specifikus monoklonális antitestekkel párhuzamosan végzett méréseket kell végezni a megfelelő immunszuppressziót biztosító adagolás meghatározására.

A nem transzplantált betegeknél a ciklosporin vérszintek alkalmankénti monitorozása javasolt, például amikor a Sandimmun Neoral-t olyan hatóanyagokkal adják egyidejűleg, amelyek befolyásolhatják a

ciklosporin farmakokinetikáját, vagy szokatlan klinikai válaszreakció esetén (például a hatásosság hiánya vagy fokozott gyógyszer-intolerancia, mint például a veseműködési zavar). Nem szabad elfelejteni, hogy a ciklosporin vér-, plazma- vagy szérumkoncentrációja csak egyike a beteg klinikai állapothoz hozzájáruló számos tényezőnek. Az eredmények ezért a klinikai és egyéb laboratóriumi paraméterekkel együtt csak tájékoztatást nyújtanak az adagoláshoz.

### Hypertonia

A Sandimmun Neoral kezelés alatt a vérnyomás rendszeres ellenőrzése szükséges. Ha hypertonia alakul ki, megfelelő vérnyomáscsökkentő kezelést kell kezdeni. Előnyben kell részesíteni az olyan vérnyomáscsökkentő szert, amelyik nem befolyásolja a ciklosporin farmakokinetikáját, pl. az iszradipint (lásd 4.5 pont).

### Emelkedett lipidszint a vérben

Mivel beszámoltak arról, hogy a Sandimmun Neoral a vér lipidszintjeinek kismértékű, reverzibilis emelkedését okozza, ezért a lipidszintek kezelés előtti és a kezelés első hónapja utáni meghatározása javasolt. Lipidszintemelkedés észlelése esetén a táplálékkal bevitt zsír mennyiségének csökkentése, illetve ha arra szükség van, a dózis csökkentése mérlegelendő.

### Hyperkalaemia

A ciklosporin növeli a hyperkalaemia kockázatát, különösen veseműködési zavarban szenvedő betegeknél. Szintén elővigyázatosság szükséges, ha a ciklosporint kálium-megtakarító gyógyszerekkel (pl. kálium-megtakarító vízhajtókkal, angiotenzin konvertáló enzim- (ACE-) gátlókkal, angiotenzin-II receptor antagonistákkal) vagy káliumot tartalmazó gyógyszerekkel adják együtt, illetve ha a beteg káliumban gazdag diétát tart. Ilyen helyzetekben a káliumszint ellenőrzése javasolt.

### Hypomagnesaemia

A ciklosporin fokozza a magnézium kiürülését. Ez tünetekkel járó hypomagnesaemiához vezethet, különösen a transzplantáció körüli időszakban. Ezért a transzplantáció körüli időszakban a szérum magnéziumszint ellenőrzése javasolt, különösen neurológiai panaszok/tünetek megléte esetén. Amennyiben szükségesnek ítélik, magnéziumpótlást kell adni.

### Hyperuricaemia

A hyperuricaemiás betegek kezelésekor elővigyázatosság szükséges.

### Élő, gyengített kórokozókat tartalmazó védőoltások

Ciklosporin-kezelés ideje alatt a védőoltások hatékonysága csökkenhet. Az élő, attenuált kórokozókat tartalmazó védőoltások alkalmazását kerülni kell (lásd 4.5 pont).

### Kölcsönhatások

Elővigyázatosság szükséges, amikor a ciklosporint olyan gyógyszerekkel adják egyidejűleg, amelyek a CYP3A4 és/vagy P-glikoprotein gátlásán vagy indukcióján keresztül lényegesen növelik vagy csökkentik a ciklosporin plazmakoncentrációkat (lásd 4.5 pont).

A renalis toxicitást monitorozni kell, amikor a ciklosporint olyan hatóanyagokkal együtt kezdik el alkalmazni, amelyek növelik a ciklosporin-szintet vagy olyan hatóanyagokkal, amelyek nephrotoxicus szinergizmust mutatnak (lásd 4.5 pont).

A ciklosporin és a takrolimusz egyidejű alkalmazását kerülni kell (lásd 4.5 pont).

A ciklosporin a CYP3A4, a multidrug efflux-transzporter P-glikoprotein, valamint a szerves anion transzporter proteinek (organic anion transporter proteins - OATP) inhibitora is, és növelheti az olyan, vele együtt adott gyógyszerek plazmaszintjét, amelyek ennek az enzimnek és/vagy transzporternek a szubsztrátjai. A ciklosporin és az ilyen gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges, vagy az egyidejű alkalmazást kerülni kell (lásd 4.5 pont). A ciklosporin növeli a HMG-CoA-reduktáz gátlók (sztatinok) expozícióját. Ha ciklosporinnal egyidejűleg alkalmazzák, a sztatinok dózisát csökkenteni kell, és bizonyos sztatinok egyidejű alkalmazása az alkalmazási előírásukban javasoltak szerint kerülendő. Azoknál a betegeknél, akiknél myopathia okozta panaszok

és tünetek jelentkeznek, illetve azoknál, akiknél fennállnak a súlyos vesekárosodásra, köztük a rhabdomyolysis következtében kialakuló veseelégtelenségre predisponáló kockázati tényezők, a sztatin-kezelést átmenetileg vagy véglegesen abba kell hagyni (lásd 4.5 pont).

A ciklosporin és a *lerkanidipin* egyidejű alkalmazását követően a lerkanidipin AUC-értéke a háromszorosára, a ciklosporin AUC-értéke pedig 21%-kal nőtt. Ezért a ciklosporin és a lerkanidipin egyidejű kombinációját kerülni kell. A ciklosporin alkalmazása 3 órával a lerkanidipin után nem járt az lerkanidipin AUC változásával, de a ciklosporin AUC 27%-kal emelkedett. Ezért ezt a kombinációt óvatosan, legalább 3 óras különbséggel kell alkalmazni.

Speciális segédanyagok: Polioxil 40 hidrogénezett ricinusolaj

A Sandimmun Neoral polioxil 40 hidrogénezett ricinusolajat tartalmaz, ami gyomortáji kellemetlen érzést és hasmenést okozhat.

Speciális segédanyagok: Etanol:

A Sandimmun Neoral kb. kb. 12 v/v % etanolt tartalmaz. A Sandimmun Neoral 500 mg-os dózisa 500 mg etanolt tartalmaz, mely csaknem 15 ml sörnek vagy 5 ml bornak felel meg. Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmatlan. Terhes vagy szoptató nők, gyermekek és magas rizikófaktóru betegek (pl.: májbetegség vagy epilepszia) esetén a készítmény szedése megfontolandó.

További óvintézkedések nem transzplantációs indikációkban

A beszűkült vesefunkciójú (kivéve a még elfogadható mértékben beszűkült veseműködésű, nephrosis szindrómás betegeket), nem beállított hypertóniában, nem kontrollált fertőzésekben vagy bármilyen rosszindulatú daganatban szenvedő betegek nem kaphatnak ciklosporint.

A kezelés elkezdése előtt az eGFR legalább két mérésével meg kell állapítani a vesefunkció megbízható kiindulási értékét. A teljes kezelés alatt gyakran értékelni kell a vesefunkciót, ami lehetővé teszi a dózis módosítását (lásd 4.2 pont).

További óvintézkedések endogén uveitisben

A Sandimmun Neoral-t óvatosan kell alkalmazni a Bechet-szindrómában szenvedő neurológiai betegeknél. Ezeknek a betegeknél a neurológiai státuszát gondosan monitorozni kell.

Csak korlátozott tapasztalat a Sandimmun Neoral endogén uveitises gyermekeknél történő alkalmazásával kapcsolatban.

További óvintézkedések nephrosis szindrómában

Azokat a betegeket, akiknek a kiindulási vesefunkciója kóros, először napi 2,5 mg/kg-mal kell kezelni, és nagyon gondosan kell őket monitorozni.

A betegek egy részénél nehézségekbe ütközhet a Sandimmun Neoral okozta veseműködési zavar kimutatása, mivel a vesefunkcióban bekövetkező változások magával a nephrosis szindrómával is összefüggésben lehetnek. Ez megmagyarázza, hogy miért észleltek ritkán a Sandimmun Neoral-lal összefüggő strukturális veseelváltozásokat, a szérum kreatininszint emelkedés nélkül. A több, mint egy évig Sandimmun Neoral-lal kezelt, szteroid dependens minimal change nephropathiában szenvedő betegeknél mérlegelni kell a vesebiopszia elvégzését.

Az immunszuppresszánsokkal (beleértve a ciklosporint is) kezelt nephrosis szindrómás betegeknél esetenként malignus daganatok (beleértve a Hodgkin lymphomát is) kialakulásáról számoltak be.

További óvintézkedések rheumatoid arthritisben

Hat hónapos kezelés után a vesefunkciót a betegség stabilitásától, az egyéb gyógyszeres kezelésektől és a kísérőbetegségektől függően 4 - 8 hetente értékelni kell. Gyakoribb ellenőrzésre van szükség, ha a Sandimmun Neoral dózisát emelik, vagy egyidejűleg nem szteroid gyulladáscsökkentővel végzett

kezelést kezdenek, vagy annak adagját emelik. A Sandimmun Neoral abbahagyása akkor is szükségessé válhat, ha a kezelés alatt kialakuló hypertonia nem rendeződik a megfelelő kezelésre.

Mint más, hosszan tartó immunszuppresszív kezelés esetén, gondolni kell a lymphoproliferatív betegségek kialakulásának fokozott kockázatára. A nephrotoxicus szinergizmus miatt fokozott elővigyázatosság szükséges, ha a Sandimmun Neoral-t metotrexáttal kombinálva alkalmazzák.

#### További óvintézkedések psoriasisban

A Sandimmun Neoral abbahagyása akkor javasolt, ha a kezelés alatt kialakuló hypertonia nem rendeződik a megfelelő kezelésre.

Idős betegeket kizárólag súlyos psoriasis esetén szabad kezelni, és a vesefunkciót különös gonddal kell ellenőrizni.

Csak korlátozott a tapasztalat a Sandimmun Neoral psoriasisos gyermekeknél történő alkalmazásával kapcsolatban.

A hagyományos immunszuppresszív kezelést kapókhoz hasonlóan, a ciklosporinnal kezelt psoriasisos betegeknél malignus betegségek (elsősorban a bőrt érintő folyamatok) kialakulásáról számoltak be. A psoriasisra nem jellemző, de malignitásra vagy precancerosus betegségekre gyanús bőrelváltozásokból a Sandimmun Neoral-kezelés elkezdése előtt biopsziát kell venni. A bőr precancerosus vagy malignus elváltozásaiban szenvedő betegeket kizárólag az ilyen léziók megfelelő kezelése után vagy akkor szabad Sandimmun Neoral-lal kezelni, ha nincs más sikeres terápiás lehetőség.

Néhány, Sandimmun Neoral-lal kezelt psoriasisos betegnél lymphoproliferatív kórképek alakultak ki. Ezek jól reagáltak a kezelés azonnali megszakítására.

A Sandimmun Neoral-t kapó betegek nem kaphatnak egyidejűleg ultraibolya B sugárzást vagy PUVA fotokemoterápiát.

#### További óvintézkedések atopiás dermatitisben

A Sandimmun Neoral abbahagyása akkor javasolt, ha a kezelés alatt kialakuló hypertonia nem rendeződik a megfelelő kezelésre.

A Sandimmun Neoral-lal az atopiás dermatitisben szenvedő gyermekekkel szerzett tapasztalat korlátozott.

Idős betegeket kizárólag súlyos atopiás dermatitis esetén szabad kezelni, és a vesefunkciót különös gonddal kell ellenőrizni.

Az atopiás dermatitis fellobbanásai gyakran benignus lymphadenopathiával járnak, ami spontán vagy a betegség tüneteinek javulásával mindig elmúlik.

A ciklosporin-kezelés alatt észlelt lymphadenopathiát rendszeresen ellenőrizni kell.

A betegség aktivitásának javulása ellenére perzisztáló lymphadenopathia esetén a lymphoma kizárása céljából elővigyázatossági intézkedésként biopsziát kell végezni.

A Sandimmun Neoral-kezelés elkezdése előtt meg kell várni az aktív herpes simplex infekciók megszűnését, de ha az a kezelés alatt jelentkezik, nem feltétlenül kell megszakítani a kezelést, kivéve, ha a fertőzés súlyos.

A bőr *Staphylococcus aureus* fertőzései nem abszolút ellenjavallatai a Sandimmun Neoral-kezelésnek, de ezeket megfelelő antibakteriális készítménnyel kezelni kell. A *per os* eritromicin, amelyről ismert, hogy a vér ciklosporin-koncentrációját emelő potenciállal

rendelkezik (lásd 4.5 pont), kerülendő. Ha más alternatíva nincs, akkor a ciklosporin vérszintet, vesefunkciót és a ciklosporin mellékhatásait gondosan monitorozni kell.

A Sandimmun Neoral-t kapó betegek nem kaphatnak egyidejűleg ultraibolya B sugárzást vagy PUVA fotokemoterápiát.

#### Alkalmazása gyermekeknél, nem transzplantációs indikációkban

A nephrosis szindróma kezelésének kivételével a Sandimmun Neoral-lal nem áll rendelkezésre kellő tapasztalat. A nephrosis szindróma kivételével nem transzplantációs indikációkban történő alkalmazása 16 éves kor alatti gyermekeknél nem javasolt.

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

#### Gyógyszerkölsönhatások

A ciklosporinnal - a beszámolók szerint - interakcióba lépő számos gyógyszer közül azok kerülnek az alábbiakban felsorolásra, melyek esetén a gyógyszerkölsönhatások kellően bizonyítottak, illetve azok klinikai jelentőséggel bírnak.

Különböző anyagokról ismert, hogy rendszerint a ciklosporin metabolizmusában szerepet játszó enzimek, elsősorban a CYP3A4, indukcióján vagy gátlásán keresztül növelik vagy csökkentik a ciklosporin plazma- vagy teljes vér szintjét.

A ciklosporin a CYP3A4, a multidrug efflux-transzporter P-glikoprotein és a szerves anion transzporter proteinek (OATP) inhibitora is, és növelheti az olyan, vele együtt adott gyógyszerek plazmaszintjét, amelyek ennek az enzimnek és/vagy transzporternek a szubsztrátjai.

A ciklosporin biohasznosulását ismerten csökkentő vagy növelő gyógyszerek: transzplantált betegeknél a ciklosporin vérszint gyakori mérése és szükség esetén a ciklosporin dózisának módosítása szükséges, különösen az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer adásának elkezdésekor, illetve abbahagyásakor. Nem transzplantált betegeknél a vérszint és a klinikai hatások közötti kapcsolat kevésbé ismert. A ciklosporin-szintet ismerten növelő gyógyszer egyidejű adásakor a vesefunkció gyakori mérése és a ciklosporinnal összefüggő mellékhatások gondos monitorozása megfelelőbb módszer lehet, mint a vérszint mérése.

#### A ciklosporin szintjét csökkentő gyógyszerek

Várhatóan minden CYP3A4 és/vagy P-glikoprotein csökkenti a ciklosporin-szintet. Példák a ciklosporin-szintet csökkentő gyógyszerekre:

*barbiturátok, karbamazepin, oxkarbazepin, fenitoin, nafcillin, intravénás szulfadimidin, probukol, orlisztát, Hypericum perforatum (orbáncfű), tiklopidin, szulfonpirazon, terbinafin, boszentán.*

A *Hypericum perforatum*-ot (orbáncfüvet) tartalmazó készítményeket a ciklosporin vérszint csökkenésének kockázata, és ezért a csökkent hatásosság miatt tilos egyidejűleg alkalmazni a Sandimmun Neoral-ral (lásd 4.3 pont).

A *rifampicin* indukálja a ciklosporin intestinális és hepaticus metabolizmusát. Az egyidejű alkalmazás alatt a ciklosporin dózisának 3-5-szörösére történő emelésére lehet szükség.

Az *oktreotid* csökkenti a ciklosporin orális felszívódását, és a ciklosporin dózisának 50%-os emelése vagy intravénás alkalmazásra történő átállítás lehet szükséges.

#### A ciklosporin szintjét növelő gyógyszerek

Minden CYP3A4 és/vagy P-glikoprotein-inhibitor emelkedett ciklosporin-szinthez vezethet. Erre példák: *nikardipin, metoklopramid, orális fogamzásgátlók, metilprednizolon (nagy adagban), allopurinol, kólsav és származékai, proteáz inhibitorok, imatinib, kolhicin, nefazodon.*

*Makrolid antibiotikumok:* az *eritromicin* 4-7-szeresére emelheti a ciklosporin-expozíciót, ami néha nephrotoxicitást eredményez. Beszámoltak arról, hogy a *klaritromicin* megduplázza a ciklosporin expozícióját. Az *azitromicin* körülbelül 20%-kal emeli a ciklosporin-szintet.

*Azol-típusú antibiotikumok:* a *ketokonazol*, *flukonazol*, *itrakonazol* és *vorikonazol* a kétszeresnél nagyobbra tudja növelni a ciklosporin-expozíciót.

A *verapamil* 2-3-szorosára emeli a ciklosporin-koncentrációt a vérben.

A *telaprevirrel* történő együttes adása a ciklosporin dózis-normalizált expozícióját (AUC) megközelítőleg 4,64-szorosára emeli.

Az *amiodaron* a szérum kreatininszint emelkedésével egyidejűleg jelentősen emeli a ciklosporin plazmakoncentrációt. Ez a kölcsönhatás az amiodaron nagyon hosszú felezési ideje miatt hosszú idővel annak abbahagyása után is kialakulhat (megközelítőleg 50 nap).

Arról számoltak be, hogy a *danazol* megközelítőleg 50%-kal emeli a ciklosporin koncentrációját a vérben.

A *diltiazem* (napi 90 mg-os dózisban) 50%-kal képes emelni a ciklosporin plazmakoncentrációját.

Az *imatinib* megközelítőleg 20%-kal tudja emelni a ciklosporin-expozíciót és a  $C_{\max}$ -ot.

#### Kölcsönhatások ételekkel

Beszámoltak arról, hogy a grépfrút és a grépfrútlé egyidejű fogyasztása növeli a ciklosporin biohasznosulását.

#### A nephrotoxicitás emelkedett kockázatával járó kombinációk

Elővigyázatosság szükséges, ha a ciklosporint olyan egyéb hatóanyagokkal alkalmazzák együtt, amelyek nephrotoxicus szinergizmust mutatnak, mint például az *aminoglikozidok* (beleértve a *gentamicint*, *tobramicint* is), az *amfotericin B*, a *ciprofloxacint*, a *vankomicint*, a *trimetoprim* (+ *szulfametoxazol*), *fibrátsav származékok* (pl. *bezafibrát*, *fenofibrát*), a nem szteroid gyulladásgátlók (beleértve a *diklofenákot*, *naproxent*, *szulindakot* is), a *mefalán*, a *hisztamin H<sub>2</sub>-receptor antagonisták* (pl. a *cimetidin*, *ranitidin*), a *metotrexát* (lásd 4.4 pont).

Olyan gyógyszer egyidejű alkalmazása alatt, amely nephrotoxicus szinergizmust mutathat, a vesefunkciót szorosan ellenőrizni kell. Ha a vesefunkció jelentős romlása következik be, az együtt adott gyógyszer adagját csökkenteni kell, vagy más kezelés alkalmazása mérlegelendő.

A nephrotoxicitás kockázata és a CYP3A4-en és/vagy a P-gp-n keresztül érvényesülő farmakokinetikai kölcsönhatás miatt a ciklosporin és a takrolimus egyidejű alkalmazását kerülni kell (lásd 4.4 pont).

#### A ciklosporin más gyógyszerekre gyakorolt hatásai

A ciklosporin a CYP3A4, a multidrug efflux-transzporter P-glikoprotein (P-gp), valamint a szerves anion transzporter proteinek (OATP) inhibitora. A CYP3A4-, P-gp és OATP-szubsztrát gyógyszerek egyidejű alkalmazása a ciklosporinnal növelheti azoknak az együtt adott gyógyszereknek a plazmaszintjét, amelyek ennek az enzimnek és/vagy transzporternek a szubsztrátjai.

Néhány példa az alábbiakban kerül felsorolásra:

A ciklosporin csökkentheti a *digoxin*, *kolhicin*, *HMG-CoA-reduktáz gátlók* (*sztatínok*) és az etopozid clearance-ét. Ezen gyógyszerek bármelyike és a ciklosporin egyidejű alkalmazása esetén a gyógyszerek toxikus hatásainak korai észlelése érdekében szoros klinikai megfigyelés szükséges, amit az adagjuk csökkentése vagy a kezelés abbahagyása követ. Amennyiben ciklosporinnal egyidejűleg alkalmazzák, akkor a sztatínoknak az adagját az alkalmazási előírásuk ajánlásainak megfelelően csökkenteni, és bizonyos sztatínok egyidejű alkalmazását kerülni kell. A ciklosporinnal gyakran együtt

alkalmazott sztatinok expozíció-változásait az 1. táblázat foglalja össze. Azoknál a betegeknél, akiknél a myopathia okozta panaszok és tünetek jelentkeznek, illetve azoknál, akiknél fennállnak a súlyos vesekárosodásra, köztük a rhabdomyolysis következtében kialakuló veseelégtelenségre predisponáló kockázati tényezők, a sztatin-kezelést átmenetileg vagy véglegesen abba kell hagyni.

1. táblázat A ciklosporinnal gyakran együtt alkalmazott sztatinok expozíció-változásainak összefoglalása

Sztatin	Rendelkezésre álló dózisok	Hányszoros a ciklosporin melletti expozíció-változás
Atorvasztatin	10-80 mg	8-10
Szimvasztatin	10-80 mg	6-8
Fluvasztatin	20-80 mg	2-4
Lovasztatin	20-40 mg	5-8
Pravasztatin	20-80 mg	5-10
Rozuvasztatin	5-40 mg	5-10
Pitavasztatin	1-4 mg	4-6

A ciklosporin és a lerkanidipin egyidejű alkalmazásakor elővigyázatosság javasolt (lásd 4.4 pont).

A ciklosporin és a P-gp-szubsztrát *aliszkiren* egyidejű alkalmazását követően az aliszkiren  $C_{max}$ -a megközelítőleg a 2,5-szeresére és az AUC-je körülbelül az 5-szörösére nőtt. Ugyanakkor a ciklosporin farmakokinetikai profilja nem változott jelentősen. A ciklosporin és az aliszkiren egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.3 pont).

A dabigatrán etexiláttal történő egyidejű alkalmazása nem javasolt a ciklosporin P-gp-gátló aktivitása miatt (lásd 4.3 pont).

A *nifedipin* ciklosporinnal történő együttes alkalmazása az önmagában adott ciklosporin mellett észlelhető képest a gingiva hyperplasia nagyobb gyakoriságát eredményezheti.

Azt tapasztalták, hogy a ciklosporin és a *diklofenák* egyidejű alkalmazása a diklofenák biohasznosulásának szignifikáns növekedését eredményezi, a vesefunkció esetlegesen bekövetkező reverzibilis csökkenésével. A diklofenák biohasznosulásának fokozódását leginkább a kifejezett first-pass effektusának csökkentése okozhatja. Amennyiben a ciklosporint alacsony first-pass effektusú *nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel* (pl. acetilszalicilsavval) adják együtt, nem várható a biohasznosulásuk növekedése.

*Everolimuszt* vagy *szirolimuszt* és teljes dózisú mikroemulziós ciklosporint egyidejűleg alkalmazó vizsgálatokban a szérum kreatininszint emelkedését figyelték meg. Ez a hatás a ciklosporin adagjának csökkentésekor gyakran reverzibilis. Az everolimusz és a szirolimusz csak kismértékben befolyásolta a ciklosporin farmakokintéikáját. Ciklosporin egyidejű alkalmazása jelentősen növeli az everolimusz és a szirolimusz vérszintjét.

*Kálium megtakarító gyógyszerekkel* (pl. *kálium-megtakarító vízhajtókkal*, *ACE-gátlókkal*, *angiotenzin-II receptor antagonistákkal*) vagy *káliumot tartalmazó gyógyszerekkel* történő egyidejű alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges, mivel ezek a szérum káliumszint jelentős emelkedéséhez vezethetnek (lásd 4.4 pont).

A ciklosporin növelheti a *repaglinid* plazmakoncentrációját, és ezáltal fokozza a hypoglykaemia kockázatát.

A *boszentán* és a ciklosporin egyidejű alkalmazása egészséges önkénteseknél többszörösére emelte a boszentán-expozíciót, és 35%-kal csökkentette a ciklosporin expozíciót. A ciklosporin és a boszentán



egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd fent, a „A ciklosporin szintjét csökkentő gyógyszerek” alpontot és a 4.3 pontot).

A többszöri *ambriszentán* és ciklosporin dózisok egészséges önkénteseknek történő együttes adása az ambriszentán-expozíció megközelítőleg 2-szeres növekedését eredményezte, míg a ciklosporin-expozíció kis mértékben (körülbelül 10%-kal) emelkedett.

Daganatos betegeknél az intravénás antraciklin antibiotikumok és a ciklosporin nagyon nagy dózisainak együttes adásakor az *antraciklin antibiotikumok* (pl. *doxorubicin*, *mitoxantron*, *daunorubicin*) expozíciójának jelentős emelkedését észlelték.

Lehet, hogy a ciklosporin-kezelés ideje alatt a védőoltás kevésbé hatásos, és az élő, gyengített kórokozót tartalmazó védőoltások alkalmazása kerülendő.

#### Gyermekek

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Terhesség

Állatkísérletek során patkányoknál és nyulaknál reprodukív toxicitást igazoltak.

A terhes nők esetén Sandimmun Neoral-lal szerzett tapasztalat korlátozott. A transzplantáció után immunszuppresszív kezelést, köztük ciklosporint és ciklosporint tartalmazó rezsimeket kapó terhes nőknél fennáll a koraszülés (< 37. hét) kockázata.

A gyermekek legfeljebb kb. 7 éves koráig, és korlátozott számban állnak rendelkezésre a méhen belüli ciklosporin-expozíciónak kitett gyermekekre vonatkozó megfigyelések. Ezeknek a gyermekeknek a vesefunkciója és a vérnyomása normális volt. Mivel azonban a terhes nőknél történő alkalmazásra vonatkozóan nincsenek megfelelő, jól kontrollált vizsgálatokat, ezért a Sandimmun Neoral terhesség ideje alatt kizárólag abban az esetben alkalmazható, ha a várható anyai előnyök felülműlják az esetleges magzati károsodás kockázatát. Terhes nőknél a Sandimmun Neoral gyógyszerforma etanol tartalmát is figyelembe kell venni (lásd 4.4 pont).

#### Szoptatás

A ciklosporin bejut az anyatejbe. Szoptató nőknél a Sandimmun Neoral gyógyszerforma etanol tartalmát is figyelembe kell venni (lásd 4.4 pont). A Sandimmun Neoral-kezelést kapó anyák nem szoptathatnak, mivel fennáll a lehetősége, hogy a Sandimmun Neoral súlyos, gyógyszer okozta mellékhatásokat idéz elő a szoptatott újszülöttnél/csecsemőknél. Figyelembe véve a gyógyszer alkalmazásának fontosságát az anyára nézve, el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik-e fel, vagy a gyógyszer alkalmazásától tartózkodnak-e.

#### Termékenység

A Sandimmun Neoral humán fertilitásra gyakorolt hatására vonatkozóan korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre (lásd 5.3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Sandimmun Neoral-nak a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt hatásaira vonatkozóan nincs adat.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

### A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatokban megfigyelt és a ciklosporin alkalmazásával összefüggő, legfontosabb mellékhatások közé tartozik a veseműködési zavar, tremor, hirsutismus, hypertonia, hasmenés, étvágytalanság, hányinger és hányás.

A ciklosporin terápiával kapcsolatos mellékhatások nagy része dózisfüggő és a dózis csökkentésére reagál. A különféle indikációkban a mellékhatások teljes spektruma lényegében azonos, ugyanakkor az incidenciájukban és a súlyosságukban vannak különbségek. A transzplantáció után szükséges nagyobb kezdő adagok és hosszabb fenntartó kezelés következtében a mellékhatások a transzplantált betegeknél gyakoribbak és általában súlyosabbak, mint az egyéb indikációk miatt kezelt betegeknél.

Az intravénás alkalmazást követően anaphylactoid reakciókat észleltek (lásd 4.4 pont).

### Fertőző betegségek és parazita-fertőzések

Az immunosuppresszív kezelést, köztük ciklosporint és ciklosporint tartalmazó rezsimeket kapó betegeknél nagyobb a fertőzések (vírusos, bakteriális, gombás, parazita) kockázata (lásd 4.4 pont). Generalizált és lokalizált fertőzések egyaránt kialakulhatnak. A már korábban fennálló fertőzés súlyosbodhat is, és a Polyoma vírus infekciók reaktiválódása Polyoma vírussal összefüggő nephropathiához (PVAN) vagy JC-vírussal összefüggő progresszív multifokális leukoencephalopathiához (PML) vezethet. Súlyos és/vagy fatális kimenetelről is beszámoltak.

### Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)

Az immunosuppresszív kezelést, köztük ciklosporint és ciklosporint tartalmazó rezsimeket kapó betegeknél nagyobb a lymphomák vagy a lymphoproliferatív kórképek és az egyéb, elsősorban a bőrt érintő rosszindulatú betegségek kialakulásának a kockázata. A rosszindulatú betegségek gyakorisága a kezelés intenzitásával és időtartamával párhuzamosan növekszik (lásd 4.4 pont). Egyes rosszindulatú betegségek végzetesek is lehetnek.

### A klinikai vizsgálatokból származó, gyógyszer okozta mellékhatások táblázatos összefoglalása

A klinikai vizsgálatokban észlelt gyógyszer okozta mellékhatások (1. táblázat) MedDRA szervrendszeri kategóriánként vannak felsorolva. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a gyógyszer okozta mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb reakció az első. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a gyógyszer okozta mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. Emellett minden egyes, gyógyszer okozta mellékhatás esetén a megfelelő gyakorisági kategória az alábbi megegyezés szerint (CIOMS III) kerül megadásra: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

#### **1. táblázat: A klinikai vizsgálatok során előfordult gyógyszer okozta mellékhatások**

##### **Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek**

Gyakori	Leukopenia
Nem gyakori	Thrombocytopenia, anaemia
Ritka	Haemolyticus uraemiás szindróma, microangiopathiás haemolyticus anaemia
Nem ismert*	Thromboticus microangiopathia, thromboticus thrombocytopeniás purpura

##### **Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek**

Nagyon gyakori	Hyperlipidaemia
Gyakori	Hyperglykaemia, anorexia, hyperuricaemia, hyperkalaemia, hypomagnesaemia

##### **Idegrendszeri betegségek és tünetek**

Nagyon gyakori	Tremor, fejfájás
Gyakori	Convulsiók, paraesthesia
Nem gyakori	Encephalopathia, beleértve a posterior reversibilis encephalopathia

	szindrómát (PRES) is, olyan panaszok és tünetek, mint a convulsiók, zavartság, dezorientáció, csökkent reakciókészség, izgatottság, insomnia, látászavarok, kortikális vakság, coma, paresis, cerebellaris ataxia
Ritka	Motoros polyneuropathia
Nagyon ritka	Látóideg-fő oedema, beleértve a lehetséges látáskárosodással járó papillooedemát, ami a benignus intracranialis hipertensio következménye
Nem ismert*	Migraine

### **Érbetegségek és tünetek**

Nagyon gyakori	Hypertonia
Gyakori	Kipirulás

### **Emésztőrendszeri betegségek és tünetek**

Gyakori	Hányinger, hányás, hasi diszkomfort/fájdalom, hasmenés, gingiva hyperplasia, pepticus fekély
Ritka	Pancreatitis

### **Máj- és epebetegségek, illetve tünetek**

Gyakori	Kóros májfunkció (lásd 4.4 pont)
Nem ismert*	Hepatotoxicitás és májkárosodás, beleértve a cholestasist, icterust, hepatitiszt és májelégtelenséget is, néha végzetes kimenetellel

### **A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei**

Nagyon gyakori	Hirsutismus
Gyakori	Acne, hypertrichosis
Nem gyakori	Allergiás kiütések

### **A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei**

Gyakori	Myalgia, izomgörcsök
Ritka	Izomgyengeség, myopathia,

### **Vese- és húgyúti betegségek és tünetek**

Nagyon gyakori	Veseműködési zavar (lásd 4.4 pont)
----------------	------------------------------------

### **A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek**

Ritka	Menstruációs zavarok, gynaecomastia
-------	-------------------------------------

### **Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók**

Gyakori	Láz, fáradtság
Nem gyakori	Oedema, testtömeg-növekedés

\* A forgalomba hozatalt követően jelentett, olyan nemkívánatos események, ahol a gyógyszer okozta mellékhatás gyakorisága egy tényleges nevező hiánya miatt nem ismert.

### Egyéb, a forgalomba hozatalt követően jelentett, gyógyszer okozta mellékhatások

A ciklosporinnal kezelt betegek esetében a rákérdezéssel nyert és spontán jelentésekben hepatotoxicitásról és májkárosodásról, köztük cholestasistról, sárgaságról, hepatitisről és májelégtelenségről számoltak be. A legtöbb jelentés olyan betegekkel volt kapcsolatos, akiknél komoly kísérőbetegségek, alapterbetegségek és egyéb zavaró tényezők, köztük fertőzőes eredetű szövődmények és hepatotoxicus potenciállal rendelkező gyógyszerek együttes alkalmazása, álltak fenn. Néhány esetben, elsősorban transzplantált betegeknél, végzetes kimenetelről számoltak be (lásd 4.4 pont).

### Akut és krónikus nephrotoxicitás

A kalcineurin inhibitor (CNI) kezelést, köztük ciklosporint és ciklosporint tartalmazó rezsimeket kapó betegeknél magasabb az akut vagy krónikus nephrotoxicitás kockázata. Vannak klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatalt követően a Sandimmun Neoral alkalmazásával összefüggő beszámolóik. Akut nephrotoxicitási esetekkel az ion homeosztázis zavarait, például hyperkalaemiát, hypomagnesaemiát, valamint hyperuricaemiát jelentettek. A jelentett krónikus morfológiai

elváltozások közé tartozott az arteriolák hyalinosisa, a tubularis atrophia és az interstitialis fibrosis (lásd 4.4 pont).

#### Gyermekek

A ciklosporin standard adagolását alkalmazó klinikai vizsgálatokba bevont, 1 évnél idősebb gyermekeknél a felnőttekéhez hasonló biztonságossági profilt észleltek.

### **4.9 Túlادagolás**

A *per os* ciklosporin LD<sub>50</sub>-értéke egereknél 2329 mg/kg, patkányoknál 1480 mg/kg és nyulaknál >1000 mg/kg. Az intravénás ciklosporin LD<sub>50</sub>-értéke egereknél 148 mg/kg, patkányoknál 104 mg/kg és nyulaknál 46 mg/kg.

#### Tünetek

A ciklosporin akut túlادagolásával szerzett tapasztalat korlátozott. A ciklosporin maximum 10 g-os (kb. 150 mg/kg) *per os* dózisa olyan, viszonylag enyhe klinikai következményekkel járt, mint hányás, álmosság, fejfájás, tachycardia, valamint néhány beteg esetében a veseműködés közepesen súlyos, reverzibilis károsodása. Ugyanakkor, a ciklosporin véletlen parenterális túlادagolását követően koraszülött újszülötteknél súlyos mérgezési tünetekről számoltak be.

#### Kezelés

Minden túlادagolás esetén általános szupportív terápiát és tüneti kezelést kell alkalmazni. A hánytatás és a gyomormosás a szájon át történő bevitelt követő első néhány órán belül hasznos lehet. A ciklosporin nem dializálható jelentős mértékben, és aktív szénes hemoperfúzióval sem távolítható el megfelelően.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, calcineurin-gátlók, ATC kód: L04AD01

A ciklosporin (ciklosporin A-ként is ismert) egy 11 aminosavból álló ciklikus polipeptid. Hatékony immunszuppresszív szer, ami állatoknál meghosszabbítja az allogén bőr-, szív-, vese-, pancreas-, csontvelő-, vékonybél- vagy tüdő-transzplantátumok túlélését. Vizsgálatok arra utalnak, hogy a ciklosporin az allograft immunitásban, a késői típusú cutan túlérzékenységi reakcióban, az experimentális allergiás encephalomyelitisben, a Freund-féle adjuváns arthritisben, a graft versus host betegségben (GVHD) gátolja a sejtközvetített reakciók kialakulását, és gátolja még a T-sejt-dependens antitest-termelést. Sejt szinten gátolja a lymphokinek, köztük az interleukin-2 (T-sejt növekedési faktor, TCGF) termelését és felszabadulását. Úgy tűnik, a ciklosporin gátolja a sejtciklus G<sub>0</sub> vagy G<sub>1</sub> fázisában nyugvó lymphocytákat, és gátolja az aktivált T-sejtek antigén-indukálta lymphokin kibocsátását.

Minden rendelkezésre álló bizonyíték arra utal, hogy a ciklosporin specifikusan és reverzibilis módon hat a lymphocytákra. A citosztatikumokkal ellentétben nem szupprimálja a vérképzést, és nem hat a fagocitasejtek működésére.

Emberben sikeres szolid szerv- és csontvelő-transzplantációt hajtottak végre, a rejekció és GVHD megelőzésére és kezelésére ciklosporint alkalmazva. A ciklosporint hepatitis C vírus (HCV) -pozitív és HCV-negatív májtranszplantált recipienseknél egyaránt sikeresen alkalmazták. A ciklosporin-kezelés jótékony hatásait számos egyéb, ismertén vagy feltételezhetően autoimmun eredetű betegségben is kimutatták.

#### Gyermekek

Kimutatták, hogy a ciklosporin hatásos a szteroid-dependens nephrosis szindrómában.

### **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felszívódás

A Sandimmun Neoral szájon át történő alkalmazását követően a ciklosporin csúcskoncentrációja a vérben 1-2 órán belül kialakul. A ciklosporin abszolút biohasznosulása a Sandimmun Neoral alkalmazása után 20 - 50%. Amikor a Sandimmun Neoral-t nagy zsírtartalmú étellel együtt adták, az AUC körülbelül 13%-os és a  $C_{max}$  körülbelül 33%-os csökkenését figyelték meg. Az alkalmazott adag és a ciklosporin-expozíció (AUC) közötti összefüggés a terápiás dózistartományon belül lineáris. Az AUC és a  $C_{max}$  egyének közötti és egyénen belüli variabilitása megközelítőleg 10-20%. A Sandimmun Neoral oldat és lágy zselatin kapszula egymással bioekvivalens.

A Sandimmun Neoral adása 59%-kal magasabb  $C_{max}$ -ot és megközelítőleg 29%-kal magasabb biohasznosulást eredményezett, mint a Sandimmun-é. A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy a Sandimmun lágy zselatin kapszuláról Sandimmun Neoral lágy zselatin kapszulára 1:1 arányban történő átállítás esetén a teljes vérben mért völgykoncentrációk hasonlóak, és a kívánt terápiás tartományban maradnak. A Sandimmun Neoral adása javítja a ciklosporin-expozíció ( $AUC_B$ ) dózis linearitását. Ez egy egyenletesebb abszorpciós profilt biztosít, és kevésbé befolyásolja az egyidejű táplálékbevitel vagy a diurnális ritmus, mint a Sandimmun esetén.

### Eloszlás

A ciklosporin túlnyomórészt a vérvolumenen kívül oszlik el, átlagosan 3,5 l/kg-os látszólagos eloszlási térfogattal. A vérben 33 - 47%-a van plazmában, 4- 9%-a a lymphocytákban, 5- 12%-a a granulocytákban és 41 - 58%-a az erythrocytákban. A plazmában megközelítőleg 90%-a fehérjékhez, jórészt a lipoproteinekhez kötődik.

### Biotranszformáció

A ciklosporin nagymértékben metabolizálódik, megközelítőleg 15 metabolittá. A metabolizmus elsősorban a májban történik, a citokróm P450 3A4-en (CYP3A4) keresztül, és a metabolizmus fő útvonalai a molekula különböző pozícióin történő mono- és dihidroxiláció és N-demetiláció. Az ezidáig azonosított összes metabolit az anyavegyület intakt peptid-strukturáját tartalmazza. Ezek némelyike gyenge immunszuppresszív aktivitással bír (ami a változatlan gyógyszerének legfeljebb az egytizede).

### Elimináció

Az elimináció elsődlegesen az epével történik, a *per os* adagnak csak 6%-a ürül a vizeletben, és csak 0,1%-a választódik ki a vizeletben változatlan anyavegyület formájában.

Az alkalmazott vizsgálati módszertől és a célpopulációtól függően a ciklosporin terminális felezési idejére vonatkozó adatok széles határok között mozognak. A terminális felezési idő az egészséges önkéntesek esetén mért 6,3 óra és a súlyos májbetegség esetén mért 20,4 óra között változott (lásd 4.2 és 4.4 pont). Vesetranszplantált betegeknél az eliminációs felezési idő megközelítőleg 11 óra volt, 4 és 25 óra közé eső szélső értékekkel.

### Speciális populációk

#### *Beszűkült veseműködésű betegek*

Egy terminális állapotú veseelégtelenségben szenvedő betegekként végzett vizsgálatban a szisztémás clearance megközelítőleg kétharmada volt a normálisan működő veséssel élő betegeknél észlelt átlagos clearance-nek. Az alkalmazott dózis kevesebb mint 1%-a távolítható el dialízissel.

#### *Beszűkült májműködésű betegek*

A beszűkült májműködésű betegeknél a ciklosporin-expozíció megközelítőleg 2-3-szoros növekedése figyelhető meg. Egy biopsziával bizonyított cirrhosisos, súlyos májbetegségben szenvedő betegekként végzett vizsgálatban a terminális felezési idő 20,4 óra volt (a szélső értékek 10,8 - 48,0 óra közé estek), szemben az egészséges alanyoknál mért 7,4 - 11,0 órával.

## Gyermekek

A Sandimmun Neoral-t vagy Sandimmun-t kapó gyermekgyógyászati betegektől származó farmakokinetikai adatok nagyon korlátozottak. Tizenöt, 3-16 éves, vesetranszplantált betegnél a ciklosporin teljes vér-clearance a Sandimmun intravénás adása után  $10,6 \pm 3,7$  ml/perc/kg (assay: Cyclo-trac specific RIA). Egy hét, 2-16 éves, vesetranszplantált beteggel végzett vizsgálatban a ciklosporin-clearance a  $9,8-15,5$  ml/perc/kg-os tartományba esett. Kilenc, 0,6-5,6 éves, májtranszplantált betegnél a clearance  $9,3 \pm 5,4$  ml/perc/kg volt (assay: HPLC). A felnőtt transzplantált populációkkal összehasonlítva, gyermekeknél a Sandimmun Neoral és a Sandimmun biohasznosulása között észlelt különbségek a felnőtteknél megfigyelthez hasonlóak.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A standard tesztrendszerekben a ciklosporin a szájon át történő alkalmazás mellett nem mutatott mutagén vagy teratogén hatásokat (patkányoknál legfeljebb napi 17 mg/kg-os és nyulaknál legfeljebb napi 30 mg/kg-os, *per os* adagolás esetén). Toxikus adagokban (patkányoknál napi 30 mg/kg, nyulaknál napi 100 mg/kg, *per os*) a ciklosporin embryo- és foetotoxicus volt, amit a fokozott prenatális és posztnatális mortalitás, valamint a csökkent foetalis testtömeg és az azzal összefüggő skeletális retardációk jeleztek.

Két publikált kutatásban a méhen belüli ciklosporin expozíciónak kitett nyulaknál (10 mg/kg/nap subcutan) a nephronok számának csökkenését, renalis hypertrophiát, szisztémás hypertoniát és progresszív veseelégtelenséget mutattak ki, 35 hetes életkorig. Az intravénásan napi 12 mg/kg-os adagban ciklosporint kapott (az ajánlott intravénás humán adag kétszerese) vemhes patkányok magzatainál megnőtt a kamrai septum defectus előfordulási gyakorisága. Ezeket az eredményeket más állatfajoknál nem mutatták ki, és ezek humán relevanciája nem ismert. A hím és nőstény patkányokkal végzett vizsgálatok nem igazolták a fertilitás károsodását.

A ciklosporin genotoxicitását számos *in vitro* és *in vivo* vizsgálatral értékelték, és klinikailag releváns mutagén potenciálra nem volt bizonyíték.

A karcinogenitási vizsgálatokat hím és nőstény patkányokon és egereken végezték. Az egereken végzett 78 hetes vizsgálatban a napi 1, 4 és 16 mg/kg-os adagok mellett a lymphocytás lymphomákkal kapcsolatban statisztikailag szignifikáns trendre utaló bizonyítékot találtak a nőstényeknél, és közepes dózis mellett a hímeknél a hepatocellularis carcinomák előfordulási gyakorisága jelentősen meghaladta a kontroll értéket. A patkányokkal napi 0,5, 2 és 8 mg/kg-os adagokkal végzett 24 hónapos vizsgálatban az alacsony dózisszint mellett a pancreas szigetsejt-adenomák jelentősen meghaladták a kontrolloknál észlelt arányt. A hepatocellularis carcinomák és a pancreas szigetsejt-adenomák nem függtek össze a dózissal.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Kapszula tartalom

$\alpha$ -tokoferol  
vízmentes etanol  
propilénlikol  
kukoricaolaj mono-, di- és trigliceridek  
makrogol-glicerín-éter-hidroxisztearát/polioxil 40 hidrogénezett ricinusolaj

#### Kapszulahéj

titán-dioxid (E 171)  
glicerín 85%  
propilénlikol  
zselatin

Jelölő festék

kárminsav (E 120)

Kapszula tartalom

$\alpha$ - tokoferol

vízmentes etanol

propilénlikol

kukoricaolaj mono-, di- és trigliceridek

makrogol-glicerín-éter-hidroxisztearát/polioxil 40 hidrogénezett ricinusolaj

Kapszulahéj

fekete vas-oxid (E172)

titán-dioxid (E171)

glicerín 85%

propilénlikol

zselatin

Jelölő festék

kárminsav (E120)

Kapszula tartalom

$\alpha$ - tokoferol

vízmentes etanol

propilénlikol

kukoricaolaj mono-, di- és trigliceridek

makrogol-glicerín-éter-hidroxisztearát/polioxil 40 hidrogénezett ricinusolaj

Kapszulahéj

titán-dioxid (E171)

glicerín 85%

propilénlikol

zselatin

Jelölő festék

kárminsav (E120)

Kapszula tartalom

$\alpha$ - tokoferol

vízmentes etanol

propilénlikol

kukoricaolaj mono-, di- és trigliceridek

makrogol-glicerín-éter-hidroxisztearát/polioxil 40 hidrogénezett ricinusolaj

Kapszulahéj

fekete vas-oxid (E172)

titán-dioxid (E 171)

glicerín 85%

propilénlikol

zselatin

Jelölő festék

kárminsav (E 120)

## 6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

## 6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

#### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A hőmérséklet legfeljebb 30°C-ra történő emelkedése, maximum 3 hónapig nem befolyásolja a készítmény minőségét. A Sandimmun Neoral kapszulákat a buboréksomagolásban kell tárolni a felhasználásukig. A buboréksomagolás felnyitásakor jellegzetes szag érezhető. Ez megszokott jelenség, és nem jelenti a gyógyszer károsodását!

#### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Buboréksomagolás két oldalon, az alsó és a felső oldalon alumíniumfóliával.

[A tagállam tölti ki]

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Nincsenek különleges előírások.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

{Neve és címe}

{Tel}

{Fax}

{E-mail}

### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

[A tagállam tölti ki]

### **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

[A tagállam tölti ki]

### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

[A tagállam tölti ki]

A gyógyszerről részletes információ a(z) {tagállam megnevezése/ ügynökség neve} internetes honlapján található.



## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Sandimmun Neoral és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 100 mg/ml belsőleges oldat  
[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1 milliliter belsőleges oldat 100 mg ciklosporint tartalmaz.

Ismert hatású segédanyagok:

Etanol: 94,70 mg/ml. A Sandimmun Neoral belsőleges oldat 12% v/v etanolt tartalmaz (9,5% m/v).

Propilénglikol: 94,70 mg/ml.

Makrogol-glicerín-éter-hidroxisztearát: 383,70 mg/ml.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges oldat

Tiszta, halványsárga vagy barnássárga oldat.

A Sandimmun Neoral formula egy mikroemulziós prekoncentrátum.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

#### Transzplantációs indikációk

##### *Szolid szerv transzplantációja*

A szolid szerv transzplantációt követő graft-kilökődés megelőzése.

A transzplantációs cellularis rejekció kezelése a korábban más immunszuppresszív szereket kapó betegeknél.

##### *Csontvelő-transzplantáció*

Az allogén csontvelő- és őssejt-transzplantációt követő rejekció megelőzése.

A graft versus host betegség (GVHD) megelőzése vagy kezelése.

#### Nem transzplantációs indikációk

##### *Endogén uveitis*

A látást veszélyeztető, nem infekciós eredetű, intermedier vagy posterior uveitis olyan betegeknél, akiknél a konvencionális kezelés nem volt eredményes vagy elfogadhatatlan mellékhatásokat okozott.

A retinát érintő, ismétlődő gyulladással járó Behcet uveitis kezelése a neurológiai manifesztációk nélküli betegeknél.

##### *Nephrosis szindróma*

Szteroid dependens vagy szteroid rezisztens nephrosis szindróma, melyet primer glomeruláris betegség okoz (pl. minimal change nephropathia, fokális és szegmentális glomerulosclerosis vagy membranosus glomerulonephritis).

A Sandimmun Neoral alkalmazható a remissziók indukciójára vagy fenntartására. A szteroid indukálta remisszió fenntartására, a szteroidok elvonásának lehetővé tételére is használható.

#### *Rheumatoid arthritis*

Súlyos, aktív rheumatoid arthritis kezelése.

#### *Psoriasis*

Súlyos psoriasis kezelése olyan betegeknél, akiknél a szokásos kezelés nem alkalmazható, vagy az hatástalan.

#### *Atopiás dermatitis*

A Sandimmun Neoral a súlyos atopiás dermatitisben szenvedő betegek esetén javallott, amikor szisztémás kezelés szükséges.

## **4.2 Adagolás és alkalmazás**

### Adagolás

A *per os* alkalmazás esetén megadott dózistartományok csak útmutatásként szolgálnak.

A Sandimmun Neoral napi adagját két részre elosztva, a nap folyamán egyenlő mértékben felosztva kell beadni. Javasolt, hogy a Sandimmun Neoral-t mindig a nap azonos időpontjában, és az étkezésekhez viszonyítva is azonos módon adják.

A Sandimmun Neoral-t csak az immunszuppresszív terápiában és/vagy a szervtranszplantációban jártas vagy vele szoros együttműködésben álló orvos rendelheti.

### Transzplantáció

#### *Szolid szerv transzplantációja*

A Sandimmun Neoral-kezelést 12 órával a műtét előtt, két részre elosztott, 10 - 15 mg/kg-os dózisban kell elkezdeni. A műtét után ezt a napi dózist kell 1 - 2 hétig tovább adni, majd a helyi immunszuppressziós protokolloknak megfelelően, a vérszint függvényében, a két részre elosztva adott 2 - 6 mg/kg-os, javasolt fenntartó adag eléréséig fokozatosan csökkenteni kell.

Amennyiben a Sandimmun Neoral-t egyéb immunszuppresszív szerekkel együtt (pl. kortikoszteroidokkal vagy hármas vagy négyes kombináció részeként) adják, kisebb dózisok (pl. kezdeti kezelésként 3-6 mg/kg, két adagra osztva) adhatók.

#### *Csontvelő-transzplantáció*

A kezdő adagot a transzplantációt megelőző napon kell adni. A legtöbb esetben erre a célra a Sandimmun koncentrátum oldatos infúzióhoz preferált. A javasolt intravénás adag napi 3 - 5 mg/kg. Közvetlenül a transzplantációt követő időszakban az infúziót legfeljebb még két hétig ezen a dózisszinten kell folytatni, mielőtt a 2 részre osztott, napi kb. 12,5 mg/kg Sandimmun Neoral *per os* fenntartó adagolásra át lehet térni.

A fenntartó kezelést legalább 3 hónapig (lehetőség szerint 6 hónapig) kell folytatni, mielőtt a dózist a transzplantáció után 1 évvel fokozatosan nullára csökkentik.

Amennyiben a Sandimmun Neoral-t a kezelés megkezdésére használják, a javasolt napi dózis 12,5 - 15 mg/kg, 2 adagra elosztva, a transzplantáció előtti napon kezdve.

A felszívódást csökkentő gastrointestinalis zavarok esetén nagyobb Sandimmun Neoral adagokra, vagy intravénás terápia alkalmazására lehet szükség.

A betegek egy részénél a ciklosporin-kezelés abbahagyása után GVHD jelentkezik, de a kezelés újrakezdésére általában kedvezően reagál. Ilyen esetekben a 10 - 12,5 mg/kg-os kezdeti *per os* telítő dózist kell adni, amit a korábban elegendőnek talált napi fenntartó adag szájon át történő alkalmazásának kell követnie. Az enyhe, krónikus GVHD kezelésére a Sandimmun Neoral kis dózisait kell alkalmazni.

#### Nem transzplantációs indikációk

A Sandimmun Neoral-nak a megállapított, nem transzplantációs indikációk bármelyikében történő alkalmazásakor az alábbi, általános szabályokat kell betartani:

A kezelés elkezdése előtt legalább két méréssel meg kell állapítani a vesefunkció megbízható kiindulási értékét. Felnőtteknél a vesefunkció becslésére az MDRD képlettel számított glomerulus filtrációs ráta (eGFR) használható, és a gyermekgyógyászati betegeknél az eGFR kiszámítására a megfelelő képletet kell alkalmazni. Mivel a Sandimmun Neoral ronthatja a vesefunkciót, ezért a veseműködés gyakori vizsgálata szükséges. Amennyiben az eGFR egynél több mérés alkalmával több mint 25%-kal a kiindulási érték alá csökken, a Sandimmun Neoral dózisát 25 - 50%-kal csökkenteni kell. Ha a kiindulási értékhez viszonyított eGFR-csökkenés nagyobb, mint 35%, akkor a Sandimmun Neoral dózisának további csökkentése mérlegelendő. Ezek az ajánlások akkor is érvényesek, ha a beteg értékei még a laboratóriumi normálértékeken belül maradnak. Ha a dóziscsökkentés egy hónapon belül nem javítja az eGFR-t a Sandimmun Neoral-kezelést abba kell hagyni (lásd 4.4 pont).

A vérnyomás rendszeres monitorozása szükséges.

A kezelés elkezdése előtt a bilirubinszint és a májfunkciós paraméterek meghatározása szükséges, és a kezelés alatt szoros monitorozás javasolt. A szérum lipid-, kálium-, magnézium- és húgysavszint meghatározása is ajánlatos a kezelés előtt és rendszeres időközönként a kezelés alatt.

A ciklosporin vérszintek monitorozása alkalmanként releváns lehet a nem transzplantációs indikációkban, például, amikor a Sandimmun Neoral-t olyan hatóanyagokkal adják egyidejűleg, amelyek befolyásolhatják a ciklosporin farmakokinetikáját, vagy szokatlan klinikai válaszreakció esetén (például a hatásosság hiánya vagy fokozott gyógyszer-intolerancia, mint például a veseműködési zavar).

Az alkalmazás normál módja a szájon át történő adás. Oldatos infúzióhoz való koncentrátum alkalmazásakor alaposan mérlegelni kell a *per os* dózishoz megfelelő, adekvát intravénás dózis adását. A ciklosporin alkalmazásában jártas orvossal történő konzultáció javasolt.

A látást veszélyeztető endogén uveitis és a nephrosis szindrómában szenvedő betegek kivételével a teljes napi dózis soha nem haladhatja meg az 5 mg/kg-ot.

A fenntartó kezeléshez a legalacsonyabb hatásos és jól tolerált adagolást egyénre szabottan kell meghatározni.

Azoknál a betegeknél, akiknél egy adott időn belül (a specifikus információkat lásd alább) nem sikerül megfelelő terápiás választ elérni, vagy a hatásos dózis nem kompatibilis a megállapított biztonságossági ajánlásokkal, a Sandimmun Neoral-kezelést abba kell hagyni.

#### *Endogén uveitis*

Remisszió indukcióra kezdetben az ajánlott *per os* napi adag 5 mg/kg, két részre elosztva mindaddig, amíg az uvea aktív gyulladása remisszióba nem kerül, és a látásélesség nem javul. Refrakter esetekben a dózis – korlátozott ideig – napi 7 mg/kg-os adagra is emelhető.

A kezdeti remisszió elérésére vagy a gyulladással szembeni rohamok kivédésére napi 0,2 - 0,6 mg/kg-os prednizon formájában vagy azzal ekvivalens mennyiségben szisztémás kortikoszteroid-kezelés adható, amennyiben az önmagában adott Sandimmun Neoral nem uralja megfelelően a helyzetet. Három hónap után a kortikoszteroid dózisa fokozatosan a legalacsonyabb hatásos dózissá csökkenthető.

Fenntartó kezelésként a dózist lassan le kell csökkenteni a legkisebb hatásos adagra. A remissziós fázis alatt ez nem lehet több, mint napi 5 mg/kg.

Mielőtt az immunszuppresszáns alkalmazható lenne, az uveitis infekciós okait ki kell zárni.

#### *Nephrosis szindróma*

Remisszió indukcióra az ajánlott napi adagot két részre elosztva, szájon át kell beadni.

Ha a vesefunkció (a proteinuriát kivéve) normális, a javasolt napi adag a következő:

- felnőttek: 5 mg/kg
- gyermekek: 6 mg/kg

A beszűkült veseműködésű betegeknél a kezdő adag nem haladhatja meg a napi 2,5 mg/kg-ot.

A Sandimmun Neoral kis dózissal orális kortikoszteroidokkal történő kombinációja ajánlott, ha az önmagában adott Sandimmun Neoral hatása nem kielégítő, különösen a szteroid rezisztens betegeknél.

A javulásig eltelt idő a glomerulopathia típusától függően 3 és 6 hónap között változik. Ha a javulási periódus után nem látható javulás, a Sandimmun Neoral-kezelést abba kell hagyni.

Az adagot a hatásosság (proteinuria) és biztonságosság alapján egyénileg kell beállítani, de az nem lehet több mint napi 5 mg/kg felnőtteknél és napi 6 mg/kg gyermekeknél.

Fenntartó kezelésként a dózist lassan le kell csökkenteni a legkisebb hatásos adagra.

#### *Rheumatoid arthritis*

A kezelés első 6 hetében az ajánlott adag napi 3 mg/kg *per os*, két részre elosztva. Ha a hatás nem kielégítő, a napi adag, ahogy a tolerabilitás engedi, fokozatosan emelhető, de nem haladhatja meg az 5 mg/kg-ot. A teljes hatás eléréséhez 12 hetes Sandimmun Neoral-kezelésre is szükség lehet.

A fenntartó kezeléshez a legalacsonyabb hatásos szint eléréséhez szükséges dózist a tolerabilitás függvényében, egyénileg kell megállapítani.

A Sandimmun Neoral kis dózissal kortikoszteroidokkal és/vagy nem szteroid gyulladásgátlókkal (NSAID-ok) kombinációban is adható (lásd 4.4 pont). A Sandimmun Neoral kis dózissal, hetenként adott metotrexáttal is kombinálható azoknál a betegeknél, akiknél a metotrexát monoterápiára adott terápiás válasz nem elegendő. Ilyenkor a Sandimmun Neoral kezdő adagja naponta 2,5 mg/kg, két részre elosztva, azzal a feltétellel, hogy a dózis úgy emelhető, ahogy a tolerabilitás engedi.

#### *Psoriasis*

A Sandimmun Neoral-kezelést a psoriasis diagnosztizálásában és kezelésében jártas orvosnak kell elkezdni. A betegség változatos formái miatt a kezelést egyénre kell szabni. Remisszió indukcióra az ajánlott kezdő adag napi 2,5 mg/kg szájon át adva, amit két részre elosztva kell beadni. Ha egy hónap után nincs javulás, a napi adag fokozatosan emelhető, de az nem haladhatja meg az 5 mg/kg-ot. A kezelést abba kell hagyni az olyan betegeknél, akiknél a psoriasisos léziók 6 héten belül a napi 5 mg/kg-os dózis mellett nem reagálnak kielégítő mértékben, vagy akiknél a hatásos dózis nem kompatibilis a megállapított biztonságossági ajánlásokkal (lásd 4.4 pont).

A napi 5 mg/kg-os kezdő adag olyan betegeknél indokolt, akiknek az állapota gyors javulást igényel. Ha sikerül kielégítő terápiás választ elérni, a Sandimmun Neoral-kezelést abba lehet hagyni, és a későbbi relapszust a Sandimmun Neoral korábban hatásos dózisának újrakezdésével lehet kezelni. A betegek egy részénél folyamatos fenntartó kezelés lehet szükséges.

A fenntartó kezeléshez a legalacsonyabb hatásos szint eléréséhez szükséges dózist egyénileg kell megállapítani, és ez nem haladhatja meg a napi 5 mg/kg-ot.

#### *Atopiás dermatitis*

A Sandimmun Neoral-kezelést az atopiás dermatitis diagnosztizálásában és kezelésében jártas orvosnak kell elkezdni. A betegség változatos formái miatt a kezelést egyénre kell szabni. A javasolt dózistartomány napi 2,5 - 5 mg/kg, amit két részre elosztva, szájon át kell beadni. Ha a napi 2,5 mg/kg-os dózis nem eredményez 2 héten belül kielégítő terápiás választ, a napi adag maximum 5 mg/kg-ig gyorsan felemelhető. Nagyon súlyos esetekben napi 5 mg/kg-os kezdő adaggal nagyobb valószínűséggel érhető el a betegség gyors és megfelelő kontrollja. A megfelelő válasz elérésekor az adagot fokozatosan csökkenteni kell, és ha lehet, a Sandimmun Neoral-kezelést abba kell hagyni. A későbbi relapszus egy újabb Sandimmun Neoral kúrával kezelhető.

Bár a tünetek megszűnéséhez egy 8 hetes terápiás ciklus elegendő lehet, kimutatták, hogy az egy éven át adott kezelés hatásos és jól tolerálható, feltéve, hogy az ellenőrzésre vonatkozó ajánlásokat betartják.

#### *Átállítás Sandimmun-ról Sandimmun Neoral-ra*

A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy a Sandimmun-ról Sandimmun Neoral-ra történő, 1:1 arányú átállítás esetén a teljes vérben a ciklosporin völgykoncentrációi hasonlóak. Sok betegnél azonban magasabb csúcskoncentráció ( $C_{max}$ ) és nagyobb hatóanyag-expozíció (AUC) jelentkezhet. A betegek egy kis százalékánál ezek a változások még szembetűnőbbek, és klinikai jelentőséggel is bírhatnak. Ezenkívül a Sandimmun Neoral-ban lévő ciklosporin felszívódása kevésbé változó, és a ciklosporin völgykoncentráció és az AUC-ben kifejezett expozíció között a korreláció erősebb, mint a Sandimmun esetén.

Mivel a Sandimmun-ról Sandimmun Neoral-ra történő átállítás emelkedett ciklosporin-expozíciót eredményezhet, az alábbi szabályokat be kell tartani:

Transzplantált betegeknél a Sandimmun Neoral-t ugyanabban a napi adagban kell elkezdni, mint amekkorában korábban a Sandimmun-t alkalmazták. A teljes vérben a ciklosporin völgykoncentrációt először az átállítás utáni 4 - 7. nap között kell ellenőrizni. Ezen kívül az átállítást követő első 2 hónapban a klinikai biztonsági paramétereket, például a vesefunkciót és a vérnyomást monitorozni kell. Ha a ciklosporin vérben mért völgykoncentrációja a terápiás tartományon kívül esik, és/vagy a klinikai biztonságossági paraméterek romlanak, a dózist ennek megfelelően korrigálni kell.

A nem transzplantációs indikációkban kezelt betegeknél a Sandimmun Neoral-t ugyanabban a napi adagban kell elkezdni, mint amiben a Sandimmun-t alkalmazták. Az átállítás után 2, 4 és 8 héttel a vesefunkciót és a vérnyomást ellenőrizni kell. Ha a vérnyomás jelentősen meghaladja az átállítás előtti értéket, vagy ha az eGFR egynél több mérés alkalmával több, mint 25%-kal a Sandimmun-kezelés előtt mért érték alá csökken, a dózist csökkenteni kell (lásd még 4.4 pont, „További óvintézkedések”). Váratlan toxicitási esemény vagy a ciklosporin hatástalansága esetén a vérben mért völgykoncentrációt is ellenőrizni kell.

#### *Váltás az orális ciklosporin gyógyszerformák között*

Transzplantáción átesett betegek esetében az egyik orális ciklosporin gyógyszerformáról egy másikra történő átváltást orvosi felügyelet alatt kell végezni, a ciklosporin vérszintek monitorozása mellett.

#### *Speciális populációk*

##### *Beszűkült veseműködésű betegek*

Minden indikáció

A ciklosporin minimális renalis elimináción megy keresztül, és a farmakokinetikáját jelentősen nem befolyásolja a beszűkült veseműködés (lásd 5.2 pont). Ugyanakkor nephrotoxicus potenciálja miatt (lásd 4.8 pont) a vesefunkció gondos monitorozása javasolt (lásd 4.4 pont).

##### *Nem transzplantációs indikációk*

A nephrosis szindróma miatt kezelt betegek kivételével a beszűkült veseműködésű betegek nem kaphatnak ciklosporint (lásd a „További óvintézkedések nem transzplantációs indikációkban” alpontot a 4.4 pontban). A beszűkült veseműködésű, nephrosis szindrómában szenvedő betegeknél a kezdő adag nem haladhatja meg a napi 2,5 mg/kg-ot.

##### *Beszűkült májműködésű betegek*

A ciklosporin nagymértékben a májban metabolizálódik. A beszűkült májműködésű betegeknél a ciklosporin-expozíció megközelítőleg 2-3-szoros növekedése figyelhető meg. A súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a vérszintek javasolt célértékeken belül történő tartásához a dózis csökkentésére lehet szükség (lásd 4.4 és 5.2 pont), és a stabil szintek eléréséig a ciklosporin vérszintek monitorozása javasolt.

##### *Gyermekepopuláció*

A klinikai vizsgálatokba 1 évnél idősebb gyermekeket vontak be. Különböző vizsgálatokban a gyermekgyógyászati betegeknél testtömeg-kilogramm alapon mérve magasabb ciklosporin adagokra volt szükség, mint a felnőtteknél, és ők ezt tolerálták is.

A Sandimmun Neoral gyermekeknél történő alkalmazása a nem transzplantációs indikációkban, a nephrosis szindrómát kivéve, nem javasolt (lásd 4.4 pont).

##### *Idős populáció (65 éves és afeletti életkor)*

A Sandimmun Neoral-lal idős korban szerzett tapasztalat korlátozott.

A ciklosporinnal rheumatoid arthritisben végzett klinikai vizsgálatokban a 65 éves vagy idősebb betegeknél nagyobb valószínűséggel alakult ki a kezelés alatt szisztolés hypertonia, és a 3 - 4 hónapos kezelést követően nagyobb valószínűséggel lépett fel a szérum kreatininszint kiindulási értékhez viszonyított,  $\geq 50\%$ -os emelkedése.

Egy idős betegnél a dózist körültekintően kell kiválasztani, és a beszűkült máj-, vese- és kardiális funkciók, illetve az egyidejűleg fennálló kísérőbetegségek, valamint az egyéb, egyidejűleg végzett gyógyszeres kezelések és a fertőzésekkel szembeni megnövekedett

fogékonyság gyakoribb előfordulására való tekintettel a dózistartomány alsó határának közelében kell megválasztani a kezdő adagot.

#### Az alkalmazás módja

##### Szájon át történő alkalmazás

A Sandimmun Neoral belsőleges oldatot – lehetőség szerint narancs- vagy almalével – hígítani kell. Ugyanakkor az egyéni ízlésnek megfelelően más italok, például üdítők is alkalmazhatók. Közvetlenül a bevétel előtt az oldatot jól fel kell keverni. A citokróm P450-függő enzimrendszert esetlegesen befolyásoló hatása miatt a grépfrút vagy a grépfrútlé hígítás céljából történő alkalmazása kerülendő (lásd 4.5 pont). A fecskendő nem érintkezhet a hígításul szolgáló oldattal. Amennyiben a fecskendőt meg kell tisztítani, azt nem szabad leöblíteni, hanem kívülről egy száraz törlővel kell megtörölni (lásd 6.6 pont).

#### *Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt*

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A *Hypericum perforatum*-ot (orbáncfűvet) tartalmazó készítményekkel való kombinációk (lásd 4.5 pont).

Olyan gyógyszerekkel való kombináció, amelyek a multidrug efflux-transzporter P-glikoprotein vagy a szerves anion transzporter proteinek (OATP) szubsztrátjai, és amelyek esetén az emelkedett plazmakoncentrációk súlyos és/vagy életveszélyes eseményekkel járnak, mint például a boszentán, a dabigatrán etexilát és az aliszkiren (lásd 4.5 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Orvosi felügyelet

A Sandimmun Neoral-t kizárólag olyan orvosok írhatják fel, akik jártasak az immunszuppresszív terápiában, és a megfelelő kontrollvizsgálatokat, köztük a rendszeres, teljes körű fizikális vizsgálatot, a vérnyomásmérést és a laboratóriumi biztonságossági paraméterek ellenőrzését is el tudják végezni. Az ezt a gyógyszert kapó, transzplantáción átesett betegeket kizárólag olyan intézményben szabad kezelni, ahol a megfelelő laboratóriumi és szupportív kezelésre alkalmas háttér rendelkezésre áll. A fenntartó kezelésért felelős orvos rendelkezésére kell bocsátani a beteg kontrollvizsgálatához szükséges teljes dokumentációt.

#### Lymphomák és egyéb malignitások

Egyéb immunszuppresszív szerekhez hasonlóan a ciklosporin növeli a lymphomák és más malignitások, elsősorban a bőrdaganatok kockázatát. Úgy tűnik, a kockázat növekedése inkább az immunszuppresszió mértékétől és időtartamától, és nem a specifikus szerek alkalmazásától függ.

Ezért a több immunszuppresszáns szert (beleértve a ciklosporint is) tartalmazó terápiás rezsimet óvatosan kell alkalmazni, mivel ez lymphoproliferatív kórképek és szolid szervekből kiinduló daganatok kialakulásához vezethet, melyekkel kapcsolatban néha fatális kimenetelről számoltak be.

A malignus bőrbetegségek kialakulásának lehetséges kockázatára való tekintettel, a Sandimmun Neoral-kezelésben részesülő betegeket, főként a psoriasis vagy atopiás dermatitis miatt kezelt betegeket, figyelmeztetni kell arra, hogy megfelelő védelem hiányában kerüljék az erős napsugárzást, és hogy nem kaphatnak egyidejűleg UV-B sugárkezelést vagy PUVA fotokemoterápiát.

#### Fertőzések

Egyéb immunuszuppresszív szerekhez hasonlóan a ciklosporin hajlamosítja a betegeket különböző bakteriális, gombás, parazitás és vírusfertőzésekre, melyeket gyakran oportunisták okoznak. Ciklosporin kapó betegeknél látens Polyoma vírus infekciók aktiválódását észlelték, mely Polyoma vírussal összefüggő nephropathiához (Polyomavirus associated nephropathy – PVAN), főként BK-vírus nephropathiához (BKVN) vagy a JC-vírussal összefüggő progresszív multifokális leukoencephalopathiához (PML) vezethet. Ezekre, a gyakran a teljes immunuszuppresszióval összefüggésben lévő betegségekre gondolni kell a romló veseműködésű vagy neurológiai tünetekkel bíró, immunuszupprimált betegek differenciáldiagnózisa során. Súlyos és/vagy fatális kimenetelről is beszámoltak. Hatékony megelőző és terápiás stratégiák alkalmazására van szükség, elsősorban a hosszan tartó, kombinált immunuszuppresszív kezelésben részesülő betegek esetén.

#### Renalis toxicitás

A Sandimmun Neoral-kezelés alatt egy gyakori és potenciálisan súlyos komplikáció, a szérumban kreatinin- és karbamidszint növekedése jelentkezik. Ezek a funkcionális változások dózisfüggőek és kezdetben reverzibilisek, és az adag csökkentésére általában reagálnak. Hosszan tartó kezelés során a betegek egy részénél a vese strukturális átalakulása (pl. interstitialis fibrosis) alakulhat ki, amit a vesetranszplantált betegeknél meg kell különböztetni a krónikus rejecció miatt kialakuló elváltozásoktól. Ezért a vesefunkciónak a szóban forgó indikációnak megfelelő, helyi ajánlások szerinti gyakori monitorozása szükséges (lásd 4.2 és 4.8 pont).

#### Hepatotoxicitás

A Sandimmun Neoral a szérumban bilirubinszint és a májenzimek szintjének dózisfüggő, reverzibilis emelkedését is okozhatja (lásd 4.8 pont). A ciklosporinnal kezelt betegek esetében a rákérdezéssel nyert és spontán jelentésekben hepatotoxicitásról és májkárosodásról, köztük cholestasissal, sárgaságról, hepatitisről és májelégtelenségről számoltak be. A legtöbb jelentés olyan betegekről volt kapcsolatos, akiknél komoly kísérőbetegségek, alapterbetegségek és egyéb zavaró tényezők, köztük fertőzőes eredetű szövődények és hepatotoxicus potenciállal rendelkező gyógyszerek együttes alkalmazása, álltak fenn. Néhány esetben, elsősorban transzplantált betegeknél, végzetes kimenetelről számoltak be (lásd 4.8 pont). A májműködést értékelő paraméterek szoros monitorozása szükséges, és a kóros értékek a dózis csökkentését tehetik szükségessé (lásd 4.2 és 5.2 pont).

#### Idős populáció (65 éves és afeletti életkor)

Idős betegeknél különös figyelmet kell fordítani a vesefunkció ellenőrzésére.

#### A ciklosporinszint monitorozása (lásd 4.2 pont)

Amikor a Sandimmun Neoral-t transzplantált betegeknél alkalmazzák, akkor a ciklosporin vérszint rutinszerűen végzett monitorozása fontos biztonsági intézkedés. A ciklosporin teljes vérben mért szintjének monitorozására specifikus monoklonális antitesteken alapuló (az anyavegyület koncentrációját mérő) módszer alkalmazása preferált. A szintén az anyavegyület koncentrációját mérő nagy teljesítményű folyadékkromatográfia (HPLC) módszer is használható. Plazma vagy szérumban használata esetén egy standard szeparációs protokollt (idő és hőmérséklet) kell alkalmazni. A májtranszplantált betegek kezdeti monitorozásához vagy a specifikus monoklonális antitest alkalmazandó, vagy specifikus és nem specifikus monoklonális antitestekkel párhuzamosan végzett méréseket kell végezni a megfelelő immunuszuppressziót biztosító adagolás meghatározására.

A nem transzplantált betegeknél a ciklosporin vérszintek alkalmankénti monitorozása javasolt, például amikor a Sandimmun Neoral-t olyan hatóanyagokkal adják egyidejűleg, amelyek befolyásolhatják a ciklosporin farmakokinetikáját, vagy szokatlan klinikai válaszreakció esetén (például a hatásosság hiánya vagy fokozott gyógyszer-intolerancia, mint például a veseműködési zavar).

Nem szabad elfelejteni, hogy a ciklosporin vér-, plazma- vagy szérumban koncentrációja csak egyike a beteg klinikai állapothoz hozzájáruló számos tényezőnek. Az eredmények ezért a klinikai és egyéb laboratóriumi paraméterekkel együtt csak tájékoztatást nyújtanak az adagoláshoz.

#### Hypertonia

A Sandimmun Neoral kezelés alatt a vérnyomás rendszeres ellenőrzése szükséges. Ha hipertonia alakul ki, megfelelő vérnyomáscsökkentő kezelést kell kezdeni. Előnyben kell részesíteni az olyan



vérnyomáscsökkentő szert, amelyik nem befolyásolja a ciklosporin farmakokinetikáját, pl. az iszradipint (lásd 4.5 pont).

#### Emelkedett lipidszint a vérben

Mivel beszámoltak arról, hogy a Sandimmun Neoral a vér lipidszintjeinek kismértékű, reverzibilis emelkedését okozza, ezért a lipidszintek kezelés előtti és a kezelés első hónapja utáni meghatározása javasolt. Lipidszintemelkedés észlelése esetén a táplálékkal bevitt zsír mennyiségének csökkentése, illetve ha arra szükség van, a dózis csökkentése mérlegelendő.

#### Hyperkalaemia

A ciklosporin növeli a hyperkalaemia kockázatát, különösen veseműködési zavarban szenvedő betegeknél. Szintén elővigyázatosság szükséges, ha a ciklosporint kálium-megtakarító gyógyszerekkel (pl. kálium-megtakarító vízhajtókkal, angiotenzin konvertáló enzim- (ACE-) gátlókkal, angiotenzin-II receptor antagonistákkal) vagy káliumot tartalmazó gyógyszerekkel adják együtt, illetve ha a beteg káliumban gazdag diétát tart. Ilyen helyzetekben a káliumszint ellenőrzése javasolt.

#### Hypomagnesaemia

A ciklosporin fokozza a magnézium kiürülését. Ez tünetekkel járó hypomagnesaemiához vezethet, különösen a transzplantáció körüli időszakban. Ezért a transzplantáció körüli időszakban a szérumban magnéziumszint ellenőrzése javasolt, különösen neurológiai panaszok/tünetek megléte esetén. Amennyiben szükségesnek ítélik, magnéziumpótlást kell adni.

#### Hyperuricaemia

A hyperuricaemiás betegek kezelésekor elővigyázatosság szükséges.

#### Élő, gyengített kórokozókat tartalmazó védőoltások

Ciklosporin-kezelés ideje alatt a védőoltások hatékonysága csökkenhet. Az élő, attenuált kórokozókat tartalmazó védőoltások alkalmazását kerülni kell (lásd 4.5 pont).

#### Kölcsönhatások

Elővigyázatosság szükséges, amikor a ciklosporint olyan gyógyszerekkel adják egyidejűleg, amelyek a CYP3A4 és/vagy P-glikoprotein gátlásán vagy indukcióján keresztül lényegesen növelik vagy csökkentik a ciklosporin plazmakoncentrációkat (lásd 4.5 pont).

A renalis toxicitást monitorozni kell, amikor a ciklosporint olyan hatóanyagokkal együtt kezdik el alkalmazni, amelyek növelik a ciklosporin-szintet vagy olyan hatóanyagokkal, amelyek nephrotoxicus szinergizmust mutatnak (lásd 4.5 pont).

A ciklosporin és a takrolimus egyidejű alkalmazását kerülni kell (lásd 4.5 pont).

A ciklosporin a CYP3A4, a multidrug efflux-transzporter P-glikoprotein, valamint a szerves anion transzporter proteinek (organic anion transporter proteins - OATP) inhibitora is, és növelheti az olyan, vele együtt adott gyógyszerek plazmaszintjét, amelyek ennek az enzimnek és/vagy transzporternek a szubsztrátjai. A ciklosporin és az ilyen gyógyszerek egyidejű alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges, vagy az egyidejű alkalmazást kerülni kell (lásd 4.5 pont). A ciklosporin növeli a HMG-CoA-reduktáz gátlók (sztatinok) expozícióját. Ha ciklosporinnal egyidejűleg alkalmazzák, a sztatinok dózisát csökkenteni kell, és bizonyos sztatinok egyidejű alkalmazása az alkalmazási előírásukban javasoltak szerint kerülendő. Azoknál a betegeknél, akiknél myopathia okozta panaszok és tünetek jelentkeznek, illetve azoknál, akiknél fennállnak a súlyos vesekárosodásra, köztük a rhabdomyolysis következtében kialakuló veseelégtelenségre predisponáló kockázati tényezők, a sztatin-kezelést átmenetileg vagy véglegesen abba kell hagyni (lásd 4.5 pont).

A ciklosporin és a *lerkanidipin* egyidejű alkalmazását követően a lerkanidipin AUC-értéke a háromszorosára, a ciklosporin AUC-értéke pedig 21%-kal nőtt. Ezért a ciklosporin és a lerkanidipin egyidejű kombinációját kerülni kell. A ciklosporin alkalmazása 3 órával a lerkanidipin után nem járt

az lerkanidipin AUC változásával, de a ciklosporin AUC 27%-kal emelkedett. Ezért ezt a kombinációt óvatosan, legalább 3 órás különbséggel kell alkalmazni.

**Speciális segédanyagok: Polioxil 40 hidrogénezett ricinusolaj**  
A Sandimmun Neoral polioxil 40 hidrogénezett ricinusolajat tartalmaz, ami gyomortáji kellemetlen érzést és hasmenést okozhat.

**Speciális segédanyagok: Etanol:**

A Sandimmun Neoral kb. kb. 12 v/v % etanolt tartalmaz. A Sandimmun Neoral 500 mg-os dózisa 500 mg etanolt tartalmaz, mely csaknem 15 ml sörnek vagy 5 ml bornak felel meg. Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmatlan. Terhes vagy szoptató nők, gyermekek és magas rizikófaktóru betegek (pl.: májbetegség vagy epilepszia) esetén a készítmény szedése megfontolandó.

#### További óvintézkedések nem transzplantációs indikációkban

A beszűkült vesefunkciójú (kivéve a még elfogadható mértékben beszűkült veseműködésű, nephrosis szindrómás betegeket), nem beállított hypertóniában, nem kontrollált fertőzésekben vagy bármilyen rosszindulatú daganatban szenvedő betegek nem kaphatnak ciklosporint.

A kezelés elkezdése előtt az eGFR legalább két mérésével meg kell állapítani a vesefunkció megbízható kiindulási értékét. A teljes kezelés alatt gyakran értékelni kell a vesefunkciót, ami lehetővé teszi a dózis módosítását (lásd 4.2 pont).

#### További óvintézkedések endogén uveitisben

A Sandimmun Neoral-t óvatosan kell alkalmazni a Bechet-szindrómában szenvedő neurológiai betegeknél. Ezeknek a betegeknek a neurológiai státuszát gondosan monitorozni kell.

Csak korlátozott a tapasztalat a Sandimmun Neoral endogén uveitises gyermekeknél történő alkalmazásával kapcsolatban.

#### További óvintézkedések nephrosis szindrómában

Azokat a betegeket, akiknek a kiindulási vesefunkciója kóros, először napi 2,5 mg/kg-mal kell kezelni, és nagyon gondosan kell őket monitorozni.

A betegek egy részénél nehézségekbe ütközhet a Sandimmun Neoral okozta veseműködési zavar kimutatása, mivel a vesefunkcióban bekövetkező változások magával a nephrosis szindrómával is összefüggésben lehetnek. Ez megmagyarázza, hogy miért észleltek ritkán a Sandimmun Neoral-lal összefüggő strukturális veseelváltozásokat, a szérumban kreatininszint emelkedés nélkül. A több, mint egy évig Sandimmun Neoral-lal kezelt, szteroid dependens minimal change nephropathiában szenvedő betegeknél mérlegelni kell a vesebiopszia elvégzését.

Az immunszuppresszánsokkal (beleértve a ciklosporint is) kezelt nephrosis szindrómás betegeknél esetenként malignus daganatok (beleértve a Hodgkin lymphomát is) kialakulásáról számoltak be.

#### További óvintézkedések rheumatoid arthritisben

Hat hónapos kezelés után a vesefunkciót a betegség stabilitásától, az egyéb gyógyszeres kezelésektől és a kísérőbetegségektől függően 4 - 8 hetente értékelni kell. Gyakoribb ellenőrzésre van szükség, ha a Sandimmun Neoral dózisát emelik, vagy egyidejűleg nem szteroid gyulladáscsökkentővel végzett kezelést kezdenek, vagy annak adagját emelik. A Sandimmun Neoral abbaugyása akkor is szükségessé válhat, ha a kezelés alatt kialakuló hypertónia nem rendeződik a megfelelő kezelésre.

Mint más, hosszan tartó immunszuppresszív kezelés esetén, gondolni kell a lymphoproliferatív betegségek kialakulásának fokozott kockázatára. A nephrotoxicus szinergizmus miatt fokozott elővigyázatosság szükséges, ha a Sandimmun Neoral-t metotrexáttal kombinálva alkalmazzák.

#### További óvintézkedések psoriasisban

A Sandimmun Neoral abbahagyása akkor javasolt, ha a kezelés alatt kialakuló hypertonia nem rendeződik a megfelelő kezelésre.

Idős betegeket kizárólag súlyos psoriasis esetén szabad kezelni, és a vesefunkciót különös gonddal kell ellenőrizni.

Csak korlátozott a tapasztalat a Sandimmun Neoral psoriasisos gyermekeknél történő alkalmazásával kapcsolatban.

A hagyományos immunszuppresszív kezelést kapókhöz hasonlóan, a ciklosporinnal kezelt psoriasisos betegeknél malignus betegségek (elsősorban a bőrt érintő folyamatok) kialakulásáról számoltak be. A psoriasisra nem jellemző, de malignitásra vagy precancerosus betegségekre gyanús bőrelváltozásokból a Sandimmun Neoral-kezelés elkezdése előtt biopsziát kell venni. A bőr precancerosus vagy malignus elváltozásaiban szenvedő betegeket kizárólag az ilyen léziók megfelelő kezelése után vagy akkor szabad Sandimmun Neoral-lal kezelni, ha nincs más sikeres terápiás lehetőség.

Néhány, Sandimmun Neoral-lal kezelt psoriasisos betegnél lymphoproliferatív kórképek alakultak ki. Ezek jól reagáltak a kezelés azonnali megszakítására.

A Sandimmun Neoral-t kapó betegek nem kaphatnak egyidejűleg ultraibolya B sugárzást vagy PUVA fotokemoterápiát.

#### További óvintézkedések atopiás dermatitisben

A Sandimmun Neoral abbahagyása akkor javasolt, ha a kezelés alatt kialakuló hypertonia nem rendeződik a megfelelő kezelésre.

A Sandimmun Neoral-lal az atopiás dermatitisben szenvedő gyermekekkel szerzett tapasztalat korlátozott.

Idős betegeket kizárólag súlyos atopiás dermatitis esetén szabad kezelni, és a vesefunkciót különös gonddal kell ellenőrizni.

Az atopiás dermatitis fellobbanásai gyakran benignus lymphadenopathiával járnak, ami spontán vagy a betegség tüneteinek javulásával mindig elmúlik.

A ciklosporin-kezelés alatt észlelt lymphadenopathiát rendszeresen ellenőrizni kell.

A betegség aktivitásának javulása ellenére perzisztáló lymphadenopathia esetén a lymphoma kizárása céljából elővigyázatossági intézkedésként biopsziát kell végezni.

A Sandimmun Neoral-kezelés elkezdése előtt meg kell várni az aktív herpes simplex infekciók megszűnését, de ha az a kezelés alatt jelentkezik, nem feltétlenül kell megszakítani a kezelést, kivéve, ha a fertőzés súlyos.

A bőr *Staphylococcus aureus* fertőzései nem abszolút ellenjavallatai a Sandimmun Neoral-kezelésnek, de ezeket megfelelő antibakteriális készítménnyel kezelni kell. A *per os* eritromicin, amelyről ismert, hogy a vér ciklosporin-koncentrációját emelő potenciállal rendelkezik (lásd 4.5 pont), kerülendő. Ha más alternatíva nincs, akkor a ciklosporin vérszintet, vesefunkciót és a ciklosporin mellékhatásait gondosan monitorozni kell.

A Sandimmun Neoral-t kapó betegek nem kaphatnak egyidejűleg ultraibolya B sugárzást vagy PUVA fotokemoterápiát.

#### Alkalmazása gyermekeknél, nem transzplantációs indikációkban

A nephrosis szindróma kezelésének kivételével a Sandimmun Neoral-lal nem áll rendelkezésre kellő tapasztalat. A nephrosis szindróma kivételével nem transzplantációs indikációkban történő alkalmazása 16 éves kor alatti gyermekeknél nem javasolt.

#### 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

##### Gyógyszerkölsönhatások

A ciklosporinnal - a beszámolók szerint - interakcióba lépő számos gyógyszer közül azok kerülnek az alábbiakban felsorolásra, melyek esetén a gyógyszerkölsönhatások kellően bizonyítottak, illetve azok klinikai jelentőséggel bírnak.

Különböző anyagokról ismert, hogy rendszerint a ciklosporin metabolizmusában szerepet játszó enzimek, elsősorban a CYP3A4, indukcióján vagy gátlásán keresztül növelik vagy csökkentik a ciklosporin plazma- vagy teljes vér szintjét.

A ciklosporin a CYP3A4, a multidrug efflux-transzporter P-glikoprotein és a szerves anion transzporter proteinek (OATP) inhibitora is, és növelheti az olyan, vele együtt adott gyógyszerek plazmaszintjét, amelyek ennek az enzimnek és/vagy transzporternek a szubsztrátjai.

A ciklosporin biohasznosulását ismerten csökkentő vagy növelő gyógyszerek: transzplantált betegeknek a ciklosporin vérszint gyakori mérése és szükség esetén a ciklosporin dózisának módosítása szükséges, különösen az egyidejűleg alkalmazott gyógyszer adásának elkezdésekor, illetve abbahagyásakor. Nem transzplantált betegeknek a vérszint és a klinikai hatások közötti kapcsolat kevésbé ismert. A ciklosporin-szintet ismerten növelő gyógyszer egyidejű adásakor a vesefunkció gyakori mérése és a ciklosporinnal összefüggő mellékhatások gondos monitorozása megfelelőbb módszer lehet, mint a vérszint mérése.

##### A ciklosporin szintjét csökkentő gyógyszerek

Várhatóan minden CYP3A4 és/vagy P-glikoprotein csökkenti a ciklosporin-szintet. Példák a ciklosporin-szintet csökkentő gyógyszerekre:

*barbiturátok, karbamazepin, oxkarbazepin, fenitoin, nafcillin, intravénás szulfadimidin, probukol, orliszát, Hypericum perforatum (orbáncfű), tiklopidin, szulfínpirazon, terbinafin, boszentán.*

A *Hypericum perforatum*-ot (orbáncfüvet) tartalmazó készítményeket a ciklosporin vérszint csökkenésének kockázata, és ezért a csökkent hatásosság miatt tilos egyidejűleg alkalmazni a Sandimmun Neoral-ral (lásd 4.3 pont).

A *rifampicin* indukálja a ciklosporin intestinális és hepaticus metabolizmusát. Az egyidejű alkalmazás alatt a ciklosporin dózisának 3-5-szörösére történő emelésére lehet szükség.

Az *oktreotid* csökkenti a ciklosporin orális felszívódását, és a ciklosporin dózisának 50%-os emelése vagy intravénás alkalmazásra történő átállítás lehet szükséges.

##### A ciklosporin szintjét növelő gyógyszerek

Minden CYP3A4 és/vagy P-glikoprotein-inhibitor emelkedett ciklosporin-szinthez vezethet. Erre példák: *nikardipin, metoklopramid, orális fogamzásgátlók, metilprednizolon (nagy adagban), allopurinol, kólsav és származékai, proteáz inhibitorok, imatinib, kolhicin, nefazodon.*

*Makrolid antibiotikumok:* az *eritromicin* 4-7-szeresére emelheti a ciklosporin-expozíciót, ami néha nephrotoxicitást eredményez. Beszámoltak arról, hogy a *klaritromicin* megduplázza a ciklosporin expozícióját. Az *azitromicin* körülbelül 20%-kal emeli a ciklosporin-szintet.

*Azol-típusú antibiotikumok:* a *ketokonazol, flukonazol, itrakonazol és vorikonazol* a kétszeresnél nagyobbra tudja növelni a ciklosporin-expozíciót.

A *verapamil* 2-3-szorosára emeli a ciklosporin-koncentrációt a vérben.

A *telaprevirrel* történő együttes adása a ciklosporin dózis-normalizált expozícióját (AUC) megközelítőleg 4,64-szorosára emeli.

Az *amiodaron* a szérum kreatininszint emelkedésével egyidejűleg jelentősen emeli a ciklosporin plazmakoncentrációt. Ez a kölcsönhatás az amiodaron nagyon hosszú felezési ideje miatt hosszú idővel annak abbahagyása után is kialakulhat (megközelítőleg 50 nap).

Arról számoltak be, hogy a *danazol* megközelítőleg 50%-kal emeli a ciklosporin koncentrációját a vérben.

A *diltiazem* (napi 90 mg-os dózisban) 50%-kal képes emelni a ciklosporin plazmakoncentrációját.

Az *imatinib* megközelítőleg 20%-kal tudja emelni a ciklosporin-expozíciót és a  $C_{max}$ -ot.

#### Kölcsönhatások ételekkel

Beszámoltak arról, hogy a grépfrút és a grépfrútlé egyidejű fogyasztása növeli a ciklosporin biohasznosulását.

#### A nephrotoxicitás emelkedett kockázatával járó kombinációk

Elővigyázatosság szükséges, ha a ciklosporint olyan egyéb hatóanyagokkal alkalmazzák együtt, amelyek nephrotoxicus szinergizmust mutatnak, mint például az *aminoglikozidok* (beleértve a *gentamicint*, *tobramicint* is), az *amfotericin B*, a *ciprofloxacint*, a *vankomicint*, a *trimetoprim* (+ *szulfametoxazol*), *fibrátsav származékok* (pl. *bezafibrát*, *fenofibrát*), a nem szteroid gyulladásgátlók (beleértve a *diklofenákot*, *naproxent*, *szulindakot* is), a *mefalán*, a *hisztamin H<sub>2</sub>-receptor antagonisták* (pl. a *cimetidin*, *ranitidin*), a *metotrexát* (lásd 4.4 pont).

Olyan gyógyszer egyidejű alkalmazása alatt, amely nephrotoxicus szinergizmust mutathat, a vesefunkciót szorosan ellenőrizni kell. Ha a vesefunkció jelentős romlása következik be, az együtt adott gyógyszer adagját csökkenteni kell, vagy más kezelés alkalmazása mérlegelendő.

A nephrotoxicitás kockázata és a CYP3A4-en és/vagy a P-gp-n keresztül érvényesülő farmakokinetikai kölcsönhatás miatt a ciklosporin és a takrolimusz egyidejű alkalmazását kerülni kell (lásd 4.4 pont).

#### A ciklosporin más gyógyszerekre gyakorolt hatásai

A ciklosporin a CYP3A4, a multidrug efflux-transzporter P-glikoprotein (P-gp), valamint a szerves anion transzporter proteinek (OATP) inhibitora. A CYP3A4-, P-gp és OATP-szubsztrát gyógyszerek egyidejű alkalmazása a ciklosporinnal növelheti azoknak az együtt adott gyógyszereknek a plazmaszintjét, amelyek ennek az enzimnek és/vagy transzporternek a szubtrátjai.

Néhány példa az alábbiakban kerül felsorolásra:

A ciklosporin csökkentheti a *digoxin*, *kolhicin*, *HMG-CoA-reduktáz gátlók* (*sztatínok*) és az etopozid clearance-ét. Ezen gyógyszerek bármelyike és a ciklosporin egyidejű alkalmazása esetén a gyógyszerek toxikus hatásainak korai észlelése érdekében szoros klinikai megfigyelés szükséges, amit az adagjuk csökkentése vagy a kezelés abbahagyása követ. Amennyiben ciklosporinnal egyidejűleg alkalmazzák, akkor a sztatínoknak az adagját az alkalmazási előírásuk ajánlásainak megfelelően csökkenteni, és bizonyos sztatínok egyidejű alkalmazását kerülni kell. A ciklosporinnal gyakran együtt alkalmazott sztatínok expozíció-változásait az 1. táblázat foglalja össze. Azoknál a betegeknél, akiknél a myopathia okozta panaszok és tünetek jelentkeznek, illetve azoknál, akiknél fennállnak a súlyos vesekárosodásra, köztük a rhabdomyolysis következtében kialakuló veseelégtelenségre predisponáló kockázati tényezők, a sztatín-kezelést átmenetileg vagy véglegesen abba kell hagyni.

1. táblázat A ciklosporinnal gyakran együtt alkalmazott sztatínok expozíció-változásainak összefoglalása

Sztatin	Rendelkezésre álló dózisok	Hányszoros a ciklosporin melletti expozíció-változás
Atorvasztatin	10-80 mg	8-10
Szimvasztatin	10-80 mg	6-8
Fluvasztatin	20-80 mg	2-4
Lovasztatin	20-40 mg	5-8
Pravasztatin	20-80 mg	5-10
Rozuvasztatin	5-40 mg	5-10
Pitavasztatin	1-4 mg	4-6

A ciklosporin és a lerkanidipin egyidejű alkalmazásakor elővigyázatosság javasolt (lásd 4.4 pont).

A ciklosporin és a P-gp-szubsztrát *aliszkiren* egyidejű alkalmazását követően az aliszkiren  $C_{max}$ -a megközelítőleg a 2,5-szeresére és az AUC-je körülbelül az 5-szörösére nőtt. Ugyanakkor a ciklosporin farmakokinetikai profilja nem változott jelentősen. A ciklosporin és az aliszkiren egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd 4.3 pont).

A dabigatrán etexiláttal történő egyidejű alkalmazása nem javasolt a ciklosporin P-gp-gátló aktivitása miatt (lásd 4.3 pont).

A *nifedipin* ciklosporinnal történő együttes alkalmazása az önmagában adott ciklosporin mellett észlelhető képest a gingiva hyperplasia nagyobb gyakoriságát eredményezheti.

Azt tapasztalták, hogy a ciklosporin és a *diklofenák* egyidejű alkalmazása a diklofenák biohasznosulásának szignifikáns növekedését eredményezi, a vesefunkció esetlegesen bekövetkező reverzibilis csökkenésével. A diklofenák biohasznosulásának fokozódását leginkább a kifejezett first-pass effektusának csökkentése okozhatja. Amennyiben a ciklosporint alacsony first-pass effektusú *nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel* (pl. acetilszalicilsavval) adják együtt, nem várható a biohasznosulásuk növekedése.

*Everolimuszt* vagy *szirolimuszt* és teljes dózisú mikroemulziós ciklosporint egyidejűleg alkalmazó vizsgálatokban a szérum kreatininszint emelkedését figyelték meg. Ez a hatás a ciklosporin adagjának csökkentésekor gyakran reverzibilis. Az everolimusz és a szirolimusz csak kismértékben befolyásolta a ciklosporin farmakokintéikáját. Ciklosporin egyidejű alkalmazása jelentősen növeli az everolimusz és a szirolimusz vérszintjét.

*Kálium megtakarító gyógyszerekkel* (pl. *kálium-megtakarító vízhajtókkal*, *ACE-gátlókkal*, *angiotenzin-II receptor antagonistákkal*) vagy *káliumot tartalmazó gyógyszerekkel* történő egyidejű alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges, mivel ezek a szérum káliumszint jelentős emelkedéséhez vezethetnek (lásd 4.4 pont).

A ciklosporin növelheti a *repaglinid* plazmakoncentrációját, és ezáltal fokozza a hypoglykaemia kockázatát.

A *boszentán* és a ciklosporin egyidejű alkalmazása egészséges önkénteseknél többszörösére emelte a boszentán-expozíciót, és 35%-kal csökkentette a ciklosporin expozíciót. A ciklosporin és a boszentán egyidejű alkalmazása nem javasolt (lásd fent, a „A ciklosporin szintjét csökkentő gyógyszerek” alpontot és a 4.3 pontot).

A többszöri *ambriszentán* és ciklosporin dózisok egészséges önkénteseknek történő együttes adása az ambriszentán-expozíció megközelítőleg 2-szeres növekedését eredményezte, míg a ciklosporin-expozíció kis mértékben (körülbelül 10%-kal) emelkedett.

Daganatos betegeknél az intravénás antraciklin antibiotikumok és a ciklosporin nagyon nagy dózisainak együttes adásakor az *antraciklin antibiotikumok* (pl. *doxorubicin, mitoxantron, daunorubicin*) expozíciójának jelentős emelkedését észlelték.

Lehet, hogy a ciklosporin-kezelés ideje alatt a védőoltás kevésbé hatásos, és az élő, gyengített kórokozókat tartalmazó védőoltások alkalmazása kerülendő.

#### Gyermekek

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Terhesség

Állatkísérletek során patkányoknál és nyulaknál reprodukív toxicitást igazoltak.

A terhes nők esetén Sandimmun Neoral-lal szerzett tapasztalat korlátozott. A transzplantáció után immunszuppresszív kezelést, köztük ciklosporint és ciklosporint tartalmazó rezsimeket kapó terhes nőknél fennáll a koraszülés (< 37. hét) kockázata.

A gyermekek legfeljebb kb. 7 éves koráig, és korlátozott számban állnak rendelkezésre a méhen belüli ciklosporin-expozíciónak kitett gyermekekre vonatkozó megfigyelések. Ezeknek a gyermekeknek a vesefunkciója és a vérnyomása normális volt. Mivel azonban a terhes nőknél történő alkalmazásra vonatkozóan nincsenek megfelelő, jól kontrollált vizsgálatokat, ezért a Sandimmun Neoral terhesség ideje alatt kizárólag abban az esetben alkalmazható, ha a várható anyai előnyök felülműlják az esetleges magzati károsodás kockázatát. Terhes nőknél a Sandimmun Neoral gyógyszerforma etanol tartalmát is figyelembe kell venni (lásd 4.4 pont).

#### Szoptatás

A ciklosporin bejut az anyatejbe. Szoptató nőknél a Sandimmun Neoral gyógyszerforma etanol tartalmát is figyelembe kell venni (lásd 4.4 pont). A Sandimmun Neoral-kezelést kapó anyák nem szoptathatnak, mivel fennáll a lehetősége, hogy a Sandimmun Neoral súlyos, gyógyszer okozta mellékhatásokat idéz elő a szoptatott újszülötteknél/csecsemőknél. Figyelembe véve a gyógyszer alkalmazásának fontosságát az anyára nézve, el kell döntenie, hogy a szoptatást függesztik-e fel, vagy a gyógyszer alkalmazásától tartózkodnak-e.

#### Termékenység

A Sandimmun Neoral humán fertilitásra gyakorolt hatására vonatkozóan korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre (lásd 5.3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Sandimmun Neoral-nak a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre gyakorolt hatásaira vonatkozóan nincs adat.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatokban megfigyelt és a ciklosporin alkalmazásával összefüggő, legfontosabb mellékhatások közé tartozik a veseműködési zavar, tremor, hirsutismus, hypertonia, hasmenés, étvágytalanság, hányinger és hányás.

A ciklosporin terápiával kapcsolatos mellékhatások nagy része dózisfüggő és a dózis csökkentésére reagál. A különféle indikációkban a mellékhatások teljes spektruma lényegében azonos, ugyanakkor

az incidenciájukban és a súlyosságukban vannak különbségek. A transzplantáció után szükséges nagyobb kezdő adagok és hosszabb fenntartó kezelés következtében a mellékhatások a transzplantált betegeknel gyakoribbak és általában súlyosabbak, mint az egyéb indikációk miatt kezelt betegeknel.

Az intravénás alkalmazást követően anaphylactoid reakciókat észleltek (lásd 4.4 pont).

#### Fertőző betegségek és parazitaferőzések

Az immunszuppresszív kezelést, köztük ciklosporint és ciklosporint tartalmazó rezsimeket kapó betegeknel nagyobb a fertőzések (vírusos, bakteriális, gombás, parazita) kockázata (lásd 4.4 pont). Generalizált és lokalizált fertőzések egyaránt kialakulhatnak. A már korábban fennálló fertőzés súlyosbodhat is, és a Polyoma vírus infekciók reaktiválódása Polyoma vírussal összefüggő nephropathiához (PVAN) vagy JC-vírussal összefüggő progresszív multifokális leukoencephalopathiához (PML) vezethet. Súlyos és/vagy fatális kimenetelről is beszámoltak.

#### Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)

Az immunszuppresszív kezelést, köztük ciklosporint és ciklosporint tartalmazó rezsimeket kapó betegeknel nagyobb a lymphomák vagy a lymphoproliferatív kórképek és az egyéb, elsősorban a bőrt érintő rosszindulatú betegségek kialakulásának a kockázata. A rosszindulatú betegségek gyakorisága a kezelés intenzitásával és időtartamával párhuzamosan növekszik (lásd 4.4 pont). Egyes rosszindulatú betegségek végzetesek is lehetnek.

#### A klinikai vizsgálatokból származó, gyógyszer okozta mellékhatások táblázatos összefoglalása

A klinikai vizsgálatokban észlelt gyógyszer okozta mellékhatások (1. táblázat) MedDRA szervrendszeri kategóriánként vannak felsorolva. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a gyógyszer okozta mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb reakció az első. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a gyógyszer okozta mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. Emellett minden egyes, gyógyszer okozta mellékhatás esetén a megfelelő gyakorisági kategória az alábbi megegyezés szerint (CIOMS III) kerül megadásra: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

### **1. táblázat: A klinikai vizsgálatok során előfordult gyógyszer okozta mellékhatások**

#### **Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek**

Gyakori	Leukopenia
Nem gyakori	Thrombocytopenia, anaemia
Ritka	Haemolyticus uraemiás szindróma, microangiopathiás haemolyticus anaemia
Nem ismert*	Thromboticus microangiopathia, thromboticus thrombocytopeniás purpura

#### **Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek**

Nagyon gyakori	Hyperlipidaemia
Gyakori	Hyperglykaemia, anorexia, hyperuricaemia, hyperkalaemia, hypomagnesaemia

#### **Idegrendszeri betegségek és tünetek**

Nagyon gyakori	Tremor, fejfájás
Gyakori	Convulsiók, paraesthesia
Nem gyakori	Encephalopathia, beleértve a posterior reversibilis encephalopathia szindrómát (PRES) is, olyan panaszok és tünetek, mint a convulsiók, zavartság, dezorientáció, csökkent reakciókészség, izgatottság, insomnia, látászavarok, kortikális vakság, coma, paresis, cerebellaris ataxia
Ritka	Motoros polyneuropathia
Nagyon ritka	Látóidegfő oedema, beleértve a lehetséges látáskárosodással járó papillooedemát, ami a benignus intracranialis hypertensio következménye
Nem ismert*	Migraine

#### **Érbetegségek és tünetek**



Nagyon            Hypertonia

gyakori

Gyakori           Kipirulás

### **Emésztőrendszeri betegségek és tünetek**

Gyakori           Hányinger, hányás, hasi diszkomfort/fájdalom, hasmenés, gingiva hyperplasia, pepticus fekély

Ritka               Pancreatitis

### **Máj- és epebetegségek, illetve tünetek**

Gyakori           Kóros májfunkció (lásd 4.4 pont)

Nem ismert\*      Hepatotoxicitás és májkárosodás, beleértve a cholestasist, icterust, hepatitiszt és májelégtelenséget is, néha végzetes kimenetellel

### **A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei**

Nagyon           Hirsutismus

gyakori

Gyakori           Acne, hypertrichosis

Nem gyakori      Allergiás kiütések

### **A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei**

Gyakori           Myalgia, izomgörcsök

Ritka               Izomgyengeség, myopathia,

### **Vese- és húgyúti betegségek és tünetek**

Nagyon           Veseműködési zavar (lásd 4.4 pont)

gyakori

### **A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek**

Ritka               Menstruációs zavarok, gynaecomastia

### **Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók**

Gyakori           Láz, fáradtság

Nem gyakori      Oedema, testtömeg-növekedés

\* A forgalomba hozatalt követően jelentett, olyan nemkívánatos események, ahol a gyógyszer okozta mellékhatás gyakorisága egy tényleges nevező hiánya miatt nem ismert.

#### Egyéb, a forgalomba hozatalt követően jelentett, gyógyszer okozta mellékhatások

A ciklosporinnal kezelt betegek esetében a rákérdezéssel nyert és spontán jelentésekben hepatotoxicitásról és májkárosodásról, köztük cholestasistról, sárgaságról, hepatitisről és májelégtelenségről számoltak be. A legtöbb jelentés olyan betegekkel volt kapcsolatos, akiknél komoly kísérőbetegségek, alapbetegségek és egyéb zavaró tényezők, köztük fertőzőes eredetű szövödmények és hepatotoxicus potenciállal rendelkező gyógyszerek együttes alkalmazása, álltak fenn. Néhány esetben, elsősorban transzplantált betegeknél, végzetes kimenetelről számoltak be (lásd 4.4 pont).

#### Akut és krónikus nephrotoxicitás

A kalcineurin inhibitor (CNI) kezelést, köztük ciklosporint és ciklosporint tartalmazó rezsimeket kapó betegeknél magasabb az akut vagy krónikus nephrotoxicitás kockázata. Vannak klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatalt követően a Sandimmun Neoral alkalmazásával összefüggő beszámolók. Akut nephrotoxicitási esetekkel az ion homeosztázis zavarait, például hyperkalaemiát, hypomagnesaemiát, valamint hyperuricaemiát jelentettek. A jelentett krónikus morfológiai elváltozások közé tartozott az arteriolák hyalinosisa, a tubularis atrophia és az interstitialis fibrosis (lásd 4.4 pont).

#### Gyermekek

A ciklosporin standard adagolását alkalmazó klinikai vizsgálatokba bevont, 1 évnél idősebb gyermekeknél a felnőttekéhez hasonló biztonságossági profilt észleltek.

## **4.9 Túlادagolás**

A *per os* ciklosporin LD<sub>50</sub>-értéke egereknél 2329 mg/kg, patkányoknál 1480 mg/kg és nyulaknál >1000 mg/kg. Az intravénás ciklosporin LD<sub>50</sub>-értéke egereknél 148 mg/kg, patkányoknál 104 mg/kg és nyulaknál 46 mg/kg.

### Tünetek

A ciklosporin akut túladagolásával szerzett tapasztalat korlátozott. A ciklosporin maximum 10 g-os (kb. 150 mg/kg) *per os* dózisa olyan, viszonylag enyhe klinikai következményekkel járt, mint hányás, álmoság, fejfájás, tachycardia, valamint néhány beteg esetében a veseműködés közepesen súlyos, reverzibilis károsodása. Ugyanakkor, a ciklosporin véletlen parenterális túladagolását követően koraszülött újszülötteknél súlyos mérgezési tünetekről számoltak be.

### Kezelés

Minden túladagolás esetén általános szupportív terápiát és tüneti kezelést kell alkalmazni. A hánytatás és a gyomormosás a szájon át történő bevitelt követő első néhány órán belül hasznos lehet. A ciklosporin nem dializálható jelentős mértékben, és aktív szénes hemoperfúzióval sem távolítható el megfelelően.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, calcineurin-gátlók, ATC kód: L04AD01

A ciklosporin (ciklosporin A-ként is ismert) egy 11 aminosavból álló ciklikus polipeptid. Hatékony immunszuppresszív szer, ami állatoknál meghosszabbítja az allogén bőr-, szív-, vese-, pancreas-, csontvelő-, vékonybél- vagy tüdő-transzplantátumok túlélését. Vizsgálatok arra utalnak, hogy a ciklosporin az allograft immunitásban, a késői típusú cutan túlérzékenységi reakcióban, az experimentális allergiás encephalomyelitisben, a Freund-féle adjuváns arthritisben, a graft versus host betegségben (GVHD) gátolja a sejtközvetített reakciók kialakulását, és gátolja még a T-sejt-dependens antitest-termelést. Sejtszinten gátolja a lymphokinek, köztük az interleukin-2 (T-sejt növekedési faktor, TCGF) termelését és felszabadulását. Úgy tűnik, a ciklosporin gátolja a sejtciklus G<sub>0</sub> vagy G<sub>1</sub> fázisában nyugvó lymphocytákat, és gátolja az aktivált T-sejtek antigén-indukálta lymphokin kibocsátását.

Minden rendelkezésre álló bizonyíték arra utal, hogy a ciklosporin specifikusan és reverzibilis módon hat a lymphocytákra. A citosztatikumokkal ellentétben nem szupprimálja a vérképzést, és nem hat a fagocitasejtek működésére.

Emberben sikeres szolid szerv- és csontvelő-transzplantációt hajtottak végre, a rejekció és GVHD megelőzésére és kezelésére ciklosporint alkalmazva. A ciklosporint hepatitis C vírus (HCV) -pozitív és HCV-negatív májtranszplantált recipienseknél egyaránt sikeresen alkalmazták. A ciklosporin-kezelés jótékony hatásait számos egyéb, ismertén vagy feltételezhetően autoimmun eredetű betegségben is kimutatták.

### Gyermekek

Kimutatták, hogy a ciklosporin hatásos a szteroid-dependens nephrosis szindrómában.

### **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

#### Felszívódás

A Sandimmun Neoral szájon át történő alkalmazását követően a ciklosporin csúskoncentrációja a vérben 1-2 órán belül kialakul. A ciklosporin abszolút biohasznosulása a Sandimmun Neoral alkalmazása után 20 - 50%. Amikor a Sandimmun Neoral-t nagy zsírtartalmú étellel együtt adták, az AUC körülbelül 13%-os és a C<sub>max</sub> körülbelül 33%-os csökkenését figyelték meg. Az alkalmazott adag és a ciklosporin-expozíció (AUC) közötti összefüggés a terápiás dózistartományon belül lineáris. Az

AUC és a  $C_{max}$  egyének közötti és egyénen belüli variabilitása megközelítőleg 10-20%. A Sandimmun Neoral oldat és lágyszelatin kapszula egymással bioekvivalens.

A Sandimmun Neoral adása 59%-kal magasabb  $C_{max}$ -ot és megközelítőleg 29%-kal magasabb biohasznosulást eredményezett, mint a Sandimmun-é. A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy a Sandimmun lágyszelatin kapszuláról Sandimmun Neoral lágyszelatin kapszulára 1:1 arányban történő átállítás esetén a teljes vérben mért völgykoncentrációk hasonlóak, és a kívánt terápiás tartományban maradnak. A Sandimmun Neoral adása javítja a ciklosporin-expozíció ( $AUC_B$ ) dózis linearitását. Ez egy egyenletesebb abszorpciós profilt biztosít, és kevésbé befolyásolja az egyidejű táplálékbevitel vagy a diurnális ritmus, mint a Sandimmun esetén.

#### Eloszlás

A ciklosporin túlnyomórészt a vérvolumenen kívül oszlik el, átlagosan 3,5 l/kg-os látszólagos eloszlási térfogattal. A vérben 33 - 47%-a van plazmában, 4- 9%-a a lymphocytákban, 5- 12%-a a granulocytákban és 41 - 58%-a az erythrocytákban. A plazmában megközelítőleg 90%-a fehérjékhez, jórészt a lipoproteinekhez kötődik.

#### Biotranszformáció

A ciklosporin nagymértékben metabolizálódik, megközelítőleg 15 metabolittá. A metabolizmus elsősorban a májban történik, a citokróm P450 3A4-en (CYP3A4) keresztül, és a metabolizmus fő útvonalai a molekula különböző pozícióin történő mono- és dihidroxiláció és N-demetiláció. Az ezidáig azonosított összes metabolit az anyavegyület intakt peptid-strukturáját tartalmazza. Ezek némelyike gyenge immunosuppresszív aktivitással bír (ami a változatlan gyógyszerének legfeljebb az egytizede).

#### Elimináció

Az elimináció elsődlegesen az epével történik, a *per os* adagnak csak 6%-a ürül a vizeletben, és csak 0,1%-a választódik ki a vizeletben változatlan anyavegyület formájában.

Az alkalmazott vizsgálati módszertől és a célpopulációtól függően a ciklosporin terminális felezési idejére vonatkozó adatok széles határok között mozognak. A terminális felezési idő az egészséges önkéntesek esetén mért 6,3 óra és a súlyos májbetegség esetén mért 20,4 óra között változott (lásd 4.2 és 4.4 pont). Vesetranszplantált betegeknél az eliminációs felezési idő megközelítőleg 11 óra volt, 4 és 25 óra közé eső szélső értékekkel.

#### Speciális populációk

##### *Beszűkült veseműködésű betegek*

Egy terminális állapotú veseelégtelenségben szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban a szisztémás clearance megközelítőleg kétharmada volt a normálisan működő vesékkel élő betegeknél észlelt átlagos clearance-nek. Az alkalmazott dózis kevesebb mint 1%-a távolítható el dialízissel.

##### *Beszűkült májműködésű betegek*

A beszűkült májműködésű betegeknél a ciklosporin-expozíció megközelítőleg 2-3-szoros növekedése figyelhető meg. Egy biopsziával bizonyított cirrhotikus, súlyos májbetegségben szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban a terminális felezési idő 20,4 óra volt (a szélső értékek 10,8 - 48,0 óra közé estek), szemben az egészséges alanyoknál mért 7,4 - 11,0 órával.

#### Gyermekek

A Sandimmun Neoral-t vagy Sandimmun-t kapó gyermekgyógyászati betegektől származó farmakokinetikai adatok nagyon korlátozottak. Tizenöt, 3-16 éves, vesetranszplantált betegnél a ciklosporin teljes vér-clearance a Sandimmun intravénás adása után  $10,6 \pm 3,7$  ml/perc/kg (assay: Cyclo-trac specific RIA). Egy hét, 2-16 éves, vesetranszplantált beteggel végzett vizsgálatban a ciklosporin-clearance a 9,8-15,5 ml/perc/kg-os tartományba esett. Kilenc, 0,6-5,6 éves, májtranszplantált betegnél a clearance  $9,3 \pm 5,4$  ml/perc/kg volt (assay: HPLC). A felnőtt transzplantált

populációkkal összehasonlítva, gyermekeknél a Sandimmun Neoral és a Sandimmun biohasznosulása között észlelt különbségek a felnőtteknél megfigyelthez hasonlóak.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

A standard tesztrendszerekben a ciklosporin a szájon át történő alkalmazás mellett nem mutatott mutagén vagy teratogén hatásokat (patkányoknál legfeljebb napi 17 mg/kg-os és nyulaknál legfeljebb napi 30 mg/kg-os, *per os* adagolás esetén). Toxikus adagokban (patkányoknál napi 30 mg/kg, nyulaknál napi 100 mg/kg, *per os*) a ciklosporin embryo- és foetotoxicus volt, amit a fokozott prenatális és posztnatális mortalitás, valamint a csökkent foetalis testtömeg és az azzal összefüggő skeletális retardációk jeleztek.

Két publikált kutatásban a méhen belüli ciklosporin expozíciónak kitett nyulaknál (10 mg/kg/nap subcutan) a nephronok számának csökkenését, renalis hypertrophiát, szisztémás hypertoniát és progresszív veseelégtelenséget mutattak ki, 35 hetes életkorig. Az intravénásan napi 12 mg/kg-os adagban ciklosporint kapott (az ajánlott intravénás humán adag kétszerese) vemhes patkányok magzatainál megnőtt a kamrai septum defectus előfordulási gyakorisága. Ezeket az eredményeket más állatfajoknál nem mutatták ki, és ezek humán relevanciája nem ismert. A hím és nőstény patkányokkal végzett vizsgálatok nem igazolták a fertilitás károsodását.

A ciklosporin genotoxicitását számos *in vitro* és *in vivo* vizsgálattal értékelték, és klinikailag releváns mutagén potenciálra nem volt bizonyíték.

A karcinogenitási vizsgálatokat hím és nőstény patkányokon és egereken végezték. Az egereken végzett 78 hetes vizsgálatban a napi 1, 4 és 16 mg/kg-os adagok mellett a lymphocytás lymphomákkal kapcsolatban statisztikailag szignifikáns trendre utaló bizonyítékot találtak a nőstényeknél, és közepes dózis mellett a hímeknél a hepatocellularis carcinomák előfordulási gyakorisága jelentősen meghaladta a kontroll értéket. A patkányokkal napi 0,5, 2 és 8 mg/kg-os adagokkal végzett 24 hónapos vizsgálatban az alacsony dózisszint mellett a pancreas szigetsejt-adenomák jelentősen meghaladták a kontrolloknál észlelt arányt. A hepatocellularis carcinomák és a pancreas szigetsejt-adenomák nem függték össze a dózissal.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Alfa-tokoferol

Vízmentes etanol

Propilénglikol

Kukoricaolaj mono-, di- és trigliceridek

Makrogol-glicerín-éter-hidroxisztearát / polioxil 40 hidrogénezett ricinusolaj

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

A Sandimmun Neoral belsőleges oldatot 15-30°C közötti hőmérsékleten kell tárolni, de 20°C alatt lehetőség szerint 1 hónapnál nem tovább, mivel természetes eredetű olajos alkotórészeket tartalmaz, amelyek alacsonyabb hőmérsékleten besűrűsödésre hajlamosak. 20°C alatt zselésedés léphet fel, ami

azonban 30°C-os hőmérsékletig reverzibilis. Kismértékű csapadék vagy kevés üledék is megfigyelhető. Ezek a jelenségek azonban nincsenek hatással a készítmény hatásosságára és biztonságosságára, és a pipettával való adagolhatóság is pontos marad. Felbontás után a Sandimmun Neoral belsőleges oldatot 2 hónapon belül fel kell használni.

### 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

50 ml-es, borostyán színű üveg palackok, alumínium kupakkal és gumidugóval. Az adagoláshoz szükséges készlet is mellékelve.

[A tagállam tölti ki]

### 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Sandimmun Neoral belsőleges oldathoz két, a dózis kimérésére szolgáló fecskendő van mellékelve. Az 1 ml-es fecskendő 1 ml-es vagy annál kisebb adagok kimérésére szolgál (egy 0,05 ml-es beosztás 5 mg ciklosporinnak felel meg). A 4 ml-es fecskendő az 1 ml-nél nagyobb adagok kimérésére szolgál, legfeljebb 4 ml-ig (egy 0,1 ml-es beosztás 10 mg ciklosporinnak felel meg).

### A Sandimmun Neoral belsőleges oldat első alkalmazása

1. Nyissa fel a fém zárógyűrű közepén található fület.



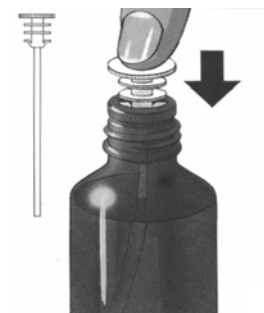
2. Tépje le teljesen a zárógyűrűt.



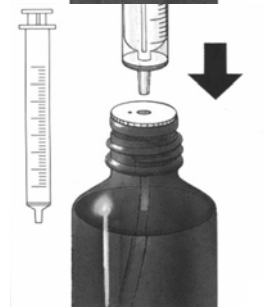
3. Vegye ki a fekete dugót, és dobja ki.



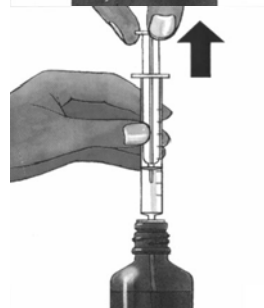
4. A csövet, melynek végén fehér dugó található, nyomja be erősen a palack nyakába.



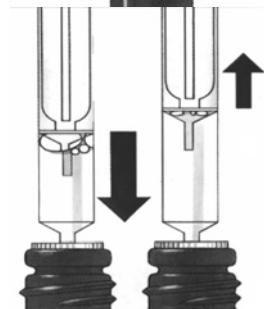
5. Válassza ki az előírt mennyiségnek megfelelő fecskendő. Az 1 ml-es vagy annál kisebb mennyiségekhez használja az 1 ml-es fecskendőt. Az 1 ml-nél nagyobb mennyiségekhez használja a 4 ml-es fecskendőt. A fecskendő végét illessze a fehér dugóba.



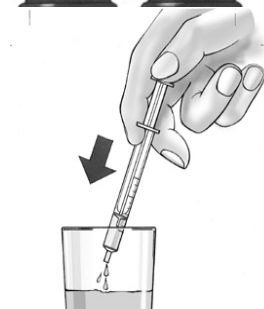
6. Szívja fel az előírt mennyiségű oldatot (addig húzza ki a dugattyút, amíg a dugattyúgyűrű alsó szélé egy szintbe nem kerül az előírt mennyiségnek megfelelő jelzéssel).



7. Mielőtt levinné az előírt adagot tartalmazó fecskendőt a palackról, a dugattyú néhány benyomásával és kihúzásával távolítsa el a nagyobb légbuborékokat. Néhány apró légbuboréknak nincs jelentősége, és nem befolyásolja a kiszívott adag mennyiségét.



8. A gyógyszert a fecskendőből töltsé (nyomja) egy kis pohárba, amelyben egy kis folyadék van (de nem grépfrútlé). A fecskendő ne érintkezzen a pohárban lévő folyadékkal. A gyógyszer csak közvetlenül a bevétel előtt tehető bele a folyadékba! Keverje össze, és azonnal igya meg az összes folyadékot. A folyadékkal összekevert gyógyszert az elkészítése után azonnal be kell venni!



9. Használat után a fecskendő külső részét törölje meg egy száraz törlővel, és helyezze vissza a tartójába. A fehér dugó és a cső maradjon a palackban. Zárja le a palackot a mellékelt kupakkal.



### **Későbbi alkalmazás**

Kezdje az 5. ponttól.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

{Neve és címe}

{Tel}

{Fax}

{E-mail}

### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

[A tagállam tölti ki]

### **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

[A tagállam tölti ki]

### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

[A tagállam tölti ki]

A gyógyszerről részletes információ a(z) {tagállam megnevezése/ ügynökség neve} internetes honlapján található.

## **CÍMKESZÖVEG**



## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **DOBOZ**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Sandimmun Neoral és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 10 mg lágy kapszula  
Sandimmun Neoral és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 25 mg lágy kapszula  
Sandimmun Neoral és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 50 mg lágy kapszula  
Sandimmun Neoral és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 100 mg lágy kapszula  
[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

Ciklosporin

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Ciklosporin

[A tagállam tölti ki]

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagként etanolt is tartalmaz (további információ a mellékelt betegájékoztatóban).

[A tagállam tölti ki]

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Lágy kapszula

[A tagállam tölti ki]

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

[A tagállam tölti ki]

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

[A tagállam tölti ki]

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

[A tagállam tölti ki]

**8. LEJÁRATI IDŐ**

[A tagállam tölti ki]

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

[A tagállam tölti ki]

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

[A tagállam tölti ki]

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

{Tel.}

{Fax}

{E-mail}

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

[A tagállam tölti ki]

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

[A tagállam tölti ki]

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

[A tagállam tölti ki]

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

[A tagállam tölti ki]

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

[A tagállam tölti ki]

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Sandimmun Neoral és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 10 mg lágy kapszula  
Sandimmun Neoral és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 25 mg lágy kapszula  
Sandimmun Neoral és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 50 mg lágy kapszula  
Sandimmun Neoral és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 100 mg lágy kapszula

[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

Ciklosporin

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

{Név}

**3. LEJÁRATI IDŐ**

[A tagállam tölti ki]

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

[A tagállam tölti ki]

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

[A tagállam tölti ki]

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**DOBOZ ÉS ÜVEG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Sandimmun Neoral és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) 100 mg/ml belsőleges oldat  
[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

Ciklosporin

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

100 mg ciklosporin milliliterenként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Segédanyagként etanolt is tartalmaz (további információ a mellékelt betegtájékoztatóban).

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

A belsőleges oldat 100 mg ciklosporint tartalmaz milliliterenként.

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.  
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

[A tagállam tölti ki]

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

[A tagállam tölti ki]

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

[A tagállam tölti ki]

**8. LEJÁRATI IDŐ**

[A tagállam tölti ki]

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

[A tagállam tölti ki]

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

[A tagállam tölti ki]

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

{Tel.}

{Fax}

{E-mail}

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

[A tagállam tölti ki]

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

[A tagállam tölti ki]

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

[A tagállam tölti ki]

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

[A tagállam tölti ki]

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

[A tagállam tölti ki]

## **BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Sandimmun Neoral 10 mg lágy kapszula
Sandimmun Neoral 25 mg lágy kapszula
Sandimmun Neoral 50 mg lágy kapszula
Sandimmun Neoral 100 mg lágy kapszula

ciklosporin

**Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

### **A betegájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Sandimmun Neoral és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Sandimmun Neoral szedése előtt.
3. Hogyan kell szedni a Sandimmun Neoral-t?
4. Lehetséges mellékhatások.
5. Hogyan kell a Sandimmun Neoral-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk.

### **1. Milyen típusú gyógyszer a Sandimmun Neoral és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

#### **Milyen típusú gyógyszer a Sandimmun Neoral?**

A gyógyszere neve Sandimmun Neoral. Hatóanyagként ciklosporint tartalmaz. Az immunszuppresszív szereknél nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Ezt a gyógyszert a szervezet immunreakcióinak a csökkentésére alkalmazzák.

#### **Milyen betegségek esetén alkalmazható a Sandimmun Neoral, és hogyan hat a Sandimmun Neoral?**

- **Ha szervátültetésen, csontvelő- és őssejt-átültetésen esett át,** a Sandimmun Neoral szerepe az, hogy szabályozza a szervezet immunrendszerének a működését. A Sandimmun Neoral azáltal, hogy gátolja olyan, bizonyos sejtek kialakulását, amelyek normális esetben megtámadnák az átültetett szövetet, megakadályozza a transzplantált szerv kilökődését.
- **Ha autoimmun betegsége van,** amikor a szervezet immunválasza a szervezet saját sejtjeit támadja meg, a Sandimmun Neoral leállítja ezt az immunreakciót. Ezek közé a betegségek közé tartoznak a látását veszélyeztető, bizonyos szembetegségek (a szemgolyó középső részének gyulladása – endogén uveitisz, beleértve a Bechet uveitist is), bizonyos bőrbetegségek súlyos esetei (atópiás dermatitisz vagy ekcéma és pikkelysömör), súlyos reumás ízületi gyulladás (reumatoid arthritisz), valamint a nefrózis szindrómának nevezett vesebetegség.

### **2. Tudnivalók a Sandimmun Neoral szedése előtt**



Ha a Sandimmun Neoral-t transzplantáció után szedi, akkor azt kizárólag egy, a transzplantációban és/vagy az autoimmun betegségekben jártas orvos írhatja fel.

A betegtájékoztatóban található tanácsok különbözőek lehetnek, attól függően, hogy a gyógyszer egy transzplantációt követően vagy egy autoimmun betegség kezelésére szedi.

Gondosan kövesse kezelőorvosa összes utasítását. Azok eltérhetnek az ebben a betegtájékoztatóban található általános információktól.

#### **Ne szedje a Sandimmun Neoral-t**

- ha allergiás a ciklosporinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- *Hypericum perforatum*-ot (orbáncfűvet) tartalmazó készítményekkel.
- *dabigatrán etexilátot* (műtét utáni vérrögképződés elkerülésére alkalmazzák) vagy *boszentánt és aliszkirent* (magas vérnyomás csökkentésére alkalmazzák) tartalmazó készítményekkel.

Ne szedje a Sandimmun Neoral-t, és **szóljon kezelőorvosának**, ha a fenti eset érvényes Önre. Ha nem biztos benne, akkor a Sandimmun Neoral szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

#### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

##### **A Sandimmun Neoral-kezelés előtt és alatt azonnal szóljon kezelőorvosának:**

- ha bármilyen, fertőzésre utaló jelet, például lázat vagy torokfájást észlel. A Sandimmun Neoral gátolja az immunrendszer működését, és befolyásolhatja még a szervezete fertőzések elleni védekezőképességét is.
- ha májbetegsége van.
- ha vesebetegsége van. Kezelőorvosa rendszeresen vizezvizsgálatokat fog végezni, és szükség esetén változtathatja a gyógyszer adagját.
- ha magas vérnyomás alakul ki Önnél. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja majd az Ön vérnyomását, és szükség esetén vérnyomáscsökkentő gyógyszert is adhat Önnek.
- ha alacsony a magnéziumszint a vérben. Kezelőorvosa magnéziumpótlást adhat Önnek, különösen közvetlenül a műtét után, ha transzplantációja volt.
- ha magas a káliumszint a vérben.
- ha köszvénye van.
- ha védőoltást kell kapnia.

Ha a Sandimmun Neoral-kezelés előtt vagy alatt a fentiek bármelyike igaz lenne Önnél, azonnal szóljon kezelőorvosának!

#### **Napfény és napsugárzás elleni védelem**

A Sandimmun Neoral gátolja az immunrendszere működését. Ez fokozza a rákos daganatok kialakulásának kockázatát, különösen a bőrön és a nyirokrendszerben. Az alábbi módszerekkel védenie kell magát a napfénytől és az ibolyántúli (UV) sugárzástól:

- viseljen megfelelő védőruházatot.
- gyakran alkalmazzon magas fényvédő faktorú naptejet.

#### **Beszéljen kezelőorvosával a Sandimmun Neoral szedése előtt:**

- ha bármilyen, alkohollal összefüggő problémája van vagy korábban volt.
- ha epilepsziája van.
- ha bármilyen májbetegsége van.
- ha Ön terhes.
- ha Ön szoptat.
- ha ezt a gyógyszert egy gyermeknek írták fel.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, (vagy nem biztos benne), akkor a Sandimmun Neoral szedése előtt beszéljen kezelőorvosával. Ez azért szükséges, mert ez a gyógyszer alkoholt tartalmaz (lásd a „Sandimmun Neoral alkoholt tartalmaz” pontot, alább).

## **A Sandimmun Neoral-kezelés alatti ellenőrzés**

Kezelőorvosa ellenőrizni fogja:

- a **ciklosporin szintjét az Ön vérében**, különösen akkor, ha Ön szervátültetésen esett át,
- az Ön **vérnyomását** a kezelés elkezdése előtt és a kezelés alatt rendszeresen,
- mennyire jól működik a **májja és a veséi**,
- a **vérzsírok szintjét**.

Ha bármilyen további kérdése van a Sandimmun Neoral működésével vagy azzal kapcsolatban, hogy miért ezt a gyógyszert írták fel Önnek, kérdezze meg kezelőorvosát.

**Emellett, ha a Sandimmun Neoral-t nem transzplantációval kezelendő betegség miatt szedi** (intermedier vagy poszterior uveitisz és Behcet uveitisz, atópiás dermatitisz, súlyos reumás ízületi gyulladás vagy nefrózis szindróma), ne szedje a Sandimmun Neoral-t:

- ha vesebetegsége van (a nefrózis szindrómát kivéve).
  - ha olyan fertőzése van, amit nem kezelnek gyógyszerrel.
  - ha bármilyen rákos daganata van.
  - ha magas vérnyomása van (hipertónia), amit nem kezelnek gyógyszerrel. Ha a kezelés alatt alakul ki magas vérnyomása, és az nem állítható be, kezelőorvosa le kell állítsa a Sandimmun Neoral-t.
- Ne szedje a Sandimmun Neoral-t, ha a fentiek bármelyike igaz Önre. Ha nem biztos benne, akkor a Sandimmun Neoral szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha Önt Bechet uveitisz miatt kezelik, kezelőorvosa különösen gondosan fogja ellenőrizni Önt, ha idegrendszeri tünetei vannak (például fokozott feledékenység, idővel bekövetkező személyiségváltozások, pszichiátriai vagy hangulatzavarok, égő érzés a végtagokban, csökkent tapintásérzés a végtagokban, bizsergés a végtagokban, végtaggyengeség, járászavarok, hányingerrel vagy hányással vagy anélkül jelentkező fejfájás, látászavarok, beleértve a szemgolyó korlátozott mozgását is).

Kezelőorvosa szorosan ellenőrizni fogja Önt, ha Ön idős és pikkelysömör vagy atópiás dermatitisz miatt kezelik. Ha Önnek Sandimmun Neoral-t írtak fel a pikkelysömör vagy atópiás dermatitisz kezelésére, akkor tilos a kezelés alatt UV-B sugárzást vagy fénykezelést (fototerápiát) kapnia.

## **Gyermekek és serdülők**

A Sandimmun Neoral - a nefrózis szindróma kezelését kivéve - nem adható gyermekeknek nem transzplantációval kezelendő betegség miatt.

## **Idősek (65 évesek és idősebbek)**

Idős betegeknél korlátozott a Sandimmun Neoral-lal szerzett tapasztalat. Kezelőorvosának ellenőriznie kell, hogy mennyire jól működnek a veséi. Ha Ön elmúlt 65 éves és pikkelysömöre vagy atópiás dermatitisze van, csak akkor szabad Önt Sandimmun Neoral-lal kezelni, ha az állapota különösen súlyos.

## **Egyéb gyógyszerek és a Sandimmun Neoral**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Legfőképpen azt mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha a Sandimmun Neoral-kezelés előtt vagy alatt az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- Olyan gyógyszerek, amelyek befolyásolják az Ön káliumszintjét. Ezek közé tartoznak a káliumot tartalmazó gyógyszerek, a káliumpótlók, a kálium-megtakarító vízhajtóknak nevezett vízhajtók (diuretikumok) és néhány olyan gyógyszer, amely csökkenti a vérnyomását.
- Metotrexát. Ezt daganatok, súlyos pikkelysömör és súlyos reumás ízületi gyulladás kezelésére alkalmazzák.

- Olyan gyógyszerek, amelyek növelhetik vagy csökkenthetik a ciklosporin (a Sandimmun Neoral hatóanyaga) szintjét az Ön vérében. Kezelőorvosa ellenőrizheti a ciklosporin szintjét az Ön vérében, amikor más gyógyszerekkel végzett kezelést kezd vagy azt abbahagyja.
  - Azok a gyógyszerek, amelyek növelhetik a ciklosporin szintjét az Ön vérében, a következők lehetnek: antibiotikumok (például az eritromicin vagy az azitromicin), gombaellenes szerek (vorikonazol, itraconazol), szívgyógyszerek vagy vérnyomáscsökkentők (diltiazem, nikardipin, verapamil, amiodaron), metoklopramid (hányáscsillapító), fogamzásgátló tabletták, danazol (menstruációs zavarok kezelésére alkalmazzák), a köszvény kezelésére alkalmazott gyógyszerek (allopurinol), kólsav és származékai (epekövek kezelésre alkalmazzák), a HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott proteáz-gátlók, imatinib (a leukémia vagy daganatok kezelésére alkalmazzák), kolhicin, telaprevir (a hepatitisz C kezelésére alkalmazzák).
  - Azok a gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a ciklosporin szintjét az Ön vérében, a következők lehetnek: barbiturátok (altatók), néhány epilepszia-ellenes gyógyszer (mint például a karbamazepin vagy a fenitoin), oktrotid (az akromegália vagy a bélben lévő neuroendokrin daganatok kezelésére alkalmazzák), a tuberkulózis (TBC) kezelésére alkalmazott antibiotikumok, orlisztát (fogyasztó szer), orbáncfüvet tartalmazó gyógynövény-készítmények, tiklopidin (szélütés után alkalmazzák), bizonyos vérnyomáscsökkentő gyógyszerek (boszentán) és a terbinafin (egy gombaellenes gyógyszer, amit a kéz- és lábkörmök fertőzéseinek kezelésére alkalmaznak).
- A veséire ható gyógyszerek. Ezek közé tartoznak: az antibiotikumok (gentamicin, tobramicin, ciprofloxacín), az amfotericin B-t tartalmazó gombaellenes gyógyszerek, a trimetoprimet tartalmazó, a húgyúti fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek, a melfalánt tartalmazó daganatellenes gyógyszerek, a gyomorban lévő sav mennyiségének csökkentésére alkalmazott gyógyszerek (a H<sub>2</sub>-receptor antagonisták közé tartozó savszekréció gátlók), takrolimusz, fájdalomcsillapítók (a nem szteroid gyulladáscsökkentők, mint például a diklofenák), fibrátsav (a vérzsírok mennyiségének csökkentésére alkalmazzák).
- Nifedipin. Ezt a magas vérnyomás és a szív eredetű fájdalom kezelésére alkalmazzák. Ha a ciklosporin-kezelés alatt nifedipint szed, az ínye megduzzadhat, és ránóhet a fogaira.
- Digoxin (szívbetegségek kezelésére alkalmazzák), koleszterinszint csökkentő gyógyszerek (HMG-KoA reductáz-gátlók, más néven sztatinok), prednizolon, etopozid (daganat kezelésére alkalmazzák), repaglinid (egy cukorbetegség elleni gyógyszer), immunszuppresszív szerek (everolimusz, szirolimusz), ambriszentán és speciális daganatellenes gyógyszerek, az úgynevezett antraciklinek (mint például a doxorubicin).

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, (vagy nem biztos benne), akkor a Sandimmun Neoral szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### **A Sandimmun Neoral egyidejű bevétele étellel és itallal**

Ne vegye be a Sandimmun Neoral-t grépfrúttal vagy grépfrútlével. Ennek az az oka, hogy ezek hatással lehetnek a Sandimmun Neoral működésére.

### **Terhesség és szoptatás**

Mielőtt ezt a gyógyszert elkezdené szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel a Sandimmun Neoral terhesség alatti szedésének lehetséges kockázatait.

- **Mondja el kezelőorvosának, ha terhes vagy teherbe szeretne esni.** A Sandimmun Neoral-lal terhesség alatt szerzett tapasztalat korlátozott. Általánosságban a Sandimmun Neoral-t nem szabad terhesség alatt szedni. Amennyiben szükség van a gyógyszer szedésére, kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel a terhesség alatti szedés előnyeit és lehetséges kockázatait.
- **Mondja el kezelőorvosának, ha szoptat.** A szoptatás nem javasolt a Sandimmun Neoral-kezelés alatt. Ennek az az oka, hogy a hatóanyag, a ciklosporin átjut az anyatejbe. Ez hatással lehet a gyermekére.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Sandimmun Neoral alkoholt tartalmaz. Ez befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

#### **A Sandimmun Neoral etanolt (alkoholt) tartalmaz**

A Sandimmun Neoral megközelítőleg 12,0 térfogat% etanolt (alkohol) tartalmaz, ami a transzplantált betegeknek alkalmazottan, adagonként legfeljebb 500 mg lehet. Ez adagonként közel 15 ml sörnek vagy 5 ml bornak felel meg.

Az alkohol ártalmas lehet alkoholizmus, epilepszia, agykárosodás, májbetegség esetén, vagy ha terhes vagy szoptat. Ártalmas lehet, ha ezt a gyógyszert gyermekeknek adják.

#### **A Sandimmun Neoral ricinusolajat tartalmaz**

A Sandimmun Neoral ricinusolajat tartalmaz, ami gyomortáji kellemetlen érzést és hasmenést okozhat.

### **3. Hogyan kell szedni a Sandimmun Neoral-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

Ne vegyen be többet a javasolt adagnál!

Ennek a gyógyszernek az adagját kezelőorvosa az Ön egyéni szükségletei alapján, körültekintően fogja módosítani. A túl sok gyógyszer hatással lehet a veséire. Rendszeresen vérérvizsgálatokra és kontrollvizsgálatra küldik majd a kórházba, különösen egy transzplantáció után. Ez lehetőséget ad Önnek, hogy beszéljen kezelőorvosával a kezeléséről, és megbeszélje minden esetleges problémáját.

#### **Mennyit Sandimmun Neoral-t kell szednie?**

Kezelőorvosa pontosan kiszámolja majd az Ön Sandimmun Neoral adagját. Ez függ az Ön testsúlyától és attól, milyen betegségekre szedi a gyógyszert. Kezelőorvosa azt is el fogja mondani Önnek, milyen gyakran szedje a gyógyszerét.

- **Felnőttek:**

- **Szerv-, csontvelő- vagy őssejt-transzplantáció**

- A teljes napi adag általában 2 mg és 15 mg között van testtömeg-kilogrammonként. Ez két adagra van osztva.
- Általában a nagyobb adagokat a transzplantáció előtt és közvetlenül utána alkalmazzák. Kisebb adagokat akkor alkalmaznak, ha az átültetett szerv vagy csontvelő már stabilizálódott.
- Kezelőorvosa úgy fogja módosítani az adagját, ahogy az a legjobb Önnek. Ehhez kezelőorvosának néhány vérérvizsgálat elvégzésére lehet szüksége.

- **Endogén uveitisz**

- A teljes napi adag általában 5 mg és 7 mg között van testtömeg-kilogrammonként. Ez két adagra van osztva.

- **Nefrózis szindróma**

- A teljes napi adag felnőtteknél általában 5 mg testtömeg-kilogrammonként. Ez két adagra van osztva. A vesebetegségben szenvedő betegeknek a naponta bevett első adag nem lehet több, mint 2,5 mg testtömeg-kilogrammonként.

- **Súlyos reumás ízületi gyulladás**

- A teljes napi adag általában 3 mg és 5 mg között van testtömeg-kilogrammonként. Ez két adagra van osztva.

- **Pikkelysömör és atopiás bőrgyulladás**

- A teljes napi adag általában 2,5 mg és 5 mg között van testtömeg-kilogrammonként. Ez két adagra van osztva.

- **Gyermekek:**

- **Nefrózis szindróma**

- A teljes napi adag gyermekeknél általában 6 mg testtömeg-kilogrammonként. Ez két adagra van osztva. A vesebetegségben szenvedő betegeknél a naponta bevett első adag nem lehet több, mint 2,5 mg testtömeg-kilogrammonként.

Pontosan kövesse kezelőorvosa utasításait, és soha ne változtassa meg az adagot saját maga, még akkor sem, ha jól érzi magát.

#### **Átállítás Sandimmun-ról Sandimmun Neoral-ra**

Lehet, hogy szed már egy másik gyógyszert, amit Sandimmun lágy kapszulának vagy Sandimmun belsőleges oldatnak hívnak. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy ezt a gyógyszert Sandimmun Neoral lágy kapszulára cseréli.

- Ezeknek a gyógyszereknek mindnek ciklosporin a hatóanyaga.
- A Sandimmun Neoral egy másik, hatékonyabb ciklosporin gyógyszerforma, mint a Sandimmun. A ciklosporin jobban felszívódik a vérébe a Sandimmun Neoral-ból, és a felszívódását valószínűleg kisebb mértékben befolyásolja a gyógyszer étellel történő bevétele. Ez azt jelenti, hogy a vérben a ciklosporin szintje egyenletesebb marad a Sandimmun Neoral mellett, mint a Sandimmun-nal.

Ha kezelőorvosa Sandimmun-ról állítja át Önt Sandimmun Neoral-ra:

- Ne térjen vissza a Sandimmun szedésére, csak akkor, ha kezelőorvosa azt mondja Önnek.
- A Sandimmun-ról Sandimmun Neoral-ra történő átállítása után kezelőorvosa egy rövid ideig szorosabban fogja ellenőrizni Önt. Ennek az az oka, hogy megváltozott a ciklosporin vérbe történő felszívódása. Kezelőorvosa meg fog győződni arról, hogy az egyéni szükségleteinek megfelelő, helyes adagot kapja.
- Kialakulhat Önnél néhány mellékhatás. Ha ez előfordul, szóljon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének. Lehet, hogy csökkenteni kell az adagját. Soha ne csökkentse saját maga az adagját, csak akkor, ha azt orvos mondta Önnek.

#### **Ha kezelőorvosa az egyik, szájon át szedett ciklosporin gyógyszerformáról egy másik szájon át szedhető gyógyszerformára állítja át Önt**

Miután az egyik, szájon át szedett ciklosporin gyógyszerformáról egy másikra váltott:

- Kezelőorvosa egy rövid ideig szorosabban fogja ellenőrizni Önt.
- Kialakulhat Önnél néhány mellékhatás. Ha ez előfordul, szóljon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének. Lehet, hogy meg kell változtatni az adagját. Soha ne változtassa meg saját maga az adagját, csak akkor, ha azt orvos mondta Önnek.

#### **Mikor kell szedni a Sandimmun Neoral-t?**

A Sandimmun Neoral-t **minden nap ugyanabban az időpontban** vegye be! Ez nagyon fontos, ha szervátültetése volt.

#### **Hogyan kell szedni a Sandimmun Neoral-t?**

A napi adagot mindig 2 részre osztva kell bevenni.

Vegye ki a kapszulát a buborékcsomagolásból. A kapszulát egészben kell lenyelni vízzel.

#### **Mennyi ideig kell szedni a Sandimmun Neoral-t?**

Kezelőorvosa el fogja majd mondani Önnek, hogy mennyi ideig kell szednie a Sandimmun Neoral-t. Ez attól függ, hogy transzplantáció után vagy egy súlyos bőrbetegség, reumás ízületi gyulladás, uveitisz vagy nefrózis szindróma miatt szedi-e a gyógyszert. A súlyos bőrkiütés esetén a kezelés rendszerint 8 hétig tart.

Addig folytassa a Sandimmun Neoral szedését, amíg kezelőorvosa mondja.

Ha kérdése van azzal kapcsolatban, hogy mennyi ideig szedje a Sandimmun Neoral-t, beszéljen kezelőorvosával vagy a gyógyszerészével.

#### **Ha az előírtnál több Sandimmun Neoral-t vett be**

Ha véletlenül túl sokat vett be a gyógyszeréből, azonnal szóljon kezelőorvosának, vagy menjen a legközelebbi kórház sürgősségi osztályára. Orvosi segítségre lehet szüksége.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Sandimmun Neoral-t**

- Ha elfelejt bevenni egy adagot, vegye be, amint eszébe jut. Azonban ha már majdnem itt az ideje a következő adagnak, akkor hagyja ki az elfelejtett adagot. Folytassa a gyógyszer szedését úgy, mint ezelőtt.
- Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Sandimmun Neoral szedését**

Ne hagyja abba a Sandimmun Neoral szedését, kivéve, ha kezelőorvosa azt mondja Önnek.

Akkor is folytassa a Sandimmun Neoral szedését, ha jobban érzi magát. A Sandimmun Neoral-kezelés abbahagyása növelheti az átültetett szerv kilökődésének kockázatát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

#### **Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek**

**Azonnal szóljon kezelőorvosának**, ha az alábbi, súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

- Mint minden, az immunrendszerre ható gyógyszer, a ciklosporin is befolyásolhatja a szervezet fertőzésekkel szembeni védekezőképességét, valamint daganatokat vagy rákos megbetegedéseket okozhat, elsősorban a bőrön. A fertőzés tünetei a láz vagy a torokfájás lehetnek.
- Látászavart, koordinációs zavart, ügyetlenséget, emlékezetkiesést, beszédzavart okozhat vagy megnehezítheti mások beszédének a megértését, és izomgyengeséget idézhet elő. Ezek a progresszív multifokális leukoencefalopátia nevű agyi fertőzés tünetei lehetnek.
- Az agyi problémák olyan tünetekkel jelentkezhetnek, mint például a görcsrohamok, a zavartság, a tájékozódási zavar, a csökkent reakciókészség, személyiségváltozások, izgatottság, álmatlanság, a látás megváltozása, vakság, kóma, a teljes test vagy a test egy részének lebénulása, nyakmerevség, beszédzavarral és szokatlan szemmozgásokkal vagy azok nélkül fellépő koordinációs zavar.
- A szemfenék vizenyője. Ez homályos látással társulhat. A koponya belsejében kialakuló magasabb nyomás is befolyásolhatja a látását (benignus intrakraniális hipertónia).
- A bőr és a szemek beszáradásával, hányingerrel, étvágytalansággal és sötét vizelettel járó vagy ezek nélküli májbetegségek és májkárosodás.
- Vesebetegségek, amelyek nagymértékben csökkentik a termelődő vizelet mennyiségét.
- A vörösvértestek vagy vérlemezkék alacsony száma. Tünetei közé tartozik a sápadt bőr, a fáradtság, a légszomj, a sötét vizelet (ez a vörösvértestek szétesésének a jele), a nyilvánvaló ok nélkül kialakuló véraláfutás vagy vérzés, a zavartság, a dezorientáció, a csökkent éberség és a vesebetegségek.

#### **A további mellékhatások közé tartozik:**

**Nagyon gyakori mellékhatások:** Ezek a mellékhatások 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek.

- Veseproblémák.
- Magas vérnyomás.
- Fejfájás.
- Remegés, amit nem tud abbahagyni.
- Túlzott szőrnövekedés a testén és az arcán.
- Magas vérzsírszint.

Ha ezek bármelyike súlyos formában jelentkezik, **szóljon kezelőorvosának.**

**Gyakori mellékhatások:** Ezek a mellékhatások 100 beteg közül 1-10 beteget érinthetnek.

- Görcsrohamok.
- Májbetegségek.
- Magas vércukorszint.
- Fáradtság.
- Étvágytalanság.
- Hányinger, hányás, hasi fájdalom, székrekedés, hasmenés.
- Fokozott szőrnövekedés.
- Faggyúmirigy-gyulladás (akne), hóhullámok.
- Láz.
- Alacsony fehérvérsejtszám.
- Zsibbadás és bizsergés.
- Izomfájdalom, izomgörcs.
- Gyomorfekély.
- Az íny túlbujánzása, ami beborítja a fogait.
- Magas húgysav- vagy káliumszint a vérben, alacsony magnéziumszint a vérben.

Ha ezek bármelyike súlyos formában jelentkezik, **szóljon kezelőorvosának.**

**Nem gyakori mellékhatások:** Ezek a mellékhatások 1000 beteg közül 1-10 beteget érinthetnek.

- Agyi betegségek tünetei, ezek közé tartozik a hirtelen kialakuló görcsroham, a mentális zavartság, álmatlanság, dezorientáció (térbeli és időbeni tájékozódási zavar), látászavar, eszméletlenség, gyengeségérzés a végtagokban, mozgászavar.
- Bőrkiütés.
- Testszerte kialakuló vizenyő.
- Testtömeg-növekedés.
- Alacsony vörösvértestszám, alacsony vérlemezkészám a vérben, ami növelheti a vérzés kockázatát.

Ha ezek bármelyike súlyos formában jelentkezik, **szóljon kezelőorvosának.**

**Ritka mellékhatások:** Ezek a mellékhatások 10 000 beteg közül 1-10 beteget érinthetnek.

- Az ujjak és a lábujjak zsibbadásával és bizsergésével járó, az idegrostokat érintő betegségek.
- Erős felhasi fájdalommal kísért hasnyálmirigy-gyulladás.
- Izomgyengeség, izomerő-csökkenés, izomfájdalom a lábakban vagy a karokban, vagy bárhol máshol a szervezetben.
- A vörösvértestek pusztulása, következményes veseproblémákkal, amelyek olyan tünetekkel járnak, mint például az arc, a has, a kezek és/vagy a lábak vizenyője, csökkent vizeletürítés, nehézlégzés, mellkasi fájdalom, görcsrohamok, eszméletlenség.
- A menstruációs ciklus megváltozása, az emlők megnagyobbodása férfiaknál.

Ha ezek bármelyike súlyos formában jelentkezik, **szóljon kezelőorvosának.**

**Nagyon ritka mellékhatások:** Ezek a mellékhatások 100 000 beteg közül 1-10 beteget érinthetnek.

- A szemfenék vizenyője, ami a koponya belsejében lévő nyomás megnövekedésével lehet összefüggésben, és látászavarokkal járhat.

Ha ez súlyos formában jelentkezik, **szóljon kezelőorvosának.**

**Nem ismert gyakoriságú, egyéb mellékhatások:** A gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg.

- Súlyos májbetegségek a bőr vagy a szemek besárgulásával vagy anélkül, kísérheti hányinger, étvágytalanság, sötét vizelet, az arc, a lábak, a kezek feldagadása és/vagy testszerte kialakuló vizenyő.
- Bőr alatti bevérzés vagy bíborszínű foltok a bőrön, nyilvánvaló ok nélkül, hirtelen kialakuló vérzés.
- Migrén vagy erős fejfájás, gyakran hányingerrel és hányással, valamint fényérzékenységgel.

Ha ezek bármelyike súlyos formában jelentkezik, **szóljon kezelőorvosának.**

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

#### **További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél**

A gyermekeknél és a serdülőknél nem várhatók más mellékhatások, mint a felnőtteknél.

### **5. Hogyan kell a Sandimmun Neoral-t tárolni?**

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A csomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza a gyógyszert.
- A kapszula nem tárolható meleg helyen (maximum hőmérséklet 25°C).
- Hagyja a kapszulát a buborékfóliában. A kapszulát csak közvetlenül a bevétel előtt vegye ki.
- A buborékcsoomagolás felnyitásakor jellegzetes szag érezhető. Ez megszokott jelenség, és nem jelenti a gyógyszer károsodását!
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

### **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

#### **Mit tartalmaz a Sandimmun Neoral**

- A készítmény hatóanyaga a ciklosporin. 10 mg ciklosporin kapszulánként.
- Egyéb összetevők:
  - Kapszula tartalma:  $\alpha$ -tokoferol, vízmentes etanol, propilén-glikol, kukoricaolaj mono-, di- és trigliceridek, makrogol-glicerín-éter-hidroxisztearát/polioxil 40 hidrogénezett ricinusolaj.
  - Kapszulahéj: titan-dioxid (E 171), glicerín 85%, propilén-glikol, zselatin.
  - Jelölő festék: kárminsav (E 120).
- A készítmény hatóanyaga a ciklosporin. 25 mg ciklosporin kapszulánként.
- Egyéb összetevők:
  - Kapszula tartalma:  $\alpha$ -tokoferol, vízmentes etanol, propilén-glikol, kukoricaolaj mono-, di- és trigliceridek, makrogol-glicerín-éter-hidroxisztearát/polioxil 40 hidrogénezett ricinusolaj.
  - Kapszulahéj: fekete vas-oxid (E172), titan-dioxid (E171), glicerín 85%, propilén-glikol, zselatin.
  - Jelölő festék: kárminsav (E 120).



- A készítmény hatóanyaga a ciklosporin. 50 mg ciklosporin kapszulánként.
- Egyéb összetevők:
  - Kapszula tartalma:  $\alpha$ -tokoferol, vízmentes etanol, propilénglikol, kukoricaolaj mono-, di- és trigliceridek, makrogol-glicerin-éter-hidroxisztearát/polioxil 40 hidrogénezett ricinusolaj.
  - Kapszulahéj: titán-dioxid (E171), glicerin 85%, propilénglikol, zselatin.
  - Jelölő festék: kárminsav (E 120).
- A készítmény hatóanyaga a ciklosporin. 100 mg ciklosporin kapszulánként.
- Egyéb összetevők:
  - Kapszula tartalma:  $\alpha$ -tokoferol, vízmentes etanol, propilénglikol, kukoricaolaj mono-, di- és trigliceridek, makrogol-glicerin-éter-hidroxisztearát/polioxil 40 hidrogénezett ricinusolaj.
  - Kapszulahéj: fekete vas-oxid (E172), titán-dioxid (E171), glicerin 85%, propilénglikol, zselatin.
  - Jelölő festék: kárminsav (E 120).

#### **Milyen a Sandimmun Neoral külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

Sandimmun Neoral 10 mg lágy kapszula, sárga-fehér ovális kapszula, piros „NVR 10” jelöléssel.

Sandimmun Neoral 25 mg lágy kapszula, kék-szürke ovális kapszula, piros „NVR 25mg” jelöléssel.

Sandimmun Neoral 50 mg lágy kapszula, sárga-fehér hosszúkás kapszula, piros „NVR 50mg” jelöléssel.

Sandimmun Neoral 100 mg lágy kapszula, kék-szürke hosszúkás kapszula, piros „NVR 100mg” jelöléssel.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

[A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

{Tel.}

{Fax}

{E-mail}

#### **Ezt a gyógyszert az Európai Gazdasági Térség tagállamaiban az alábbi neveken engedélyezték:**

{tagállam megnevezése} {gyógyszer neve}

{tagállam megnevezése} {gyógyszer neve}

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}**

[A tagállam tölti ki]

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Sandimmun Neoral 100 mg/ml belsőleges oldat

ciklosporin

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Sandimmun Neoral és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Sandimmun Neoral szedése előtt.
3. Hogyan kell szedni a Sandimmun Neoral-t?
4. Lehetséges mellékhatások.
5. Hogyan kell a Sandimmun Neoral-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk.

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Sandimmun Neoral és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

##### **Milyen típusú gyógyszer a Sandimmun Neoral?**

A gyógyszere neve Sandimmun Neoral. Hatóanyagként ciklosporint tartalmaz. Az immunszuppresszív szereknél nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Ezt a gyógyszert a szervezet immunreakcióinak a csökkentésére alkalmazzák.

##### **Milyen betegségek esetén alkalmazható a Sandimmun Neoral, és hogyan hat a Sandimmun Neoral?**

- **Ha szervátültetésen, csontvelő- és őssejt-átültetésen esett át,** a Sandimmun Neoral szerepe az, hogy szabályozza a szervezete immunrendszerének a működését. A Sandimmun Neoral azáltal, hogy gátolja olyan, bizonyos sejtek kialakulását, amelyek normális esetben megtámadnák az átültetett szövetet, megakadályozza a transzplantált szerv kilökődését.
- **Ha autoimmun betegsége van,** amikor a szervezete immunválasza a szervezete saját sejtjeit támadja meg, a Sandimmun Neoral leállítja ezt az immunreakciót. Ezek közé a betegségek közé tartoznak a látását veszélyeztető, bizonyos szembetegségek (a szemgolyó középső részének gyulladása – endogén uveitisz, beleértve a Bechet uveitist is), bizonyos bőrbetegségek súlyos esetei (atópiás dermatitisz vagy ekcéma és pikkelysömör), súlyos reumás ízületi gyulladás (reumatoid artritisz), valamint a nefrózis szindrómának nevezett vesebetegség.

#### **2. Tudnivalók a Sandimmun Neoral szedése előtt**

Ha a Sandimmun Neoral-t transzplantáció után szedi, akkor azt kizárólag egy, a transzplantációban és/vagy az autoimmun betegségekben jártas orvos írhatja fel.

A betegtájékoztatóban található tanácsok különbözőek lehetnek, attól függően, hogy a gyógyszert egy transzplantációt követően vagy egy autoimmun betegség kezelésére szedi.

Gondosan kövesse kezelőorvosa összes utasítását. Azok eltérhetnek az ebben a betegtájékoztatóban található általános információktól.

### **Ne szedje a Sandimmun Neoral-t**

- ha allergiás a ciklosporinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- *Hypericum perforatum*-ot (orbáncfűvet) tartalmazó készítményekkel.
- *dabigatrán etexilátot* (műtét utáni vérrögképződés elkerülésére alkalmazzák) vagy *boszentánt és aliszkirent* (magas vérnyomás csökkentésére alkalmazzák) tartalmazó készítményekkel.

Ne szedje a Sandimmun Neoral-t, és **szóljon kezelőorvosának**, ha a fenti eset érvényes Önre. Ha nem biztos benne, akkor a Sandimmun Neoral szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

#### **A Sandimmun Neoral-kezelés előtt és alatt azonnal szóljon kezelőorvosának:**

- ha bármilyen, fertőzésre utaló jelet, például lázat vagy torokfájást észlel. A Sandimmun Neoral gátolja az immunrendszer működését, és befolyásolhatja még a szervezete fertőzések elleni védekezőképességét is.
- ha májbetegsége van.
- ha vesebetegsége van. Kezelőorvosa rendszeresen vizezsgálatokat fog végezni, és szükség esetén változtathat a gyógyszer adagján.
- ha magas vérnyomás alakul ki Önnél. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja majd az Ön vérnyomását, és szükség esetén vérnyomáscsökkentő gyógyszert is adhat Önnek.
- ha alacsony a magnéziumszint a vérben. Kezelőorvosa magnéziumpótlást adhat Önnek, különösen közvetlenül a műtét után, ha transzplantációja volt.
- ha magas a káliumszint a vérben.
- ha köszvénye van.
- ha védőoltást kell kapnia.

Ha a Sandimmun Neoral-kezelés előtt vagy alatt a fentiek bármelyike igaz lenne Önnél, azonnal szóljon kezelőorvosának!

### **Napfény és napsugárzás elleni védelem**

A Sandimmun Neoral gátolja az immunrendszere működését. Ez fokozza a rákos daganatok kialakulásának kockázatát, különösen a bőrön és a nyirokrendszerben. Az alábbi módszerekkel védenie kell magát a napfénytől és az ibolyántúli (UV) sugárzástól:

- viseljen megfelelő védőruházatot.
- gyakran alkalmazzon magas fényvédő faktorú naptejet.

### **Beszéljen kezelőorvosával a Sandimmun Neoral szedése előtt:**

- ha bármilyen, alkohollal összefüggő problémája van vagy korábban volt.
- ha epilepsziája van.
- ha bármilyen májbetegsége van.
- ha Ön terhes.
- ha Ön szoptat.
- ha ezt a gyógyszert egy gyermeknek írták fel.

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, (vagy nem biztos benne), akkor a Sandimmun Neoral szedése előtt beszéljen kezelőorvosával. Ez azért szükséges, mert ez a gyógyszer alkoholt tartalmaz (lásd a „Sandimmun Neoral alkoholt tartalmaz” pontot, alább).

### **A Sandimmun Neoral-kezelés alatti ellenőrzés**

Kezelőorvosa ellenőrizni fogja:

- a **ciklosporin szintjét az Ön vérében**, különösen akkor, ha Ön szervátültetésen esett át,
- az Ön **vérnyomását** a kezelés elkezdése előtt és a kezelés alatt rendszeresen,

- mennyire jól működik a **májja és a veséi**,
- a **vérzsírok szintjét**.

Ha bármilyen további kérdése van a Sandimmun Neoral működésével vagy azzal kapcsolatban, hogy miért ezt a gyógyszert írták fel Önnek, kérdezze meg kezelőorvosát.

**Emellett, ha a Sandimmun Neoral-t nem transzplantációval kezelendő betegség miatt szedi** (intermediér vagy poszterior uveitisz és Behcet uveitisz, atópiás dermatitisz, súlyos reumás ízületi gyulladás vagy nefrózis szindróma), ne szedje a Sandimmun Neoral-t:

- ha vesebetegsége van (a nefrózis szindrómát kivéve).
- ha olyan fertőzése van, amit nem kezelnek gyógyszerrel.
- ha bármilyen rákos daganata van.
- ha magas vérnyomása van (hipertónia), amit nem kezelnek gyógyszerrel. Ha a kezelés alatt alakul ki magas vérnyomása, és az nem állítható be, kezelőorvosa le kell állítsa a Sandimmun Neoral-t.

Ne szedje a Sandimmun Neoral-t, ha a fentiek bármelyike igaz Önre. Ha nem biztos benne, akkor a Sandimmun Neoral szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Ha Önt Bechet uveitisz miatt kezelik, kezelőorvosa különösen gondosan fogja ellenőrizni Önt, ha idegrendszeri tünetei vannak (például fokozott feledékenység, idővel bekövetkező személyiségváltozások, pszichiátriai vagy hangulatzavarok, égő érzés a végtagokban, csökkent tapintásérzés a végtagokban, bizsergés a végtagokban, végtaggyengeség, járászavarok, hányingerrel vagy hányással vagy anélkül jelentkező fejfájás, látászavarok, beleértve a szemgolyó korlátozott mozgását is).

Kezelőorvosa szorosan ellenőrizni fogja Önt, ha Ön idős és pikkelysömör vagy atópiás dermatitisz miatt kezelik. Ha Önnek Sandimmun Neoral-t írtak fel a pikkelysömör vagy atópiás dermatitisz kezelésére, akkor tilos a kezelés alatt UV-B sugárzást vagy fénykezelést (fototerápiát) kapnia.

### **Gyermekek és serdülők**

A Sandimmun Neoral - a nefrózis szindróma kezelését kivéve - nem adható gyermekeknek nem transzplantációval kezelendő betegség miatt.

### **Idősek (65 évesek és idősebbek)**

Idős betegeknél korlátozott a Sandimmun Neoral-lal szerzett tapasztalat. Kezelőorvosának ellenőriznie kell, hogy mennyire jól működnek a veséi. Ha Ön elmúlt 65 éves és pikkelysömöre vagy atópiás dermatitisze van, csak akkor szabad Önt Sandimmun Neoral-lal kezelni, ha az állapota különösen súlyos.

### **Egyéb gyógyszerek és a Sandimmun Neoral**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Legfőképpen azt mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha a Sandimmun Neoral-kezelés előtt vagy alatt az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:

- Olyan gyógyszerek, amelyek befolyásolják az Ön káliumszintjét. Ezek közé tartoznak a káliumot tartalmazó gyógyszerek, a káliumpótlók, a kálium-megtakarító vízhajtóknak nevezett vízhajtók (diuretikumok) és néhány olyan gyógyszer, amely csökkenti a vérnyomását.
- Metotrexát. Ezt daganatok, súlyos pikkelysömör és súlyos reumás ízületi gyulladás kezelésére alkalmazzák.
- Olyan gyógyszerek, amelyek növelhetik vagy csökkenthetik a ciklosporin (a Sandimmun Neoral hatóanyaga) szintjét az Ön vérében. Kezelőorvosa ellenőrizheti a ciklosporin szintjét az Ön vérében, amikor más gyógyszerekkel végzett kezelést kezd vagy azt abbahagyja.

- Azok a gyógyszerek, amelyek növelhetik a ciklosporin szintjét az Ön vérében, a következők lehetnek: antibiotikumok (például az eritromicin vagy az azitromicin), gombaellenes szerek (vorikonazol, itraconazol), szívgyógyszerek vagy vérnyomáscsökkentők (diltiazem, nikardipin, verapamil, amiodaron), metoklopramid (hányáscsillapító), fogamzásgátló tabletták, danazol (menstruációs zavarok kezelésére alkalmazzák), a köszvény kezelésére alkalmazott gyógyszerek (allopurinol), kólsav és származékai (epekövek kezelésére alkalmazzák), a HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott proteáz-gátlók, imatinib (a leukémia vagy daganatok kezelésére alkalmazzák), kolhicin, telaprevir (a hepatitisz C kezelésére alkalmazzák).
- Azok a gyógyszerek, amelyek csökkenthetik a ciklosporin szintjét az Ön vérében, a következők lehetnek: barbiturátok (altatók), néhány epilepszia-ellenes gyógyszer (mint például a karbamazepin vagy a fenitoin), oktreatid (az akromegália vagy a bélben lévő neuroendokrin daganatok kezelésére alkalmazzák), a tuberkulózis (TBC) kezelésére alkalmazott antibiotikumok, orlisztát (fogyasztó szer), orbáncfüvet tartalmazó gyógynövény-készítmények, tiklopidin (szélütés után alkalmazzák), bizonyos vérnyomáscsökkentő gyógyszerek (boszentán) és a terbinafin (egy gombaellenes gyógyszer, amit a kéz- és lábkörmök fertőzéseinek kezelésére alkalmaznak).
- A veséire ható gyógyszerek. Ezek közé tartoznak: az antibiotikumok (gentamicin, tobramicin, ciprofloxacín), az amfotericin B-t tartalmazó gombaellenes gyógyszerek, a trimetoprimet tartalmazó, a húgyúti fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek, a melfalánt tartalmazó daganatellenes gyógyszerek, a gyomorban lévő sav mennyiségének csökkentésére alkalmazott gyógyszerek (a H<sub>2</sub>-receptor antagonisták közé tartozó savszekréció gátlók), takrolimusz, fájdalomcsillapítók (a nem szteroid gyulladáscsökkentők, mint például a diklofenák), fibrátsav (a vérzsírok mennyiségének csökkentésére alkalmazzák).
- Nifedipin. Ezt a magas vérnyomás és a szív eredetű fájdalom kezelésére alkalmazzák. Ha a ciklosporin-kezelés alatt nifedipint szed, az ínye megduzzadhat, és ránóhet a fogaira.
- Digoxin (szívbetegségek kezelésére alkalmazzák), koleszterinszint csökkentő gyógyszerek (HMG-KoA reductáz-gátlók, más néven sztatinok), prednizolon, etopozid (daganat kezelésére alkalmazzák), repaglinid (egy cukorbetegség elleni gyógyszer), immunosuppresszív szerek (everolimusz, sziorolimusz), ambriszentán és speciális daganatellenes gyógyszerek, az úgynevezett antraciklinek (mint például a doxorubicin).

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, (vagy nem biztos benne), akkor a Sandimmun Neoral szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### **A Sandimmun Neoral egyidejű bevétele étellel és itallal**

Ne vegye be a Sandimmun Neoral-t grépfrúttal vagy grépfrútlével. Ennek az az oka, hogy ezek hatással lehetnek a Sandimmun Neoral működésére.

### **Terhesség és szoptatás**

Mielőtt ezt a gyógyszert elkezdené szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel a Sandimmun Neoral terhesség alatti szedésének lehetséges kockázatait.

- **Mondja el kezelőorvosának, ha terhes vagy teherbe szeretne esni.** A Sandimmun Neoral-lal terhesség alatt szerzett tapasztalat korlátozott. Általánosságban a Sandimmun Neoral-t nem szabad terhesség alatt szedni. Amennyiben szükség van a gyógyszer szedésére, kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel a terhesség alatti szedés előnyeit és lehetséges kockázatait.
- **Mondja el kezelőorvosának, ha szoptat.** A szoptatás nem javasolt a Sandimmun Neoral-kezelés alatt. Ennek az az oka, hogy a hatóanyag, a ciklosporin átjut az anyatejbe. Ez hatással lehet a gyermekére.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Sandimmun Neoral alkoholt tartalmaz. Ez befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

### **A Sandimmun Neoral etanolt (alkoholt) tartalmaz**

A Sandimmun Neoral megközelítőleg 12,0 térfogat% etanolt (alkohol) tartalmaz, ami a transzplantált betegeknek alkalmazottan, adagonként legfeljebb 500 mg lehet. Ez adagonként közel 15 ml sörnek vagy 5 ml bornak felel meg.

Az alkohol ártalmas lehet alkoholizmus, epilepszia, agykárosodás, májbetegség esetén, vagy ha terhes vagy szoptat. Ártalmas lehet, ha ezt a gyógyszert gyermekeknek adják.

#### **A Sandimmun Neoral ricinusolajat tartalmaz**

A Sandimmun Neoral ricinusolajat tartalmaz, ami gyomortáji kellemetlen érzést és hasmenést okozhat.

### **3. Hogyan kell szedni a Sandimmun Neoral-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.  
Ne vegyen be többet a javasolt adagnál!

Ennek a gyógyszernek az adagját kezelőorvosa az Ön egyéni szükségletei alapján, körültekintően fogja módosítani. A túl sok gyógyszer hatással lehet a veséire. Rendszeresen vérvizsgálatokra és kontrollvizsgálatra küldik majd a kórházba, különösen egy transzplantáció után. Ez lehetőséget ad Önnek, hogy beszéljen kezelőorvosával a kezeléséről, és megbeszélje minden esetleges problémáját.

#### **Mennyit Sandimmun Neoral-t kell szednie?**

Kezelőorvosa pontosan kiszámolja majd az Ön Sandimmun Neoral adagját. Ez függ az Ön testsúlyától és attól, milyen betegségre szedi a gyógyszert. Kezelőorvosa azt is el fogja mondani Önnek, milyen gyakran szedje a gyógyszerét.

- **Felnőttek:**

- **Szerv-, csontvelő- vagy őssejt-transzplantáció**

- A teljes napi adag általában 2 mg és 15 mg között van testtömeg-kilogrammonként. Ez két adagra van osztva.
- Általában a nagyobb adagokat a transzplantáció előtt és közvetlenül utána alkalmazzák. Kisebb adagokat akkor alkalmazzák, ha az átültetett szerv vagy csontvelő már stabilizálódott.
- Kezelőorvosa úgy fogja módosítani az adagját, ahogy az a legjobb Önnek. Ehhez kezelőorvosának néhány vérvizsgálat elvégzésére lehet szüksége.

- **Endogén uveitisz**

- A teljes napi adag általában 5 mg és 7 mg között van testtömeg-kilogrammonként. Ez két adagra van osztva.

- **Nefrózis szindróma**

- A teljes napi adag felnőtteknél általában 5 mg testtömeg-kilogrammonként. Ez két adagra van osztva. A vesebetegségben szenvedő betegeknek a naponta bevett első adag nem lehet több, mint 2,5 mg testtömeg-kilogrammonként.

- **Súlyos reumás ízületi gyulladás**

- A teljes napi adag általában 3 mg és 5 mg között van testtömeg-kilogrammonként. Ez két adagra van osztva.

- **Pikkelysömör és atopiás bőrgyulladás**

- A teljes napi adag általában 2,5 mg és 5 mg között van testtömeg-kilogrammonként. Ez két adagra van osztva.

- **Gyermekek:**

- **Nefrózis szindróma**

- A teljes napi adag gyermekeknél általában 6 mg testtömeg-kilogrammonként. Ez két adagra van osztva. A vesebetegségben szenvedő betegeknek a naponta bevett első adag nem lehet több, mint 2,5 mg testtömeg-kilogrammonként.

Pontosan kövesse kezelőorvosa utasításait, és soha ne változtassa meg az adagot saját maga, még akkor sem, ha jól érzi magát.

#### **Átállítás Sandimmun-ról Sandimmun Neoral-ra**

Lehet, hogy szed már egy másik gyógyszert, amit Sandimmun lágy zselatin kapszulának vagy Sandimmun belsőleges oldatnak hívnak. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy ezt a gyógyszert Sandimmun Neoral belsőleges oldatra cseréli.

- Ezeknek a gyógyszereknek mindnek ciklosporin a hatóanyaga.
- A Sandimmun Neoral egy másik, hatékonyabb ciklosporin gyógyszerforma, mint a Sandimmun. A ciklosporin jobban felszívódik a vérébe a Sandimmun Neoral-ból, és a felszívódását valószínűleg kisebb mértékben befolyásolja a gyógyszer étellel történő bevétele. Ez azt jelenti, hogy a vérben a ciklosporin szintje egyenletesebb marad a Sandimmun Neoral mellett, mint a Sandimmun-nal.

Ha kezelőorvosa Sandimmun-ról állítja át Önt Sandimmun Neoral-ra:

- Ne térjen vissza a Sandimmun szedésére, csak akkor, ha kezelőorvosa azt mondja Önnek.
- A Sandimmun-ról Sandimmun Neoral-ra történő átállítása után kezelőorvosa egy rövid ideig szorosabban fogja ellenőrizni Önt. Ennek az az oka, hogy megváltozott a ciklosporin vérbe történő felszívódása. Kezelőorvosa meg fog győződni arról, hogy az egyéni szükségleteinek megfelelő, helyes adagot kapja.
- Kialakulhat Önnél néhány mellékhatás. Ha ez előfordul, szóljon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének. Lehet, hogy csökkenteni kell az adagját. Soha ne csökkentse saját maga az adagját, csak akkor, ha azt orvos mondta Önnek.

#### **Ha kezelőorvosa az egyik, szájon át szedett ciklosporin gyógyszerformáról egy másik szájon át szedhető gyógyszerformára állítja át Önt**

Miután az egyik, szájon át szedett ciklosporin gyógyszerformáról egy másikra váltott:

- Kezelőorvosa egy rövid ideig szorosabban fogja ellenőrizni Önt.
- Kialakulhat Önnél néhány mellékhatás. Ha ez előfordul, szóljon kezelőorvosának vagy gyógyszerészének. Lehet, hogy meg kell változtatni az adagját. Soha ne változtassa meg saját maga az adagját, csak akkor, ha azt orvos mondta Önnek.

#### **Mikor kell szedni a Sandimmun Neoral-t?**

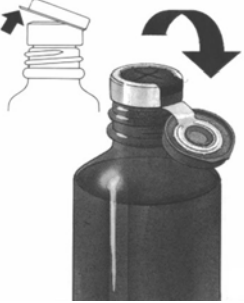


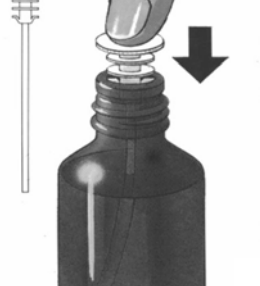
A Sandimmun Neoral-t **minden nap ugyanabban az időpontban** vegye be! Ez nagyon fontos, ha szervátültetése volt.

#### **Hogyan kell szedni a Sandimmun Neoral-t?**

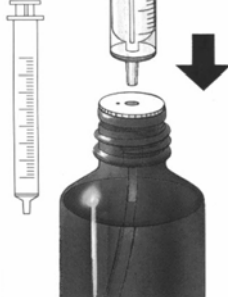
A napi adagot mindig 2 részre osztva kell bevenni.

- Az első alkalmazás esetén kövesse az 1 - 9. lépéseket.
- A következő alkalmazások esetén kövesse az 5 - 9. lépéseket.


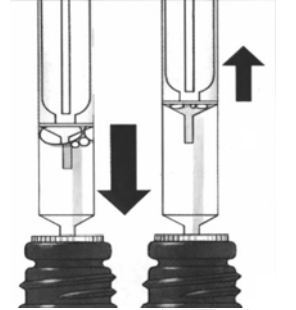
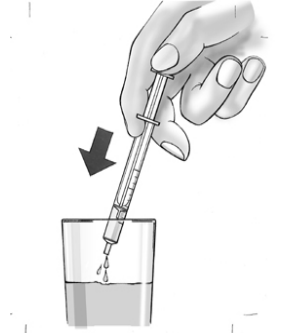

## Új palack Sandimmun Neoral belsőleges oldat megkezdése

1.	Nyissa fel a fém zárógyűrű közepén található fület.	
2.	Tépje le teljesen a zárógyűrűt.	
3.	Vegye ki a fekete dugót, és dobja ki.	
4.	A csövet, melynek végén fehér dugó található nyomja be erősen a palack nyakába.	

### Mérje ki az adagját

5.	Attól függően válassza ki a fecskendőt, hogy mennyi gyógyszert kell kimérnie: <ul style="list-style-type: none"><li>- 1 ml vagy kevesebb gyógyszerhez használja az 1 ml-es fecskendőt.</li><li>- 1 ml-nél több gyógyszerhez használja az 4 ml-es fecskendőt.</li></ul> A fecskendő végét illessze a fehér dugóba.	
----	---	---



<p>6.</p>	<p>Addig húzza ki a dugattyút, amíg fel nem szívta a megfelelő mennyiségű gyógyszert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A dugattyúgyűrű alsó részének a fecskendőnek azzal a jelzésével kell egyvonalban lennie, ami a gyógyszer mennyiségét mutatja.</li> </ul>	
<p>7.</p>	<p>Néhányszor tolja be és húzza ki a dugattyút.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ez eltávolít minden nagyobb légbuborékot. Nem baj, ha van néhány apró buborék a fecskendőben. Ez nem befolyásolja az adagot.</li> </ul> <p>Gondoskodjon arról és győződjön meg róla, hogy a fecskendőben a megfelelő mennyiségű gyógyszer legyen. Ezután húzza ki a fecskendőt a palackból.</p>	
<p>8.</p>	<p>A fecskendőben lévő gyógyszert nyomja bele egy kis folyadékot tartalmazó pohárba, ami lehetőség szerint narancslé vagy almalé legyen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vigyázzon, a fecskendő ne érjen a pohárban lévő folyadékba.</li> <li>- Keverje össze, és azonnal igya meg a pohár teljes tartalmát.</li> </ul>	
<p>9.</p>	<p>Használat után a fecskendő külső részét törölje meg egy száraz törlővel.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ezután tegye vissza a fecskendőt a tartójába.</li> <li>- A fehér dugót és a csövet hagyja a palackban.</li> <li>- Zárja le a palackot a mellékelt kupakkal.</li> </ul>	

### Mennyi ideig kell szedni a Sandimmun Neoral-t?

Kezelőorvosa el fogja majd mondani Önnek, hogy mennyi ideig kell szednie a Sandimmun Neoral-t. Ez attól függ, hogy transzplantáció után vagy egy súlyos bőrbetegség, reumás ízületi gyulladás, uveitisz vagy nefrózis szindróma miatt szedi-e a gyógyszert. A súlyos bőrkétség esetén a kezelés rendszerint 8 hétig tart.

Addig folytassa a Sandimmun Neoral szedését, amíg kezelőorvosa mondja.

Ha kérdése van azzal kapcsolatban, hogy mennyi ideig szedje a Sandimmun Neoral-t, beszéljen kezelőorvosával vagy a gyógyszerészével.

### Ha az előírtnál több Sandimmun Neoral-t vett be

Ha véletlenül túl sokat vett be a gyógyszeréből, azonnal szóljon kezelőorvosának, vagy menjen a legközelebbi kórház sürgősségi osztályára. Orvosi segítségre lehet szüksége.

#### **Ha elfelejtette bevenni a Sandimmun Neoral-t**

- Ha elfelejt bevenni egy adagot, vegye be, amint eszébe jut. Azonban ha már majdnem itt az ideje a következő adagnak, akkor hagyja ki az elfelejtett adagot. Folytassa a gyógyszer szedését úgy, mint ezelőtt.
- Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

#### **Ha idő előtt abbahagyja a Sandimmun Neoral szedését**

Ne hagyja abba a Sandimmun Neoral szedését, kivéve, ha kezelőorvosa azt mondja Önnek.

Akkor is folytassa a Sandimmun Neoral szedését, ha jobban érzi magát. A Sandimmun Neoral-kezelés abbahagyása növelheti az átültetett szerv kilökődésének kockázatát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

#### **Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek**

**Azonnal szóljon kezelőorvosának**, ha az alábbi, súlyos mellékhatások bármelyikét észleli:

- Mint minden, az immunrendszerre ható gyógyszer, a ciklosporin is befolyásolhatja a szervezet fertőzésekkel szembeni védekezőképességét, valamint daganatokat vagy rákos megbetegedéseket okozhat, elsősorban a bőrön. A fertőzés tünetei a láz vagy a torokfájás lehetnek.
- Látászavart, koordinációs zavart, ügyetlenséget, emlékezetkiesést, beszédzavart okozhat vagy megnehezítheti mások beszédének a megértését, és izomgyengeséget idézhet elő. Ezek a progresszív multifokális leukoencefalopátia nevű agyi fertőzés tünetei lehetnek.
- Az agyi problémák olyan tünetekkel jelentkezhetnek, mint például a görcsrohamok, a zavartság, a tájékozódási zavar, a csökkent reakciókészség, személyiségváltozások, izgatottság, álmatlanság, a látás megváltozása, vakság, kóma, a teljes test vagy a test egy részének lebénulása, nyakmerevség, beszédzavarral és szokatlan szemmozgásokkal vagy azok nélkül fellépő koordinációs zavar.
- A szemfenék vizenyője. Ez homályos látással társulhat. A koponya belsejében kialakuló magasabb nyomás is befolyásolhatja a látását (benignus intrakraniális hipertónia).
- A bőr és a szemek besárgulásával, hányingerrel, étvágytalansággal és sötét vizelettel járó vagy ezek nélküli májbetegségek és májkárosodás.
- Vesebetegségek, amelyek nagymértékben csökkentik a termelődő vizelet mennyiségét.
- A vörösvértestek vagy vérlemezkék alacsony száma. Tünetei közé tartozik a sápadt bőr, a fáradtság, a légszomj, a sötét vizelet (ez a vörösvértestek szétesésének a jele), a nyilvánvaló ok nélkül kialakuló véraláfutás vagy vérzés, a zavartság, a dezorientáció, a csökkent éberség és a vesebetegségek.

#### **A további mellékhatások közé tartozik:**

**Nagyon gyakori mellékhatások:** Ezek a mellékhatások 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek.

- Veseproblémák.
- Magas vérnyomás.
- Fejfájás.
- Remegés, amit nem tud abbahagyni.

- Túlzott szőrnövekedés a testen és az arcán.
- Magas vérzsírszint.

Ha ezek bármelyike súlyos formában jelentkezik, **szóljon kezelőorvosának.**

**Gyakori mellékhatások:** Ezek a mellékhatások 100 beteg közül 1-10 beteget érinthetnek.

- Görcsrohamok.
- Májbetegségek.
- Magas vércukorszint.
- Fáradtság.
- Étvágytalanság.
- Hányinger, hányás, hasi fájdalom, székrekedés, hasmenés.
- Fokozott szőrnövekedés.
- Faggyúmirigy-gyulladás (akne), hóhullámok.
- Láz.
- Alacsony fehérvérsejtszám.
- Zsibbadás és bizsergés.
- Izomfájdalom, izomgörcs.
- Gyomorfekély.
- Az íny túlbutjánzása, ami beborítja a fogait.
- Magas húgysav- vagy káliumszint a vérben, alacsony magnéziumszint a vérben.

Ha ezek bármelyike súlyos formában jelentkezik, **szóljon kezelőorvosának.**

**Nem gyakori mellékhatások:** Ezek a mellékhatások 1000 beteg közül 1-10 beteget érinthetnek.

- Agyi betegségek tünetei, ezek közé tartozik a hirtelen kialakuló görcsroham, a mentális zavartság, álmatlanság, dezorientáció (térbeli és időbeni tájékozódási zavar), látászavar, eszméletlenség, gyengeségérzés a végtagokban, mozgászavar.
- Bőrkiütés.
- Testszerte kialakuló vizenyő.
- Testtömeg-növekedés.
- Alacsony vörösvértestszám, alacsony vérlemezkeshatószám a vérben, ami növelheti a vérzés kockázatát.

Ha ezek bármelyike súlyos formában jelentkezik, **szóljon kezelőorvosának.**

**Ritka mellékhatások:** Ezek a mellékhatások 10 000 beteg közül 1-10 beteget érinthetnek.

- Az ujjak és a lábujjak zsibbadásával és bizsergésével járó, az idegrostokat érintő betegségek.
- Erős felhasi fájdalommal kísért hasnyálmirigy-gyulladás.
- Izomgyengeség, izomerő-csökkenés, izomfájdalom a lábakban vagy a karokban, vagy bárhol máshol a szervezetben.
- A vörösvértestek pusztulása, következményes veseproblémákkal, amelyek olyan tünetekkel járnak, mint például az arc, a has, a kezek és/vagy a lábak vizenyője, csökkent vizeletürítés, nehézlégzés, mellkasi fájdalom, görcsrohamok, eszméletlenség.
- A menstruációs ciklus megváltozása, az emlők megnagyobbodása férfiaknál.

Ha ezek bármelyike súlyos formában jelentkezik, **szóljon kezelőorvosának.**

**Nagyon ritka mellékhatások:** Ezek a mellékhatások 100 000 beteg közül 1-10 beteget érinthetnek.

- A szemfenék vizenyője, ami a koponya belsejében lévő nyomás megnövekedésével lehet összefüggésben, és látászavarokkal járhat.

Ha ez súlyos formában jelentkezik, **szóljon kezelőorvosának.**

**Nem ismert gyakoriságú, egyéb mellékhatások:** A gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg.

- Súlyos májbetegségek a bőr vagy a szemek besárgulásával vagy anélkül, kísérheti hányinger, étvágytalanság, sötét vizelet, az arc, a lábak, a kezek feldagadása és/vagy testszerte kialakuló vizenyő.
- Bőr alatti bevérzés vagy bíborszínű foltok a bőrön, nyilvánvaló ok nélkül, hirtelen kialakuló vérzés.
- Migrén vagy erős fejfájás, gyakran hányingerrel és hányással, valamint fényérzékenységgel.

Ha ezek bármelyike súlyos formában jelentkezik, **szóljon kezelőorvosának.**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

#### **További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél**

A gyermekeknél és a serdülőknél nem várhatók más mellékhatások, mint a felnőtteknél.

### **5. Hogyan kell a Sandimmun Neoral-t tárolni?**

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A csomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza a gyógyszert.
- Szobahőmérsékleten (15°C – 30°C) tárolandó.
- Hűtőszekrényben nem tárolható! 20°C alatt ne tárolja 1 hónapnál tovább. Ennek az az oka, hogy ez a készítmény olajokat tartalmaz, amelyek alacsony hőmérsékleten megszilárdulhatnak.
- Ha a gyógyszert véletlenül hűtőszekrénybe teszi, az ismételt alkalmazás előtt hagyja szobahőmérsékletűre melegedni. A gyógyszerben lévő pelyhes csapadék vagy kevés üledék nem befolyásolja a gyógyszer hatását vagy biztonságos alkalmazhatóságát. Az adag továbbra is pontosan kimérhető a fecskendővel.
- Felbontás után a palack tartalma 2 hónapig stabil. Két hónap után egy új palackot kell alkalmaznia.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

### **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

#### **Mit tartalmaz a Sandimmun Neoral**

- A készítmény hatóanyaga a ciklosporin. Egy milliliter belsőleges oldat 100 mg ciklosporint tartalmaz.
- Egyéb összetevők: DL-alfa-tokoferol, vízmentes etanol, propilén-glikol, kukoricaolaj mono-, di- és trigliceridek, makrogol-glicerín-éter-hidroxisztearát (Ph.Eur.) / polioxil 40 hidrogénezett ricinusolaj (USP).

#### **Milyen a Sandimmun Neoral külleme és mit tartalmaz a csomagolás**

A Sandimmun Neoral belsőleges oldat formájában kapható. Ez egy tiszta, halványsárga - barnás oldat.

50 ml-es üveg palackban kapható, két fecskendővel az adag kiméréséhez.

- Az 1 ml-es fecskendő 1 ml-es vagy annál kisebb adagok kimérésére szolgál. A fecskendő minden jelzése 0,05 ml-t jelent. Ez 5 mg ciklosporint tartalmaz.
- A 4 ml-es fecskendő az 1 ml-nél nagyobb, de legfeljebb 4 ml-es adagok kimérésére szolgál. A fecskendő minden jelzése 0,1 ml-t jelent. Ez 10 mg ciklosporint tartalmaz.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

[A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

{Tel.}

{Fax}

{E-mail}

**Ezt a gyógyszert az Európai Gazdasági Térség tagállamaiban az alábbi neveken engedélyezték:**

{tagállam megnevezése} {gyógyszer neve}

{tagállam megnevezése} {gyógyszer neve}

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}**

[A tagállam tölti ki]