

III PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA, ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Pastaba:

Ši Preparato charakteristikų santrauka, ženklinimo ir pakuotės lapelio versija galioja Komisijos sprendimo priėmimo metu.

Po Komisijos sprendimo priėmimo, Šalies Narės kompetentingos institucijos atnaujins preparato informaciją.

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sandimmun ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 25 mg minkštosios kapsulės
Sandimmun ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 50 mg minkštosios kapsulės
Sandimmun ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 100 mg minkštosios kapsulės
[Žr. I priedą įrašyti nacionalinius duomenis]

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kapsulėje yra 25 mg ciklosporino.
Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:
Etanolis: 25 mg kapsulėje. Sandimmun minkštojoje kapsulėje yra 12,8 % V/V etanolio (10,2 % m/V).
Kiekvienoje kapsulėje yra 50 mg ciklosporino.
Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:
Etanolis: 50 mg kapsulėje. Sandimmun minkštojoje kapsulėje yra 12,8 % V/V etanolio (10,2 % m/V).
Kiekvienoje kapsulėje yra 100 mg ciklosporino.
Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:
Etanolis: 100 mg kapsulėje. Sandimmun minkštojoje kapsulėje yra 12,8% V/V etanolio (10,2% m/V).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Minkštoji kapsulė

Rausvos spalvos, ovalios minkštosios želatinos kapsulės
Geltonos prinokusių kukurūzų spalvos, pailgos minkštosios želatinos kapsulės
Pilkšvai rausvos spalvos, pailgos minkštosios želatinos kapsulės

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Transplantacijos indikacijos

Solidinių organų transplantacija

Transplantato atmetimo, atsirandančio po solidinio organo transplantacijos, profilaktika.

Ląstelinio imuniteto sukkelto transplantato atmetimo, atsiradusio anksčiau kitų imunosupresantų vartojusiems ligoniams, gydymas.

Kaulų čiulpų transplantacija

Transplantato atmetimo, atsirandančio po alogeninio kaulų čiulpų ir kamieninių ląstelių persodinimo, profilaktika.

Transplantato prieš šeimininką ligos (TPŠL) profilaktika ir gydymas.

Ne transplantacijos indikacijos

Endogeninis uveitas

Keliančio aklumo pavojų, tarpinio ar užpakalinio neinfekcinio uveito gydymas, kai įprastinis gydymas neveiksmingas ar taip gydant atsiranda nepriimtinas nepageidaujamas poveikis.

Behcet uveito su pasikartojančiu tinklainės uždegimu gydymas pacientams, kuriems nenustatyta neurologinių simptomų.

Nefrozinis sindromas

Nuo steroidų priklausomo ir steroidams atsparaus nefrozinio sindromo, sukkelto pirminės glomerulų ligos (pavyzdžiui, minimalių pokyčių nefropatijos, židininės segmentinės glomerulosklerozės ar membraninio glomerulonefrito), gydymas.

Sandimmun gali būti vartojama pasiekti ir išlaikyti ligos remisiją. Vaistinio preparato taip pat gali būti vartojama išlaikyti steroidų sukeltą remisiją ir tokiu būdu nutraukti steroidų vartojimą.

Reumatoidinis artritas

Sunkaus, aktyvaus reumatoidinio artrito gydymas.

Žvynelinė

Sunkios žvynelinės gydymas pacientams, kuriems įprastinis gydymas neveiksmingas arba netinkamas.

Atopinis dermatitas

Sandimmun skirtas sunkaus atopinio dermatito gydymui, jei reikalinga sisteminė terapija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Pateikiamas per burną vartojamo vaistinio preparato dozių intervalas yra tik rekomendacinio pobūdžio.

Sandimmun paros dozę reikia vartoti per du kartus, lygiai paskirsčius paros laikotarpiui. Sandimmun rekomenduojama vartoti tuo pačiu dienos metu ir tokiu pat būdu valgio metu ar nevalgius.

Sandimmun turi paskirti gydymo imunosupresantais ir (arba) organų transplantacijos srityje patirties turintis gydytojas arba gydymas turi būti skiriamas glaudžiai bendradarbiaujant su šiuo gydytoju.

Transplantacijos indikacijos

Solidinių organų transplantacija

Gydytas Sandimmun pradedamas skiriant 10–15 mg/kg kūno svorio paros dozę, kuri padalinta į dvi dalis duodama 12 valandų prieš operaciją. Po operacijos tokia pat palaikomąja doze gydoma 1–2 savaites. Vėliau, stebint koncentraciją kraujyje ir atsižvelgiant į vietinį imunosupresantų vartojimo protokolą, dozė palaipsniui mažinama iki rekomenduojamos palaikomosios, t. y. 2–6 mg/kg kūno svorio, paros dozės, kuri vartojama per du kartus.

Jei Sandimmun skiriama kartu su kitais imunitetą slopinančiais vaistiniais preparatais, pvz., kortikosteroidais, arba šis vaistinis preparatas yra gydymo trimis ar keturiais vaistiniais preparatais sudėtinė dalis, iš pradžių gali būti skiriama mažesnė dozė (pvz., 3–6 mg/kg kūno svorio paros dozė per du kartus).

Kaulų čiulpų transplantacija

Pradinė dozė skiriama dieną prieš transplantaciją, dažniausiai pasirenkamas Sandimmun koncentratas infuziniam tirpalui. Rekomenduojama pradinė į veną leidžiama paros dozė yra 3–5 mg/kg kūno svorio. Tokia vaistinio preparato dozė po transplantacijos infuzuojama kasdien ilgiausiai 2 savaites, paskui pradedamas palaikomasis gydymas geriamąja Sandimmun forma. Palaikomajam gydymui skiriama maždaug 12,5 mg/kg kūno svorio paros dozė per du kartus.

Gydyti tokia palaikomąja doze reikia mažiausiai 3 mėnesius (geriau 6 mėnesius), paskui ji laipsniškai mažinama ir, praėjus metams po transplantacijos, gydymas visiškai nutraukiamas.

Jei gydyti pradedama Sandimmun, rekomenduojama paros dozė yra 12,5–15 mg/kg kūno svorio per du kartus (pradedama vartoti dieną prieš transplantaciją).

Jei yra virškinimo trakto sutrikimų, gali mažėti vaistinio preparato absorbcija, todėl gali reikėti skirti didesnę Sandimmun dozę arba pasirinkti intraveninę Sandimmun formą.

Kai kuriems ligoniams nutraukus gydymą ciklosporinu, pasireiškia Transplantato prieš šeimininką liga (TPŠL), tačiau atnaujinus gydymą ji paprastai išnyksta. Tokiu atveju reikia skirti pradinę įsotinamąją 10-12,5 mg/kg kūno svorio dozę per burną, o vėliau kasdien skirti anksčiau pasiektą tinkamą palaikomąją dozę. Lengvą lėtinę TPŠL formą reikėtų gydyti maža Sandimmun doze.

Ne transplantacijos indikacijos

Sandimmun skiriant bet kuriai nustatytai ne transplantacijos indikacijai, reikia laikytis toliau išvardytų bendrųjų taisyklių.

Prieš pradedant skirti gydymą reikia nustatyti pradinę inkstų funkciją, atliekant bent du tyrimus. Suaugusiųjų inkstų funkcijai įvertinti galima naudoti pagal MDRD formulę apskaičiuoto glomerulų filtracijos greičio (aGFG) reikšmę, o vaikų aGFG rodikliui įvertinti reikia naudoti atitinkamai parinktą formulę. Kadangi Sandimmun gali pabloginti inkstų funkciją, pacientams ją būtina dažnai tirti. Tais atvejais, kai aGFG reikšmė sumažėja daugiau kaip 25 % nuo pradinių reikšmių ir tokia nustatoma daugiau kaip vieno tyrimo metu, Sandimmun dozę reikia mažinti 25-50 %. Jeigu aGFG reikšmė sumažėja daugiau kaip 35 % nuo pradinių reikšmių, reikia apsvarstyti tolesnio Sandimmun dozės mažinimo galimybę. Šių rekomendacijų reikia laikytis net ir tais atvejais, kai aGFG reikšmė pacientui vis dar yra normaliųjų laboratorinių reikšmių ribose. Jeigu sumažinus vaistinio preparato dozę per vieną mėnesį aGFG reikšmė nepadidėja, Sandimmun vartojimą reikia nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

Būtina reguliariai matuoti kraujospūdį.

Prieš pradedant vaistinio preparato vartojimą būtina nustatyti bilirubino koncentraciją ir kepenų funkcijos rodiklius, o gydymo metu šiuos rodiklius rekomenduojama atidžiai stebėti. Prieš pradedant gydymą ir reguliariai vaistinio preparato vartojimo metu rekomenduojama tirti lipidų, kalio, magnio ir šlapimo rūgšties koncentracijas serume.

Vaistinio preparato skiriant ne transplantacijos indikacijoms, gali būti svarbu retkarčiais ištirti ciklosporino koncentraciją kraujyje, pvz., kai Sandimmun skiriama kartu su ciklosporino farmakokinetiką galinčiomis pakeisti medžiagomis arba pasireiškus neįprastam klinikiniam atsakui (pvz., nustačius veiksmingumo stoką ar padidėjusį vaistinio preparato netoleravimą, kaip antai, sutrikusią inkstų funkciją).

Įprastas vaistinio preparato vartojimo būdas yra per burną. Jeigu skiriama koncentrato infuziniam tirpalui, reikia atidžiai apsvarstyti, ar skiriama pakankama dozė į veną ir ar ji atitinka per burną vartojamą vaistinio preparato dozę. Rekomenduojama pasikonsultuoti su ciklosporino skyrimo patirties turinčiu gydytoju.

Bendra paros dozė niekada negali viršyti 5 mg/kg kūno svorio, išskyrus skiriant aklumo pavojų keliančiu endogeniniu uveitu sergantiems pacientams ir nefroziniu sindromu sergantiems vaikams.

Palaikomajam gydymui skiriama mažiausioji veiksminga ir gerai toleruojama dozė turi būti nustatoma individualiai.

Pacientams, kuriems per nustatytą laiką (specifinė informacija apie tai pateikiama toliau) nepasiekiamas tinkamas atsakas arba veiksminga dozė neatitinka nustatytų saugumo rekomendacijų, gydymą Sandimmun reikia nutraukti.

Endogeninis uveitas

Ligos remisijai sukelti rekomenduojama iš pradžių skirti 5 mg/kg kūno svorio paros dozę per du kartus. Tokią dozę reikia skirti tol, kol pasireišk ūminio rainelės uždegimo remisija ir pagerės regėjimo aštrumas. Jei liga atspari gydymui, ribotą laiką galima gydyti didesne, t. y. 7 mg/kg kūno svorio, paros doze.

Jei remisijai pasiekti ar akių uždegimo recidyvų profilaktikai monoterapijos Sandimmun nepakanka, galima kartu skirti sisteminio poveikio kortikosteroidų (0,2-0,6 mg/kg kūno svorio prednizono arba ekvivalentišką kitokio kortikosteroido paros dozę). Po 3 mėnesių kortikosteroidų dozę galima mažinti iki mažiausios veiksmingos dozės.

Palaikomojo gydymo metu dozę reikėtų lėtai mažinti iki mažiausios veiksmingos paros dozės, kuri remisijos laikotarpiu turėtų būti ne didesnė kaip 5 mg/kg kūno svorio.

Prieš pradėdant skirti imunosupresantų, reikia atmesti infekcines uveito priežastis.

Nefrozinis sindromas

Ligos remisijai sukelti rekomenduojamą paros dozę reikia vartoti per burną per 2 kartus.

Jei inkstų funkcija normali (išskyrus proteinuriją), rekomenduojama paros dozė nurodyta toliau:

- suaugusiesiems: 5 mg/kg kūno svorio,
- vaikams: 6 mg/kg kūno svorio.

Jei inkstų veikla sutrikusi, iš pradžių reikia vartoti ne didesnę kaip 2,5 mg/kg kūno svorio paros dozę.

Kartu su Sandimmun rekomenduojama vartoti mažas geriamųjų kortikosteroidų dozes, jei gydymo vien Sandimmun veiksmingumas yra nepakankamas, ypač jei pacientas serga steroidų poveikiui nejautriu nefroziniu sindromu.

Laikas iki ligos pagerėjimo svyruoja nuo 3 mėnesių iki 6 mėnesių, priklausomai nuo glomerulopatijos tipo. Jeigu per šį laikotarpį pacientų būklė nepagerėja, gydymą Sandimmun reikia nutraukti.

Vaistinio preparato dozę būtina nustatyti kiekvienam pacientui atskirai, atsižvelgiant į veiksmingumą (proteinuriją) ir saugumą, tačiau paros dozė suaugusiesiems neturi viršyti 5 mg/kg kūno svorio, o vaikams – 6 mg/kg kūno svorio.

Palaikomojo gydymo metu dozę reikia lėtai mažinti iki mažiausios veiksmingos dozės.

Reumatooidinis artritas

Rekomenduojama paros dozė pirmomis 6 gydymo savaitėmis yra 3 mg/kg kūno svorio. Ji vartojama per burną per du kartus. Jei poveikis yra nepakankamas, dozę reikia laipsniškai didinti iki didžiausios toleruojamos dozės, tačiau ji neturi viršyti 5 mg/kg kūno svorio paros dozės. Kad pasireikštų pakankamas Sandimmun poveikis, tokią pradinę vaistinio preparato dozę gali reikėti vartoti iki 12 savaičių.

Palaikomajam gydymui dozė individualiai titruojama iki mažiausios veiksmingos dozės, atsižvelgiant į vaistinio preparato toleravimą.

Kartu su Sandimmun galima vartoti mažas geriamųjų kortikosteroidų ir (arba) nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVPNU) dozes (žr. 4.4 skyrių). Be to, Sandimmun galima vartoti kartu su mažomis kartą per savaitę skiriamo metotreksato dozėmis pacientams, kuriems gydymas vien metotreksatu yra nepakankamai veiksmingas. Tokiu atveju iš pradžių skiriama 2,5 mg/kg kūno svorio Sandimmun paros dozė per du kartus, vėliau ją galima didinti iki didžiausios toleruojamos dozės.

Žvynelinė

Sandimmun turi paskirti žvynelinės diagnostikos ir gydymo patirties turintis gydytojas. Kadangi ši būklė įvairi, gydymą būtina nustatyti kiekvienam pacientui atskirai. Remisijai sukelti rekomenduojama pradinė dozė yra 2,5 mg/kg kūno svorio per parą per du kartus. Jei per 1 mėnesį ligos simptomai nesusilpnėja, paros dozė gali būti laipsniškai didinama, tačiau ji negali viršyti 5 mg/kg kūno svorio. Pacientų, kuriems po 6 savaičių gydymo 5 mg/kg kūno svorio ciklosporino paros dozė ligos simptomus susilpnina nepakankamai arba kuriems pasiekta veiksminga dozė neatitinka saugaus vartojimo reikalavimų, gydymą reikia nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kurių būklę būtina labai greitai palengvinti, galima skirti pradinę 5 mg/kg kūno svorio paros dozę. Kai tik pasireiškia pageidaujamas atsakas, Sandimmun vartojimą galima nutraukti ir paskui atsiradusį ligos recidyvą vėl pradėti gydyti ankstesne veiksminga Sandimmun doze. Kai kuriems pacientams gali reikėti nuolatinio palaikomojo gydymo.

Palaikomajam gydymui dozę kiekvienam pacientui būtina palaipsniui mažinti iki mažiausios veiksmingos paros dozės, kuri turėtų būti ne didesnė kaip 5 mg/kg kūno svorio.

Atopinis dermatitas

Sandimmun turi paskirti atopinio dermatito diagnostikos ir gydymo patirties turintis gydytojas. Kadangi ši būklė įvairi, gydymą būtina nustatyti kiekvienam pacientui atskirai. Rekomenduojama skirti 2,5-5 mg/kg kūno svorio paros dozę. Ją reikia gerti per du kartus. Jei pradėjus gydyti 2,5 mg/kg kūno svorio paros doze per dvi savaites būklė nepagerėja, paros dozę galima greitai didinti iki didžiausios, t. y. 5 mg/kg kūno svorio, dozės. Pacientus, kurių liga labai sunki, greitas ir pakankamas būklės pagerėjimas daug dažniau pasiekiamas, jei pradedama gydyti 5 mg/kg kūno svorio paros doze. Kai tik pasireiškia reikiamas atsakas, dozę reikia laipsniškai mažinti ir, jei tik įmanoma, Sandimmun vartojimą nutraukti. Vėlesnius ligos recidyvus galima gydyti tolesniais Sandimmun kursais.

Nors 8 savaitių gydymo gali pakakti, kad oda taptų sveika, nustatyta, kad iki 1 metų trunkantis gydymas yra veiksmingas ir gerai toleruojamas, jei laikomasi stebėjimo nurodymų.

Per burną vartojamų ciklosporino formų keitimas

Pacientams po transplantacijos vienos per burną vartojamos ciklosporino formos skyrimą keisti kita forma reikia prižiūrint gydytojui, įskatant ciklosporino koncentracijos kraujyje tyrimą.

Ypatingos pacientų grupės

Pacientai, kuriems sutrikusi inkstų veikla

Visos indikacijos

Per inkstus eliminuojamas nedidelis ciklosporino kiekis, todėl jo farmakokinetikai inkstų funkcijos sutrikimas reikšmingos įtakos neturi (žr. 5.2 skyrių). Tačiau dėl nefrotoksinio vaistinio preparato poveikio (žr. 4.8 skyrių), rekomenduojama atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Ne transplantacijos indikacijos

Pacientams, kuriems sutrikusi inkstų veikla (išskyrus sergančiuosius nefroziniu sindromu), ciklosporino skirti nereikėtų (žr. 4.4 skyriuje informaciją apie papildomas atsargumo priemones ne transplantacijos indikacijoms). Nefroziniu sindromu sergantiems pacientams, kuriems sutrikusi inkstų veikla, pradinė vaistinio preparato paros dozė neturi viršyti 2,5 mg/kg kūno svorio.

Pacientai, kuriems sutrikusi kepenų veikla

Ciklosporinas ekstensyviai metabolizuojamas kepenyse. Pacientams, kuriems sutrikusi kepenų veikla, gali būti stebima maždaug 2-3 kartus padidėjusi ciklosporino ekspozicija. Siekiant vaistinio preparato koncentraciją kraujyje išlaikyti rekomenduojamose tikslinėse ribose pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas, gali reikėti mažinti dozę (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius); taip pat rekomenduojama ciklosporino koncentraciją kraujyje stebėti tol, kol pasiekiamos stabilios koncentracijos reikšmės.

Vaikų populiacija

I klinikinius tyrimus buvo įtraukti vyresni kaip 1 metų vaikai. Kai kurių tyrimų duomenimis, vaikams prireikė ir jie toleravo didesnę ciklosporino dozę (apskaičiuotą kilogramui kūno svorio) negu suaugusieji.

Sandimmun nerekomenduojama vartoti vaikams ne transplantacijos indikacijoms, išskyrus nefrozinį sindromą (žr. 4.4 skyrių).

Senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems)

Sandimmun vartojimo senyviems asmenims patirties yra nedaug.

Reumatoidinio artrito gydymo ciklosporinu klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad 65 metų arba vyresniems pacientams gydymo metu dažniau galima sistolinė hipertenzija ir po 3-4 gydymo mėnesių jiems dažniau pasireiškė 50 % arba daugiau padidėjusi kreatinino koncentracija serume, lyginant su buvusiu iki pradedant gydymą.

Senyviems pacientams dozę reikia nustatyti atsargiai, paprastai iš pradžių skirti mažiausią dozavimo intervalo dozę, atsižvelgiant į dažnesnį kepenų, inkstų ar širdies veiklos susilpnėjimą ir dažnesnes kitas paciento ligas ar gydymą kitais vaistiniais preparatais bei į padidėjusį imlumą infekcijoms.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Sandimmun kapsules reikia nuryti nepažeistas.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Kartu vartojant produktus, kurių sudėtyje yra *Hypericum perforatum* (paprastosios jonažolės) (žr. 4.5 skyrių).

Kartu vartojant vaistinius preparatus, kurie yra daugelio vaistinių preparatų eliminacijos sistemos nešiklio P-glikoproteino (angl. *multidrug efflux transporter P-glycoprotein*) ar organinių anijonų pernašos baltymų (angl. *organic anion transporter proteins*, OATP) substratai ir kurių koncentracijos padidėjimas plazmoje yra susijęs su sunkiais ir (arba) gyvybei pavojingais reiškiniais, pvz., bosentano, dabigatrano eteksilato ir aliskireno (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Paciento būklės stebėjimas

Gydyti Sandimmun gali tik gydytojas, turintis gydymo imunosupresantais patirties ir galintis užtikrinti tinkamą ligonio stebėjimą, įskaitant reguliarių ir išsamų klinikinės būklės ištyrimą, kraujospūdžio matavimą bei laboratorinių saugumo rodmenų kontrolę. Sandimmun vartojančius ligonius, kuriems atlikta transplantacija, būtina gydyti įstaigose, kuriose yra reikiama laboratorinė ir palaikomajam gydymui būtina įranga. Už palaikomąjį paciento gydymą atsakingas gydytojas turi gauti visą informaciją apie ligonio būklę.

Limfomos ir kiti piktybiniai navikai

Ciklosporinas, kaip ir kitokie imunosupresantai, didina limfomų bei kitokių piktybinių navikų, ypač odos, pasireiškimo riziką. Manoma, kad didesnė rizika yra labiau susijusi su imuniteto slopinimo laipsniu ir trukme, negu su vartojamo preparato pobūdžiu.

Vadinasi, vartoti iš karto kelių imunosupresantų (įskaitant ciklosporiną) reikia atsargiai, kadangi gali dažniau pasireikšti limfoproliferacinių sutrikimų bei atsirasti solidinių organų navikų, kurie kai kuriais atvejais gali lemti mirtį.

Atsižvelgiant į galimą piktybinių odos darinių atsiradimo riziką, Sandimmun vartojančius pacientus, ypatingai šio preparato vartojančius žvynelinei ar atopiniam dermatitui gydyti, reikia įspėti vengti pernelyg ilgai būti saulėje be apsaugos priemonių, taip pat jiems negalima kartu skirti gydymo ultravioletiniais B spinduliais ar PUVA fotochemoterapijos.

Infekcijos

Kaip ir kitokie imunosupresantai, ciklosporinas skatina įvairių bakterinių, grybelinių, parazitinių bei virusinių ligų, kurias dažnai sukelia oportunistinės padermės, atsiradimą. Pacientams, vartojantiems ciklosporino, dėl latentinio poliomos viruso aktyvavimosi, gali pasireikšti su poliomos virusu susijusi nefropatija (PVSN), ypač BK viruso nefropatija (BKVN), arba su JC virusu susijusi progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL). Šios būklės dažnai yra lydimos stipraus bendro imunitetą slopinančio poveikio, todėl pacientams, kuriems slopinamas imunitetas ir progresuoja inkstų funkcijos

sutrikimas arba yra neurologinių simptomų, turi būti apsvaistinta šių būklių diferencinė diagnostika. Gauta pranešimų apie sunkius ir (arba) mirtimi pasibaigusius atvejus. Ligoniams, ypač ilgai gydomiems iš karto keliais imunosupresantais, reikia taikyti veiksmingas prevencijos ir gydymo priemonės.

Toksinis poveikis inkstams

Gydymo Sandimmun metu dažnai serume gali padidėti kreatinino ir šlapalo koncentracija (ši komplikacija gali būti sunki). Šie funkciniai pokyčiai priklauso nuo dozės ir iš pradžių yra laikini. Sumažinus vaistinio preparato dozę, jie paprastai išnyksta. Kai kuriems ilgai gydomiems ligoniams gali atsirasti inkstų struktūros pokyčių (pvz., intersticinė fibrozė), kuriuos būtina skirti nuo lėtinės atmetimo reakcijos sukeltų pokyčių (jų gali atsirasti pacientams, kuriems persodinti inkstai). Todėl būtina dažnai tirti inkstų funkciją, atsižvelgiant į vietines gaires, kai vaistinio preparato skiriama atitinkamai indikacijai (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Toksinis poveikis kepenims

Sandimmun taip pat gali sukelti nuo dozės priklausomą, laikiną bilirubino koncentracijos serume ir, retkarčiais, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimą (žr. 4.8 skyrių). Vaistiniui preparatui patekus į rinką, sužinota ar gauta spontaninių pranešimų apie ciklosporinu gydytiems pacientams pasireiškusius toksinio poveikio kepenims ir kepenų pažeidimo, įskaitant cholestazės, geltos, hepatito ir kepenų nepakankamumo, atvejus. Daugeliu praneštų atvejų pacientai sirgo ir kitomis reikšmingomis ligomis ar jiems buvo kitų tokių sutrikimų galinčių lemti būklių bei buvo kitų netikslų vertinimą galinčių lemti veiksmų, įskaitant infekcines komplikacijas ir kartu vartojamus kitus toksinį poveikį kepenims galinčius sukelti vaistinius preparatus. Kai kuriais atvejais, daugiausia pacientams po transplantacijos, pranešta apie mirtį lėmusius poveikius (žr. 4.8 skyrių). Būtina dažnai tirti kepenų funkcijos rodiklius, o nustačius šių rodiklių pokyčių gali reikėti mažinti vaistinio preparato dozę (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems)

Senyviems pacientams inkstų funkciją reikia stebėti ypatingai atidžiai.

Ciklosporino koncentracijos stebėjimas (žr. 4.2 skyrių)

Laikantis saugumo reikalavimų, Sandimmun vartojantiems pacientams po transplantacijos reikia reguliariai tirti ciklosporino koncentraciją kraujyje. Ciklosporino (pirminio vaistinio preparato) kiekiui kraujyje stebėti geriau tinka specifinių monokloninių antikūnų metodas. Be to, galima naudoti ir HPLC (angl. *High-performance Liquid Chromatography*) metodą, kadangi juo taip pat nustatomas pirminis vaistinis preparatas. Jei tyrimui naudojama plazma ar serumas, reikia laikytis laiko ir temperatūros, nurodytų standartinio atskyrimo protokole. Kad ligoniams, kuriems persodintos kepenys, būtų užtikrintas dozavimas, sukeliantis pakankamą imuniteto slopinimą, iš pradžių koncentraciją reikia stebėti naudojant specifinių monokloninių antikūnų arba kartu specifinių monokloninių antikūnų bei nespecifinių monokloninių antikūnų metodą.

Vaistinio preparato skiriant ne transplantacijos indikacijoms, rekomenduojama retkarčiais ištirti ciklosporino koncentraciją kraujyje, pvz., kai Sandimmun skiriama kartu su ciklosporino farmakokinetiką galinčiomis pakeisti medžiagomis arba pasireiškus neįprastam klinikiniam atsakui (pvz., nustačius veiksmingumo stoką ar padidėjusį vaistinio preparato netoleravimą, kaip antai, sutrikusią inkstų funkciją).

Būtina prisiminti, kad ciklosporino koncentracija kraujyje, plazmoje ir serume yra tik vienas iš daugelio veiksmų, darančių įtaką paciento sveikatos būklei, todėl dozuojant jais galima vadovautis tik kartu atsižvelgiant į kitus klinikinių ir laboratorinių tyrimų rodmenis.

Hipertenzija

Gydant Sandimmun būtina reguliariai matuoti kraujospūdį. Jei atsiranda hipertenzija, būtina pradėti vartoti tinkamų vaistinių preparatų nuo hipertenzijos. Rekomenduojama rinktis tuos vaistinius preparatus nuo hipertenzijos, kurie neturi įtakos ciklosporino farmakokinetikai, pvz., isradipiną (žr. 4.5 skyrių).

Padidėjęs lipidų kiekis kraujyje

Pranešta atveju, kad Sandimmun vartojančių pacientų kraujyje laikinai šiek tiek padidėja lipidų kiekis, todėl prieš gydymą ir po pirmojo mėnesio nuo jo pradžios patariama nustatyti lipidų kiekį kraujyje. Jei jis padidėjęs, rekomenduojama apsvarstyti, ar nereikėtų mažinti riebalų kiekio maiste ir, jei galima, mažinti vaistinio preparato dozės.

Hiperkalemija

Vartojant ciklosporino didėja hiperkalemijos pasireiškimo rizika, ypač ligoniams, kuriems yra inkstų veiklos sutrikimas. Be to, ciklosporino būtina atsargiai skirti kartu su kalį organizme sulaikančiais vaistiniais preparatais (pvz., kalį sulaikančiais diuretikais, angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais, angiotenzino II receptorių blokatoriais) ir preparatais, kurių sudėtyje yra kalio, bei valgant maistą, kuriame yra gausu kalio. Tokiu atveju patariama stebėti kalio kiekį kraujyje.

Hipomagnezemia

Ciklosporinas didina magnio klirensą, todėl gali atsirasti simptominė hipomagnezemia, ypač peritransplantaciniu laikotarpiu. Dėl šios priežasties peritransplantaciniu laikotarpiu rekomenduojama stebėti magnio kiekį serume, ypač jei yra neurologinių simptomų ar požymių. Jei manoma, jog reikalinga, turėtų būti skiriama magnio papildų.

Hiperurikemia

Atsargumas būtinas gydant ligonius, kuriems yra hiperurikemia.

Gyvosios susilpnintos vakcinos

Ciklosporinu gydomiems ligoniams skiepijimas gali būti mažiau veiksmingas. Tokius pacientus reikia vengti skiepyti gyva susilpnintų ligos sukėlėjų vakcina (žr. 4.5 skyrių).

Vaistinių preparatų sąveika

Būtina laikytis atsargumo priemonių ciklosporino skiriant kartu su vaistiniais preparatais, kurie slopindami ar skatindami CYP3A4 fermentą ir (arba) P-glikoproteiną reikšmingai didina ar mažina ciklosporino koncentraciją plazmoje (žr. 4.5 skyrių).

Būtina stebėti toksinio poveikio inkstams pasireiškimą, kai ciklosporino pradedama vartoti kartu su tomis veikliosiomis medžiagomis, kurios didina ciklosporino koncentraciją arba kurios pasižymi sinergistiniu toksiniu poveikiu inkstams (žr. 4.5 skyrių).

Reikia vengti ciklosporino vartoti kartu su takrolimuzu (žr. 4.5 skyrių).

Ciklosporinas yra CYP3A4 fermento, daugelio vaistinių preparatų eliminacijos sistemos nešiklio P-glikoproteino ir organinių anijonų pernašos baltymų (angl. *organic anion transporter proteins – OATP*) inhibitorius ir gali didinti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra šio fermento ir (arba) nešiklio substratais, koncentracijas plazmoje. Būtina laikytis atsargumo priemonių ciklosporino skiriant kartu su šiais vaistiniais preparatais arba jų vartoti kartu nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių). Ciklosporinas didina 3-hidroksi-3-metil kofermento A (HMG-CoA) reduktazės inhibitorių (statinų) ekspoziciją. Kartu su ciklosporinu vartojamų statinų dozę reikia mažinti arba reikia vengti tam tikrų statinų vartoti kartu pagal preparatų charakteristikų santraukose nurodytas rekomendacijas. Pacientams, kuriems atsirado miopatijos požymių ir simptomų ar kuriems yra rizikos veiksnių, skatinančių sunkaus inkstų pažeidimo, įskaitant rbdmiolizės sukeltą inkstų nepakankamumą, atsiradimą, gydymą statiniais reikia laikinai ar visiškai nutraukti (žr. 4.5 skyrių).

Ciklosporino vartojant kartu su *lerkanidipinu*, pastarojo AUC rodiklis padidėjo tris kartus, o ciklosporino AUC padidėjo 21 %. Ciklosporino ir lerkanidipino kartu vartoti nerekomenduojama. Ciklosporino pavartojus po lerkanidipino pavartojimo praėjus 3 valandoms, poveikio lerkanidipino AUC nebuvo, tačiau ciklosporino AUC padidėjo 27%. Minėtų vaistinių preparatų derinį vartoti būtina atsargiai, tarp jų vartojimo turi praeiti mažiausiai 3 valandos.

Tam tikros pagalbinės medžiagos: polioksil 40 hidrintas ricinos aliejus

Sandimmun sudėtyje yra polioksil 40 hidrinto ricinos aliejaus, kuris gali sukelti skrandžio sutrikimų ir viduriavimą.

Tam tikros pagalbinės medžiagos: etanolis

Sandimmun sudėtyje yra apie 12 tūrio % etanolio. 500 mg Sandimmun dozėje yra 500 mg etanolio, kuris atitinka beveik 15 ml alaus arba 5 ml vyno. Kenksmingas sergantiems alkoholizmu. Būtina atsižvelgti nėščiosioms, žindyvėms, vaikams ir didelės rizikos grupės (pvz., sergantiems kepenų ligomis ar epilepsija) pacientams.

Tam tikros pagalbinės medžiagos: sorbitolis

Kadangi Sandimmun kapsulių sudėtyje yra sorbitolio, šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – fruktozės netoleravimas.

Papildomos atsargumo priemonės ne transplantacijos indikacijoms

Pacientų, kuriems yra inkstų veiklos sutrikimas (išskyrus ligonius, kuriems yra nefrozinis sindromas su toleruojamo laipsnio inkstų veiklos sutrikimu), nekontroliuojama hipertenzija, nekontroliuojama infekcinė liga ar bet kokios rūšies piktybinis navikas, ciklosporinu gydyti negalima.

Prieš pradedant skirti gydymą reikia nustatyti pradinę inkstų funkciją, atliekant bent du aGFG apskaičiavimus. Viso gydymo metu būtina dažnai tirti inkstų funkciją ir prireikus koreguoti vaistinio preparato dozę (žr. 4.2 skyrių).

Papildomos atsargumo priemonės endogeniniu uveitu sergantiems pacientams

Sandimmun reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra neurologinis Behcet sindromas. Reikia atidžiai stebėti šių ligonių neurologinę būklę.

Sandimmun vartojimo patirties endogeniniu uveitu sergantiems vaikams yra nedaug.

Papildomos atsargumo priemonės nefroziniu sindromu sergantiems pacientams

Jei paciento inkstų veikla sutrikusi, iš pradžių reikia vartoti ne didesnę kaip 2,5 mg/kg kūno svorio ciklosporino paros dozę ir pacientą labai atidžiai stebėti.

Kai kuriems nefroziniu sindromu sergantiems pacientams gali būti sunku nustatyti Sandimmun sukeltą inkstų pažeidimą, kadangi inkstų veiklos pokyčiai gali būti susiję su nefroziniu sindromu. Šia aplinkybe galima paaiškinti, kodėl retais atvejais su Sandimmun susiję inkstų struktūros pokyčiai nesukelia kreatinino koncentracijos serume padidėjimo. Jei pacientas, sergantis nuo steroidų priklausoma minimalių pokyčių nefropatija, Sandimmun gydomas ilgiau negu vienerius metus, patariama apsvarstyti, ar nereikia atlikti inkstų biopsijos.

Pastebėta, kad nefroziniu sindromu sergantiems ligoniams, kurie gydomi imunosupresantais (įskaitant ciklosporiną), retkarčiais atsiranda piktybinių navikų, įskaitant Hodžkino limfomą.

Papildomos atsargumo priemonės reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams

Po 6 gydymo mėnesių, atsižvelgiant į ligos stabilumą, kartu vartojamus vaistinius preparatus bei kitas ligas, kuriomis pacientas serga, inkstų funkciją reikia įvertinti kas 4-8 savaites. Dažniau tikrinti reikia, jei Sandimmun dozė didinama, kartu pradedama vartoti nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo ar jų dozė didinama. Gydymą Sandimmun gali reikėti nutraukti, jei vartojant šio vaistinio preparato atsiranda hipertenzija, kuri yra atspari tinkamam antihipertenziniam gydymui.

Reikia atsiminti, kad ilgai gydant imunosupresantais (įskaitant ciklosporiną), padidėja limfoproliferacinių sutrikimų atsiradimo rizika. Jei Sandimmun vartojama kartu su metotreksatu, reikia laikytis ypatingų atsargumo priemonių, kadangi pasireiškia sinerginis toksinis poveikis inkstams.

Papildomos atsargumo priemonės žvyneline sergantiems pacientams

Gydymą Sandimmun gali reikėti nutraukti, jei vartojant šio vaistinio preparato atsiranda hipertenzija, kuri yra atspari tinkamam antihipertenziniam gydymui.

Senyvus pacientus reikia gydyti tik tokiu atveju, jei yra neįgalumą sukelianti žvynelinė, ir labai atidžiai stebėti inkstų veiklą.

Sandimmun vartojimo patirties žvyneline sergantiems vaikams yra nedaug.

Pastebėta, kad žvyneline sergantiems ligoniams vartojant ciklosporino, kaip ir kitokių imunosupresantų, atsirado piktybinių navikų, ypač odos. Jei yra odos pažeidimų, kurie yra nebūdingi žvynelinei, ir įtariama, kad jie gali būti piktybiniai ar ikinavikiniai, prieš pradedant gydyti Sandimmun reikia atlikti šių pažeidimų biopsiją. Pacientus, kuriems yra piktybinių ar ikinavikinių odos pokyčių, Sandimmun galima vartoti tik po tinkamo minėtų pokyčių gydymo ir tik tokiu atveju, jei negalima pasirinkti kitokio veiksmingo gydymo.

Keliems žvyneline sergantiems pacientams, kurie buvo gydomi Sandimmun, atsirado limfoproliferacinių sutrikimų. Greitai nutraukus vaistinio preparato vartojimą, šis sutrikimas išnyko.

Jei ligonis vartoja Sandimmun, jį švitinti ultravioletiniais B spinduliais ar taikyti PUVA fotochemoterapiją negalima.

Papildomos atsargumo priemonės atopiniu dermatitu sergantiems pacientams

Gydymą Sandimmun gali reikėti nutraukti, jei vartojant šio vaistinio preparato atsiranda hipertenzija, kuri yra atspari tinkamam antihipertenziniam gydymui.

Sandimmun vartojimo patirties atopiniu dermatitu sergantiems vaikams yra nedaug.

Senyvus pacientus reikia gydyti tik tokiu atveju, jei yra neįgalumą sukeliantis atopinis dermatitas, ir labai atidžiai stebėti inkstų veiklą.

Gerybinė limfadenopatija dažnai būna susijusi su atopinio dermatito paūmėjimu ir paprastai išnyksta savaime arba pagerėjus sveikatos būklei.

Gydymo ciklosporinu metu atsiradusią limfadenopatiją reikia reguliariai stebėti.

Jei limfadenopatija, nepaisant ligos aktyvumo mažėjimo, išlieka, dėl atsargumo reikia atlikti biopsiją ir patikrinti, ar nėra limfomos.

Jei pacientas serga ūmine paprastąja pūsleline, Sandimmun galima pradėti vartoti tik po to, kai pacientas pasveiksta, bet jei minėta liga suseraga ligonis, kuris jau vartoja Sandimmun, vaistinio preparato vartojimo nutraukti nereikia, nebent infekcinė liga būtų sunki.

Staphylococcus aureus sukelta odos infekcija nėra absoliuti kontraindikacija skirti Sandimmun, tik ją reikia gydyti tinkamais antibakteriniais vaistiniais preparatais. Geriamojo eritromicino vartoti nerekomenduojama, nes jis gali padidinti ciklosporino koncentraciją kraujyje (žr. 4.5 skyrių). Jei vietoje geriamojo eritromicino negalima vartoti kitokio medikamento, reikia atidžiai stebėti ciklosporino koncentraciją kraujyje, inkstų veiklą ir tikrinti, ar neatsirado nepageidaujamo ciklosporino poveikio.

Jei ligonis vartoja Sandimmun, jį švitinti ultravioletiniais B spinduliais ar taikyti PUVA fotochemoterapiją negalima.

Vartojimas vaikams ne transplantacijos indikacijoms

Sandimmun vartojimo patirties vaikams nepakanka, išskyrus nefroziniu sindromu sergančius vaikus; todėl šio vaistinio preparato nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 16 metų vaikams, kai yra ne transplantacijos indikacijų, išskyrus sergančiuosius nefroziniu sindromu.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų sąveika

Pastebėta, kad daugelis vaistinių preparatų sąveikauja su ciklosporinu. Toliau išvardyta pakankamai įrodyta ir laikoma reikšminga klinikai vaistinių preparatų sąveika.

Nustatyta, kad įvairūs preparatai, kurie dažniausiai slopina ar aktyvuoja ciklosporiną metabolizuojančius fermentus, ypač CYP3A4, didina arba mažina ciklosporino koncentraciją plazmoje ar kraujyje.

Ciklosporinas taip pat slopina CYP3A4, daugelį vaistinių preparatų pernešantį P-glikoproteiną ir organinių anijonų pernašos baltymus (angl. *organic anion transporter proteins* – *OATP*) bei gali padidinti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra šio fermento ir (arba) šių pernešėjų substratai, koncentraciją plazmoje.

Vaistiniai preparatai, kurie mažina arba didina ciklosporino biologinį prieinamumą: pacientams, kuriems atlikta transplantacija, reikia dažnai tikrinti ciklosporino koncentraciją ir prireikus koreguoti šio vaistinio preparato dozavimą, ypač pradedant ir baigiant gydymą kartu vartojamais vaistiniais preparatais. Pacientams, kurie ciklosporino vartoja ne dėl su transplantacija susijusių indikacijų, šio vaistinio preparato koncentracijos kraujyje ryšys su klinikiu poveikiu ištirtas mažiau. Jeigu kartu vartojama vaistinio preparato, kuris didina ciklosporino kiekį kraujyje, dažnas inkstų veiklos tikrinimas bei kruopštus su ciklosporinu susijusio nepageidaujamo poveikio stebėjimas gali būti naudingesnis, negu ciklosporino kiekio kraujyje nustatymas.

Vaistiniai preparatai, mažinantys ciklosporino koncentraciją

Tikėtina, kad visi CYP3A4 fermento ir (arba) P-glikoproteino induktoriai mažins kartu vartojamo ciklosporino koncentraciją. Tokių ciklosporino koncentraciją mažinančių vaistinių preparatų pavyzdžiai yra:

barbitūratai, karbamazepinas, okskarbazepinas, fenitoinas, nafcilinas, į veną leidžiamas sulfadimidinas, probukolis, orlistatas, jonažolių (Hypericum perforatum) preparatai, tiklopidinas, sulfinpirazonas, terbinafinas, bosentanas.

Sandimmun kartu su produktais, kurių sudėtyje yra *Hypericum perforatum* (paprastosios jonažolės), vartoti draudžiama, kadangi gali sumažėti ciklosporino koncentracija kraujyje ir tuo būdu susilpnėti ciklosporino poveikis (žr. 4.3 skyrių).

Rifampicinas skatina ciklosporino metabolizmą žarnyne ir kepenyse. Kartu vartojamo ciklosporino dozę gali reikėti didinti 3-5 kartus.

Oktreotidas mažina per burną vartojamo ciklosporino absorbciją, todėl gali reikėti 50 % didinti ciklosporino dozę arba pradėti šio vaistinio preparato leisti į veną.

Vaistiniai preparatai, didinantys ciklosporino koncentraciją

Visi CYP3A4 fermento ir (arba) P-glikoproteino inhibitoriai gali didinti kartu vartojamo ciklosporino koncentraciją. Tokių vaistinių preparatų pavyzdžiai yra:

nikardipinas, metoklopramidas, geriamieji kontraceptikai, didelė metilprednizolono dozė, alopurinolis, cholino rūgšties junginiai, proteazės inhibitoriai, imatinibas, kolchicinas, nefazodonas.

Makrolidų grupės antibiotikai: eritromicinas gali 4-7 kartus padidinti ciklosporino ekspoziciją, dėl to kartais gali pasireikšti toksinis poveikis inkstams. Gauta pranešimų, kad *klaritromicinas* padvigubina ciklosporino ekspoziciją. *Azitromicinas* maždaug 20 % didina ciklosporino koncentraciją kraujyje.

Azolų grupės antibiotikai: ketokonazolas, flukonazolas, itrakonazolas ir vorikonazolas gali daugiau kaip dvigubai padidinti ciklosporino ekspoziciją.

Verapamilis 2-3 kartus padidina ciklosporino koncentraciją kraujyje.

Kartu vartojant *telapreviro*, pagal dozę apskaičiuota ciklosporino ekspozicija (AUC) padidėjo maždaug 4,64 karto.

Amjodaronas reikšmingai didina ciklosporino koncentraciją plazmoje ir kartu didina kreatinino koncentraciją serume. Kadangi amjodarono pusinės eliminacijos periodas yra labai ilgas (apie 50 dienų), tokia sąveika gali tęstis ilgą laiką ir nutraukus šio vaistinio preparato vartojimą.

Gauta pranešimų, kad *danazolis* maždaug 50 % didina ciklosporino koncentraciją kraujyje.

Diltiazemas (90 mg paros dozė) iki 50 % gali padidinti ciklosporino koncentraciją plazmoje.

Imatinibas gali maždaug 20 % didinti ciklosporino ekspoziciją ir C_{max} rodiklį.

Sąveika su maistu

Pastebėta, kad kartu vartojami greipfrutai ar greipfrutų sultys didina ciklosporino biologinį prieinamumą.

Vaistinių preparatų deriniai, kurie didina toksinio poveikio inkstams pasireiškimo riziką

Ciklosporino reikia vartoti atsargiai kartu su kitomis veikliosiomis medžiagomis, kurios stiprina nefrotoksinį poveikį, pvz., *aminoglikozidais (įskaitant gentamiciną ir tobramiciną), amfotericinu B, ciprofloksacinu, vankomicinu, trimetoprimu (taip pat jo preparatais, kurių sudėtyje yra ir sulfametoksazolo); fibro rūgšties junginiais (pvz., bezafibratu, fenofibratu), NVNU (įskaitant diklofenaką, naprokseną, sulindaką), melfalanu, histamino H₂ receptorių antagonistais (pvz., cimetidinu, ranitidinu), metotreksatu (žr. 4.4 skyrių).*

Kartu vartojant vaistinio preparato, kuris gali pasižymėti sinergistiniu toksiniu poveikiu inkstams, reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją. Jeigu pasireiškia reikšmingas inkstų funkcijos sutrikimas, reikia mažinti kartu vartojamo vaistinio preparato dozę arba apsvastyti alternatyvaus gydymo galimybę.

Reikia vengti ciklosporino vartoti kartu su takrolimuzu, kadangi gali padidėti nefrotoksinio poveikio ir farmakokinetinės sąveikos, susijusios su CYP3A4 ir (arba) P-gp, pasireiškimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

Ciklosporino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Ciklosporinas yra CYP3A4 fermento, daugelio vaistinių preparatų eliminacijos sistemos nešiklio P-glikoproteino (P-gp) ir organinių anijonų pernašos baltymų (OATP) inhibitorius. Kartu su ciklosporinu skiriant vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A4, P-gp ir OATP substratais, gali padidėti šių kartu vartojamų vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje.

Toliau išvardyti kai kurie pavyzdžiai:

ciklosporinas gali mažinti *digoksino, kolchicino, 3-hidroksi-3-metil-gliutaril-kofermento A (HMG-CoA) reduktazės inhibitorių (statinų) ir etopozido* klirensą. Jeigu bet kurių iš šių vaistinių preparatų skiriama kartu su ciklosporinu, būtina atidžiai stebėti klinikinę būklę, siekiant kaip galima anksčiau nustatyti toksinio šių vaistinių preparatų poveikio pasireiškimą ir po to sumažinti jų dozę arba nutraukti jų vartojimą. Kartu su ciklosporinu vartojamų statinų dozę reikia mažinti ir vengti tam tikrų statinų vartoti kartu pagal preparatų charakteristikų santraukose nurodytas jų rekomendacijas. Dažniausiai skiriamų statinų ekspozicijos pokyčiai, kai kartu vartojama ciklosporino, pateikti 1 lentelėje. Pacientams, kuriems atsirado miopatijos požymių ir simptomų ar kuriems yra rizikos veiksnių, skatinančių sunkaus inkstų pažeidimo, įskaitant rabdomiolizės sukeltą inkstų veiklos nepakankamumą, atsiradimą, gydymą statinais reikia laikinai ar visiškai nutraukti.

1 lentelė Dažnai vartojamų statinų ekspozicijos pokyčių apibendrinimas jų skiriant kartu su ciklosporinu

Statinas	Vartojamos dozės	Statinų ekspozicijos
----------	------------------	----------------------

		pokytis (kartais) skiriant kartu su ciklosporinu
Atorvastatinas	10-80 mg	8-10
Simvastatinas	10-80 mg	6-8
Fluvastatinas	20-80 mg	2-4
Lovastatinas	20-40 mg	5-8
Pravastatinas	20-80 mg	5-10
Rozuvastatinas	5-40 mg	5-10
Pitavastatinas	1-4 mg	4-6

Ciklosporino rekomenduojama atsargiai vartoti kartu su lerkanidipinu (žr. 4.4 skyrių).

Kartu vartojant ciklosporino ir P-gp substrato *aliskireno*, pastarojo vaistinio preparato didžiausia koncentracija kraujyje (C_{max}) padidėjo maždaug 2,5 karto, o ploto po koncentracijos kreive (AUC) rodiklis – maždaug 5 kartus. Tačiau farmakokinetinės ciklosporino savybės reikšmingai nepakito. Ciklosporino vartoti kartu su aliskirenu nerekomenduojama (žr. 4.3 skyrių).

Kartu skirti dabigatrano eteksilato nerekomenduojama dėl P-gp inhibitoriaus aktyvumo ciklosporinui (žr. 4.3 skyrių).

Jei ciklosporino vartojama kartu su *nifedipinu*, dantenų hiperplazija gali atsirasti dažniau, negu vartojant vieno ciklosporino.

Nustatyta, kad ciklosporinas, vartojamas kartu su *diklofenaku*, reikšmingai padidina šio vaistinio preparato biologinį prieinamumą, todėl gali laikinai sutrikti inkstų veikla. Diklofenako biologinis prieinamumas tikriausiai padidėja dėl sumažėjusio šios medžiagos metabolizmo pirmojo prasiskverbimo per kepenis metu. Jei ciklosporino vartojama kartu su *NVNU*, kurie pirmojo prasiskverbimo per kepenis metu mažai metabolizuojami, pvz., acetilsalicilo rūgštimi, jų biologinis prieinamumas tikriausiai nepadidės.

Klinikinių tyrimų metu pastebėta, kad vartojant *everolimuzo* ar *sirolimuzo* kartu su visa ciklosporino mikroemulsijos doze, serume padidėja kreatinino kiekis. Sumažinus ciklosporino dozę, šis pokytis paprastai išnyksta. Everolimuzas ir sirolimuzas ciklosporino farmakokinetikai daro mažą įtaką. Ciklosporinas, vartojamas kartu su everolimuzu ar sirolimuzu, reikšmingai didina šių vaistinių preparatų koncentraciją plazmoje.

Būtina laikytis atsargumo priemonių ciklosporino vartojant kartu su *kalį organizme sulaikančiais vaistiniais preparatais* (pvz., *kalį sulaikančiais diuretikais, AKF inhibitoriais, angiotenzino II receptorių blokatoriais*) ir *preparatais, kurių sudėtyje yra kalio*, kadangi tokiu atveju gali reikšmingai padidėti kalio kiekis serume (žr. 4.4 skyrių).

Ciklosporinas gali padidinti *repaglinido* koncentraciją kraujo plazmoje ir taip padidinti hipoglikemijos pavojų.

Sveikiems savanoriams ciklosporino skiriant kartu su *bosentanu*, jo ekspozicija padidėjo kelis kartus, o ciklosporino ekspozicija sumažėjo 35%. Ciklosporino ir bosentano kartu vartoti nerekomenduojama (žr. aukščiau esantį poskyrį „Vaistiniai preparatai, mažinantys ciklosporino koncentraciją“ ir 4.3 skyrių).

Sveikiems savanoriams skiriant kartotines *ambrisentano* ir ciklosporino dozes, ambrisentano ekspozicija padidėjo maždaug 2 kartus, o ciklosporino ekspozicija padidėjo nežymiai (maždaug 10 %).

Onkologinėmis ligomis sergantiems pacientams kartu paskyrus į veną leidžiamų *antraciklinų grupės antibiotikų* (pvz., *doksorubicino, mitoksantrono, daunorubicino*) ir labai didelę ciklosporino dozę, nustatyta reikšmingai padidėjusi antraciklinų grupės antibiotikų ekspozicija.

Ciklosporinu gydomiems ligoniams skiepijimas gali būti mažiau veiksmingas, todėl tokius pacientus reikia vengti skiepyti gyva susilpnintų ligos sukėlėjų vakcina.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai žiurkėms ir triušiams.

Sandimmun vartojimo nėštumo metu patirties yra nedaug. Nėščiosioms, kurios po transplantacijos gydomos imunosupresantais, įskaitant ciklosporiną ar vaistinių preparatų deriniais su ciklosporinu, padidėja prieššlaikinio gimdymo (< 37 savaičių) rizika.

Nedidelio skaičiaus vaikų, kurių motinos nėštumo metu vartojo ciklosporino, stebėjimo iki maždaug 7 metų duomenimis, šių vaikų inkstų veikla ir kraujospūdis yra normalūs. Tačiau kadangi reikiamų ir kontroliuojamų nėščiųjų klinikinių tyrimų neatlikta, nėštumo metu Sandimmun vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai laukiama nauda moteriai yra didesnė už galimą pavojų vaisiui. Vaistinio preparato skiriant nėščiosioms, taip pat būtina atsižvelgti į šios Sandimmun farmacinės formos sudėtyje esantį etanolį (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Ciklosporino išsiskiria į motinos pieną. Vaistinio preparato skiriant žindymo laikotarpiu, taip pat būtina atsižvelgti į šios Sandimmun farmacinės formos sudėtyje esantį etanolį (žr. 4.4 skyrių). Sandimmun vartojančioms moterims žindyti negalima, kadangi Sandimmun gali sukelti sunkių nepageidaujamų reakcijų žindomiems naujagimiams ar kūdikiams. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo vaistiniu preparatu.

Vaisingumas

Duomenų apie Sandimmun poveikį žmonių vaisingumui yra nedaug (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenų apie Sandimmun poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus nėra.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Svarbiausios klinikinių tyrimų metu pasireiškusios su ciklosporino vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos yra inkstų veiklos sutrikimas, tremoras, hirsutizmas, hipertenzija, viduriavimas, apetito praradimas, pykinimas ir vėmimas.

Daugelis šalutinių reiškinių, susijusių su ciklosporino vartojimu, priklauso nuo dozės ir silpnėja ją mažinant. Jie yra iš esmės panašūs, vaistinio preparato vartojant bet kurios indikacijos atveju, nors yra dažnio ir sunkumo skirtumų. Kadangi ligoniams po transplantacijos reikia didesnių isotinamųjų dozių ir ilgesnio palaikomojo gydymo, jiems nepageidaujamas poveikis paprastai atsiranda dažniau ir būna sunkesnis negu pacientams, vaistinio preparato vartojantiems dėl kitokių indikacijų.

Pavartojus vaistinio preparato į veną pastebėta anafilaktoidinių reakcijų (žr. 4.4 skyrių).

Infekcijos ir infestacijos

Pacientai, kuriems skiriama imunosupresantų, įskaitant ciklosporino ar vaistinių preparatų derinių su ciklosporinu, padidėja infekcijų (virusinių, bakterinių, grybelinių ir parazitinių) rizika (žr. 4.4 skyrių). Jiems gali atsirasti tiek lokalių, tiek išplitusių po visą organizmą infekcijų. Taip pat gali pasunkėti

prieš gydymą buvusių infekcijų eiga ir reaktyvuotis poliomos viruso infekcija, kuri gali sukelti su poliomos virusu susijusią nefropatiją (PVSN) arba su JC virusu susijusią progresuojančią daugiažidininę leukoencefalopatiją (PDL). Gauta pranešimų apie sunkius ir (arba) mirtį lėmusius atvejus.

Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)

Pacientai, kuriems skiriama imunosupresantų, įskaitant ciklosporino ar vaistinių preparatų derinių su ciklosporinu, padidėja limfomų arba limfoproliferacinių sutrikimų ir kitokių piktybinių navikų, ypač odos, atsiradimo rizika. Piktybinių navikų atsiradimo dažnis didėja, didėjant gydymo intensyvumui ir trukmei (žr. 4.4 skyrių). Kai kurie navikiniai susirgimai gali baigtis mirtimi.

Klinikinių tyrimų metu stebėtų nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų (žr. 1 lentelę) išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klasę. Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamų reakcijų suskirstytos pagal dažnį, pirmiausia nurodant dažniausias. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamų reakcijų išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka. Be to, nepageidaujami poveikiai išvardyti pagal dažnį, naudojant tokius apibūdinimus: labai dažni ($\geq 1/10$); dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai reti ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Klinikinių tyrimų metu pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Dažni	Leukopenija
Nedažni	Trombocitopenija, anemija
Reti	Hemolizinis uremijos sindromas, mikroangiopatinė hemolizinė mažakraujystė
Dažnis nežinomas*	Trombozinė mikroangiopatija, trombozinė trombocitopeninė purpura

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažni	Hiperlipidemija
Dažni	Hiperglikemija, anoreksija, hiperurikemija, hiperkalemija, hipomagnezemia

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni	Tremoras, galvos skausmas
Dažni	Traukuliai, parestezija
Nedažni	Encefalopatija, įskaitant grįžtamąjį užpakalinės encefalopatijos sindromą (PRES), kurios požymiai ir simptomai yra: traukuliai, sumišimas, orientacijos sutrikimas, reakcijos susilpnėjimas, sujaudinimas, nemiga, regos sutrikimas, aklumas dėl smegenų žievės regos centro pažeidimo, koma, parėzė, ataksija dėl smegenėlių pažeidimo
Reti	Motorinė polineuropatija
Labai reti	Dėl gerybinės intrakraninės hipertenzijos atsiradusi regos nervo edema, įskaitant regos nervo disko edemą, kuri kartais sukelia regos sutrikimą
Dažnis nežinomas*	Migrena

Kraujagyslių sutrikimai

Labai dažni	Hipertenzija
Dažni	Veido raudonis

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni	Pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas, dantenų hiperplazija, pepsinė opa
Reti	Pankreatitas

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Dažni	Sutrikusi kepenų funkcija (žr. 4.4 skyrių)
Dažnis nežinomas*	Toksinis poveikis kepenims ir kepenų pažeidimas, įskaitant cholestazę, gelta, hepatitą ir kepenų nepakankamumą, kuris kartais gali lemti mirtį (žr. 4.4 skyrių)

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Labai dažni	Hirsutizmas
-------------	-------------

Dažni	Aknė, padidėjęs plaukuotumas
Nedažni	Alerginis bėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažni	Raumenų skausmas, raumenų mėšlungis
Reti	Raumenų silpnumas, miopatija

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Labai dažni	Inkstų veiklos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių)
-------------	--

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Reti	Mėnesinių sutrikimas, ginekomastija
------	-------------------------------------

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni	Karščiavimas, nuovargis
Nedažni	Edema, svorio padidėjimas

* Vaistiniam preparatui patekus į rinką praneštos nepageidaujamos reakcijos, kurių dažnis nežinomas, nes nepakanka duomenų.

Kitos nepageidaujamos reakcijos, praneštos vaistiniam preparatui patekus į rinką

Vaistiniam preparatui patekus į rinką, sužinota ar gauta spontaninių pranešimų apie ciklosporinu gydytiems pacientams pasireiškusius toksinio poveikio kepenims ir kepenų pažeidimo, įskaitant cholestazės, geltos, hepatito ir kepenų nepakankamumo, atvejus. Daugeliu praneštų atvejų pacientai sirgo ir kitomis reikšmingomis ligomis ar jiems buvo kitų tokių sutrikimus galinčių lemti būklių bei buvo kitų netikslų vertinimą galinčių lemti veiksnų, įskaitant infekcines komplikacijas ir kartu vartojamus kitus toksinį poveikį kepenims galinčius sukelti vaistinius preparatus. Kai kuriais atvejais, daugiausia pacientams po transplantacijos, pranešta apie mirtį lėmusius poveikius (žr. 4.4 skyrių).

Ūminis ir lėtinis toksinis poveikis inkstams

Pacientai, kuriems skiriama kalcineurino inhibitorių (KNI), įskaitant ciklosporino ar vaistinių preparatų derinių su ciklosporinu, padidėja ūminio arba lėtinio toksinio poveikio inkstams pasireiškimo rizika. Klinikinių tyrimų metu ir vaistiniam preparatui patekus į rinką gauta pranešimų apie tokį poveikį vartojant Sandimmun. Ūminio toksinio poveikio inkstams atveju pasireiškė jonų homeostazės sutrikimų, pavyzdžiui, hiperkalemija, hipomagnezemia ir hiperkalcemija. Pastebėta lėtinių morfologinių pokyčių, įskaitant arteriolių hialinozę, inkstų kanalėlių atrofiją ir intersticinę fibrozę (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Į klinikinius tyrimus buvo įtraukti vyresni kaip 1 metų vaikai, jiems buvo skiriamos įprastos ciklosporino dozės; o saugumo savybės buvo panašios į suaugusiųjų duomenis.

4.9 Perdozavimas

Per burną vartojamo ciklosporino LD₅₀ pelėms yra 2329 mg/kg kūno svorio, žiurkėms – 1480 mg/kg kūno svorio, triušiams – daugiau negu 1000 mg/kg kūno svorio, jei jo suleidžiama į veną, LD₅₀ pelėms yra 148 mg/kg kūno svorio, žiurkėms – 104 mg/kg kūno svorio, triušiams – 46 mg/kg kūno svorio.

Simptomai

Ūminio ciklosporino perdozavimo patirties yra nedaug. Ne didesnės kaip 10 g (apie 150 mg/kg kūno svorio) per burną vartojamos ciklosporino dozės buvo gerai toleruojamos, ir pasireiškė sąlyginai mažai klinikinių pasekmių, tokių kaip, vėmimas, mieguistumas, galvos skausmas, tachikardija ir, keliems pacientams, vidutiniškai sunkus grįžtamas inkstų funkcijos sutrikimas. Tačiau gauta pranešimų apie sunkius intoksikacijos požymius neišnešiotiems naujagimiams, kuriems buvo atsitiktinai perdozuotas parenteraliai skirtas ciklosporinas.

Gydymas

Visais atvejais turi būti taikomos įprastinės palaikomosios priemonės ir simptominis gydymas. Per pirmąsias kelias valandas po vaistinio preparato pavartojimo per burną gali būti naudinga skatinti vėmimą ar išplauti skrandį. Nei dializės metu, nei atliekant kraujo filtraciją per aktyvintą anglį nėra pašalinamas reikšmingas ciklosporino kiekis.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, kalcineurino inhibitoriai, ATC kodas – L04AD01

Ciklosporinas (taip pat vadinamas ciklosporinu A), yra ciklinis polipeptidas, kurio sudėtyje yra 11 aminorūgščių. Jis yra stiprus imunosupresantas, kuris gyvūnams pailgina odos, širdies, inkstų, kasos, kaulų čiulpų, plonųjų žarnų bei plaučių alotransplantatų išlikimo laiką. Tyrimų duomenys rodo, kad ciklosporinas slopina ląstelinio imuniteto reakcijas, pvz., alotransplantato atmetimo reakciją, vėlyvąją padidėjusio odos jautrumo reakciją, eksperimentinį alerginį encefalomyelitą, Freund'o adjuvanto sukeltą artritą, „Transplantato prieš šeimininką“ ligą ir nuo T ląstelių priklausomą antikūnų sintezę. Šis vaistinis preparatas ląstelėse slopina limfokinių, įskaitant interleukino 2 (T ląstelių augimo faktoriaus), sintezę ir atpalaidavimą. Be to, ciklosporinas tikriausiai blokuoja ląstelės dalijimosi ciklo G_0 ar G_1 fazės metu ramybės būsenoje esančius limfocitus ir slopina antigeno skatinamą limfokinių atsipalaidavimą iš aktyvuotų T ląstelių.

Visi turimi duomenys rodo, kad ciklosporinas limfocitus veikia specifiskai ir grįžtamai. Priešingai nei citostatiniai preparatai, ciklosporinas neslopina kraujodaros ir nedaro įtakos fagocitų veiklai.

Vartojant ciklosporino transplantato atmetimo reakcijai ir „Transplantato prieš šeimininką“ ligai gydyti bei šių sutrikimų profilaktikai, žmonėms buvo sėkmingai persodinti solidiniai organai ir kaulų čiulpai. Ciklosporiną sėkmingai vartojo tiek hepatito C virusui (HCV) teigiami, tiek HCV neigiami transplantato recipientai. Nustatyta, kad įvairiems sutrikimams, kuriuos sukelia arba manoma, jog sukelia, autoimuninė reakcija, gydymas ciklosporinu daro palankų poveikį.

Vaikų populiacija

Nustatyta, kad ciklosporinas yra veiksmingas gydant nuo steroidų priklausomą nefrozinį sindromą.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Sandimmun pavartojus per burną, didžiausioji ciklosporino koncentracija kraujyje susidaro praėjus nuo 1 iki 6 valandų. Sandimmun pavartojus per burną, absoliutus biologinis ciklosporino prieinamumas yra 20-50 %. Ciklosporino absorbcija yra kintama ir gali priklausyti nuo vartojamo maisto. Skiriant Sandimmun su daug riebalų turinčiu maistu, buvo stebėtas ciklosporino AUC ir C_{max} padidėjimas apie 37%. Skiriant terapines vaistinio preparato dozes maksimali ciklosporino koncentracija kraujo plazmoje ir ciklosporino ekspozicijos priklausomybės nuo dozės laiko kreivė yra proporcinga dozei; tačiau priklausomybė nėra tiesinė bendrai koncentracijai kraujyje. Sandimmun geriamasis tirpalas ir minkštosios želatininės kapsulės yra biologiškai ekvivalentiškos farmacinės formos. Rodiklių kintamumas skirtingiems asmenims ir tam pačiam asmeniui yra nuo 18 iki 74 %.

Pasiskirstymas

Didžioji dalis ciklosporino iš kraujo prasiskverbia į audinius, o vidutinis tariamas pasiskirstymo tūris yra 3,5 l/kg. 33-47 % kraujyje esančio ciklosporino būna plazmoje, 4-9 % limfocituose, 5-12 % granulocituose ir 41-58 % eritrocituose. Maždaug 90 % plazmoje esančio ciklosporino būna junginių su baltymais, daugiausiai lipoproteinais, forma.

Biotransformacija

Ciklosporinas ekstensyviai metabolizuojamas į maždaug 15 metabolitų. Metabolizmas daugiausia vyksta kepenyse dalyvaujant citochromui P450 3A4 (CYP3A4), o svariausio metabolizmo mechanizmo metu vyksta įvairių molekulių sričių monohidroksilinimas ir dihidroksilinimas bei N-demetilimas. Visų iki šiol nustatytų metabolitų sudėtyje yra nepakitusi pirminės medžiagos baltymų struktūra; kai kurie metabolitai pasižymi silpnu imunosupresiniu poveikiu (iki vienos dešimtosios nepakitusio vaistinio preparato poveikio stiprumo dalies).

Eliminacija

Priklausomai nuo tyrimo metodo ir tirtų pacientų, apie ciklosporino galutinį pusinės eliminacijos laiką pateikiami labai skirtingi duomenys. Galutinis pusinės eliminacijos laikas yra nuo 6,3 val. sveikiems savanoriams iki 20,4 val. sunkia kepenų liga sergantiems ligoniams. Daugiausia vaistinio preparato išskiriama su tulžimi, tik 6 % per burną suvartotos dozės šalinama su šlapimu ir tik mažiau kaip 1 % per burną suvartotos dozės pašalinama nepakitusio vaistinio preparato pavidalu (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Pacientams, kuriems atlikta inksto transplantacija, pusinės eliminacijos laikas buvo maždaug 11 valandų (svyravo nuo 4 valandų iki 25 valandų).

Ypatingos pacientų grupės

Pacientai, kuriems sutrikusi inkstų veikla

Su galutinės stadijos inkstų nepakankamumu sergančiais pacientais atlikto tyrimo duomenimis, sisteminis klirensas sudarė maždaug du trečdalius vidutinio sisteminio klirenso, nustatyto pacientams, kurių inkstų funkcija buvo nesutrikusi. Mažiau kaip 1 % suvartotos dozės yra pašalinama dializės procedūros metu.

Pacientai, kuriems sutrikusi kepenų veikla

Pacientams, kuriems sutrikusi kepenų veikla, gali būti stebima maždaug 2-3 kartus padidėjusi ciklosporino ekspozicija. Su sunkia kepenų liga sergančiais pacientais (kuriems biopsijos būdu buvo patvirtinta cirozė) atlikto tyrimo duomenimis, galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo 20,4 valandų (svyravo nuo 10,8 iki 48,0 valandų), palyginus su 7,4-11,0 valandų rodikliu sveikiems tiriamiesiems.

Vaikų populiacija

Sandimmun Neoral arba Sandimmun vartojimo vaikams farmakokinetikos duomenų yra labai nedaug. 15 vaikų, kuriems atlikta inksto transplantacija ir kurių amžius buvo 3-16 metų, paskyrus intraveninio Sandimmun, ciklosporino klirensas kraujyje buvo $10,6 \pm 3,7$ ml/min./kg kūno svorio (naudotas specifinis radioimuninis tyrimo metodas „Cyclo-trac“). Tyrimo su 7 vaikais, kuriems atlikta inksto transplantacija ir kurių amžius buvo 2-16 metų, metu nustatyta, kad ciklosporino klirensas buvo 9,8-15,5 ml/min./kg kūno svorio. 9 vaikams, kuriems atlikta kepenų transplantacija ir kurių amžius buvo 0,6-5,6 metų, ciklosporino klirensas buvo $9,3 \pm 5,4$ ml/min./kg kūno svorio (tyrimo metodas: HPLC Sandimmun). Įvertinus duomenis, gautus tiriant suaugusius transplantaciją patyrusius pacientus, nustatyta, kad biologinio Sandimmun Neoral ir Sandimmun prieinamumo skirtumas pediatriinių pacientų organizme yra panašus į nustatytą suaugusiems žmonėms.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Standartinių tyrimų duomenimis, sugirdytas ciklosporinas (daugiausiai 17 mg/kg kūno svorio geriamoji paros dozė žiurkėms ir ne daugiau kaip 30 mg/kg kūno svorio geriamoji paros dozė triušiams) mutageninio ir kancerogeninio poveikio nesukelia. Sugirdyta toksiinė ciklosporino dozė (30 mg/kg kūno svorio geriamoji paros dozė žiurkėms ir 100 mg/kg kūno svorio geriamoji paros dozė triušiams) sukėlė toksinį poveikį embrionui ir vaisiui, t. y. didino prenatalinio ir postnatalinio kritimo dažnį, mažino vaisiaus svorį bei lėtino skeleto vystimąsi.

Dviejų paskelbtų mokslinių tyrimų duomenimis, triušiams, kurie gimdoje buvo veikiami ciklosporinu (vaikingai patelei po oda buvo skiriama 10 mg/kg kūno svorio paros dozė), per 35 gyvenimo savaites nustatytas sumažėjęs nefronų kiekis, inkstų hipertrofija, sisteminė hipertenzija ir progresuojantis inkstų nepakankamumas. Žiurkių, kurioms vaikingumo metu į veną buvo švirkščijama ciklosporino 12 mg/kg kūno svorio paros dozė (du kartus didesnė negu rekomenduojama žmogui intraveninė dozė), atsivestiems jaunikliams dažniau pastebėta skilvelių pertvaros defektų. Kitų rūšių gyvūnams šių sutrikimų nepastebėta, todėl jų reikšmė žmogui nežinoma. Tyrimų su žiurkių patelėmis ir patiniais metu toksinio poveikio reprodukcijai nepastebėta.

Atlikta nemažai genotoksinio ciklosporino poveikio tyrimų *in vitro* ir *in vivo*, tačiau duomenų apie kliniškai reikšmingą mutageninį poveikį negauta.

Kancerogeninio poveikio tyrimai atlikti su pelių ir žiurkių patiniais bei patelėmis. Tyrimo su pelėmis, kurioms 78 savaites buvo skiriama 1 mg/kg kūno svorio, 4 mg/kg kūno svorio arba 16 mg/kg kūno

svorio paros dozės, duomenimis, patelėms nustatytas statistiškai reikšmingas polinkis atsirasti limfocitinei limfomai, o patinams, kurie vartojo vidurinę dozę, – reikšmingai didesnis negu kontrolinėje grupėje kepenų ląstelių karcinomos pasireiškimo dažnis. 24 mėnesių trukmės tyrimo su žiurkėmis, kurioms buvo skiriama 0,5 mg/kg kūno svorio, 2 mg/kg kūno svorio arba 8 mg/kg kūno svorio paros dozės, duomenimis, gyvūnams, kurie vartojo mažą dozę, lyginant su kontrolinės grupės gyvūnais, pastebėta reikšmingai daugiau kasos Langerhanso salelių ląstelių adenomų atvejų. Kepenų ląstelių karcinomos ir kasos Langerhanso salelių ląstelių adenomos pasireiškimas nuo dozės nepriklausė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Bevandenis etanolis
Interesterizuotas kukurūzų aliejus
Rafinuotas kukurūzų aliejus

Kapsulės apvalkalas

Juodasis geležies oksidas (E172)
Titano dioksidas (E 171)
Glicerolis 85%
Sorbitolio sirupas
Želatina

Kapsulės turinys

Bevandenis etanolis
Interesterizuotas kukurūzų aliejus
Rafinuotas kukurūzų aliejus

Kapsulės apvalkalas

Juodasis geležies oksidas (E172)
Titano dioksidas (E171)
Glycerolis 85%
Sorbitolio sirupas
Želatina

Kapsulės turinys

Bevandenis etanolis
Interesterizuotas kukurūzų aliejus
Rafinuotas kukurūzų aliejus

Kapsulės apvalkalas

Juodasis geležies oksidas (E172)
Titano dioksidas (E171)
Glycerolis 85%
Sorbitolio sirupas
Želatina

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Kapsules iš lizdinės plokštelės reikia išimti prieš pat vartojimą ir laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Praplėšus lizdinę plokštelę, atsiranda būdingas kvapas. Tai yra normalu ir nereiškia, kad su kapsule yra kas nors blogo.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Dvipusės aliuminio folijos lizdinės plokštelės, kurias sudaro aliuminio folija apačioje ir aliuminio folija viršuje.

[Irašyti nacionalinius duomenis]

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

{Pavadinimas ir adresas}

{Tel.}

{Faksas}

{El. paštas}

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

[Irašyti nacionalinius duomenis]

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

[Irašyti nacionalinius duomenis]

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

[Irašyti nacionalinius duomenis]

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama {Valstybės narės/Agentūros} tinklalapyje

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sandimmun ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 100 mg/ml geriamasis tirpalas
[Žr. I priedą įrašyti nacionalinius duomenis]

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 ml geriamojo tirpalo yra 100 mg ciklosporino.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:

Etanolis: 100 mg/ml. Sandimmun geriamojo tirpalo sudėtyje yra 12,6% V/V etanolio (10,0% m/V etanolio).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamasis tirpalas

Geltonos ar rudai geltonos spalvos tirpalas, skaidrus arba su nedideliu kiekiu smulkių nuosėdų.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Transplantacijos indikacijos

Solidinių organų transplantacija

Transplantato atmetimo, atsirandančio po solidinio organo transplantacijos, profilaktika.

Ląstelinio imuniteto sukkelto transplantato atmetimo, atsiradusio anksčiau kitų imunosupresantų vartojusiems ligoniams, gydymas.

Kaulų čiulpų transplantacija

Transplantato atmetimo, atsirandančio po alogeninio kaulų čiulpų ir kamieninių ląstelių persodinimo, profilaktika.

Transplantato prieš šeimininką ligos (TPŠL) profilaktika ir gydymas.

Ne transplantacijos indikacijos

Endogeninis uveitas

Keliančio aklumo pavojų, tarpinio ar užpakalinio neinfekcinio uveito gydymas, kai įprastinis gydymas neveiksmingas ar taip gydant atsiranda nepriimtinas nepageidaujamas poveikis.

Behcet uveito su pasikartojančiu tinklainės uždegimu gydymas pacientams, kuriems nenustatyta neurologinių simptomų.

Nefrozinis sindromas

Nuo steroidų priklausomo ir steroidams atsparaus nefrozinio sindromo, sukkelto pirminės glomerulų ligos (pavyzdžiui, minimalių pokyčių nefropatijos, židininės segmentinės glomerulosklerozės ar membraninio glomerulonefrito), gydymas.

Sandimmun gali būti vartojama pasiekti ir išlaikyti ligos remisiją. Vaistinio preparato taip pat gali būti vartojama išlaikyti steroidų sukeltą remisiją ir tokiu būdu nutraukti steroidų vartojimą.

Reumatoidinis artritas

Sunkaus, aktyvaus reumatoidinio artrito gydymas.

Žvynelinė

Sunkios žvynelinės gydymas pacientams, kuriems įprastinis gydymas neveiksmingas arba netinkamas.

Atopinis dermatitas

Sandimmun skirtas sunkaus atopinio dermatito gydymui, jei reikalinga sisteminė terapija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Pateikiamas per burną vartojamo vaistinio preparato dozių intervalas yra tik rekomendacinio pobūdžio.

Sandimmun paros dozę reikia vartoti per du kartus, lygiai paskirsčius paros laikotarpiui. Sandimmun rekomenduojama vartoti tuo pačiu dienos metu ir tokiu pat būdu valgio metu ar nevalgius.

Sandimmun turi paskirti gydymo imunosupresantais ir (arba) organų transplantacijos srityje patirties turintis gydytojas arba gydymas turi būti skiriamas glaudžiai bendradarbiaujant su šiuo gydytoju.

Transplantacijos indikacijos

Solidinių organų transplantacija

Gydytas Sandimmun pradedamas skiriant 10–15 mg/kg kūno svorio paros dozę, kuri padalinta į dvi dalis duodama 12 valandų prieš operaciją. Po operacijos tokia pat palaikomąja doze gydoma 1–2 savaites. Vėliau, stebint koncentraciją kraujyje ir atsižvelgiant į vietinį imunosupresantų vartojimo protokolą, dozė palaipsniui mažinama iki rekomenduojamos palaikomosios, t. y. 2–6 mg/kg kūno svorio, paros dozės, kuri vartojama per du kartus.

Jei Sandimmun skiriama kartu su kitais imunitetą slopinančiais vaistiniais preparatais, pvz., kortikosteroidais, arba šis vaistinis preparatas yra gydymo trimis ar keturiais vaistiniais preparatais sudėtinė dalis, iš pradžių gali būti skiriama mažesnė dozė (pvz., 3–6 mg/kg kūno svorio paros dozė per du kartus).

Kaulų čiulpų transplantacija

Pradinė dozė skiriama dieną prieš transplantaciją, dažniausiai pasirenkamas Sandimmun koncentratas infuziniam tirpalui. Rekomenduojama pradinė į veną leidžiama paros dozė yra 3–5 mg/kg kūno svorio. Tokia vaistinio preparato dozė po transplantacijos infuzuojama kasdien ilgiausiai 2 savaites, paskui pradedamas palaikomasis gydymas geriamąja Sandimmun forma. Palaikomajam gydymui skiriama maždaug 12,5 mg/kg kūno svorio paros dozė per du kartus.

Gydyti tokia palaikomąja doze reikia mažiausiai 3 mėnesius (geriau 6 mėnesius), paskui ji laipsniškai mažinama ir, praėjus metams po transplantacijos, gydymas visiškai nutraukiamas.

Jei gydyti pradedama Sandimmun, rekomenduojama paros dozė yra 12,5–15 mg/kg kūno svorio per du kartus (pradedama vartoti dieną prieš transplantaciją).

Jei yra virškinimo trakto sutrikimų, gali mažėti vaistinio preparato absorbcija, todėl gali reikėti skirti didesnę Sandimmun dozę arba pasirinkti intraveninę Sandimmun formą.

Kai kuriems ligoniams nutraukus gydymą ciklosporinu, pasireškia Transplantato prieš šeimininką liga (TPŠL), tačiau atnaujinus gydymą ji paprastai išnyksta. Tokiu atveju reikia skirti pradinę įsotinamąją 10–12,5 mg/kg kūno svorio dozę per burną, o vėliau kasdien skirti anksčiau pasiektą tinkamą palaikomąją dozę. Lengvą lėtinę TPŠL formą reikėtų gydyti maža Sandimmun doze.

Ne transplantacijos indikacijos

Sandimmun skiriant bet kuriai nustatytai ne transplantacijos indikacijai, reikia laikytis toliau išvardytų bendrųjų taisyklių.

Prieš pradėdant skirti gydymą reikia nustatyti pradinę inkstų funkciją, atliekant bent du tyrimus. Suaugusiųjų inkstų funkcijai įvertinti galima naudoti pagal MDRD formulę apskaičiuoto glomerulų filtracijos greičio (aGFG) reikšmę, o vaikų aGFG rodikliui įvertinti reikia naudoti atitinkamai parinktą formulę. Kadangi Sandimmun gali pabloginti inkstų funkciją, pacientams ją būtina dažnai tirti. Tais atvejais, kai aGFG reikšmė sumažėja daugiau kaip 25 % nuo pradinių reikšmių ir tokia nustatoma daugiau kaip vieno tyrimo metu, Sandimmun dozę reikia mažinti 25-50 %. Jeigu aGFG reikšmė sumažėja daugiau kaip 35 % nuo pradinių reikšmių, reikia apsvarstyti tolesnio Sandimmun dozės mažinimo galimybę. Šių rekomendacijų reikia laikytis net ir tais atvejais, kai aGFG reikšmė pacientui vis dar yra normaliųjų laboratorinių reikšmių ribose. Jeigu sumažinus vaistinio preparato dozę per vieną mėnesį aGFG reikšmė nepadidėja, Sandimmun vartojimą reikia nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

Būtina reguliariai matuoti kraujospūdį.

Prieš pradėdant vaistinio preparato vartojimą būtina nustatyti bilirubino koncentraciją ir kepenų funkcijos rodiklius, o gydymo metu šiuos rodiklius rekomenduojama atidžiai stebėti. Prieš pradėdant gydymą ir reguliariai vaistinio preparato vartojimo metu rekomenduojama tirti lipidų, kalio, magnio ir šlapimo rūgšties koncentracijas serume.

Vaistinio preparato skiriant ne transplantacijos indikacijoms, gali būti svarbu retkarčiais ištirti ciklosporino koncentraciją kraujyje, pvz., kai Sandimmun skiriama kartu su ciklosporino farmakokinetiką galinčiomis pakeisti medžiagomis arba pasireiškus neįprastam klinikiniam atsakui (pvz., nustačius veiksmingumo stoką ar padidėjusį vaistinio preparato netoleravimą, kaip antai, sutrikusią inkstų funkciją).

Įprastas vaistinio preparato vartojimo būdas yra per burną. Jeigu skiriama koncentrato infuziniam tirpalui, reikia atidžiai apsvarstyti, ar skiriama pakankama dozė į veną ir ar ji atitinka per burną vartojamą vaistinio preparato dozę. Rekomenduojama pasikonsultuoti su ciklosporino skyrimo patirties turinčiu gydytoju.

Bendra paros dozė niekada negali viršyti 5 mg/kg kūno svorio, išskyrus skiriant aklumo pavojų keliančiu endogeniniu uveitu sergantiems pacientams ir nefroziniu sindromu sergantiems vaikams.

Palaikomajam gydymui skiriama mažiausioji veiksminga ir gerai toleruojama dozė turi būti nustatoma individualiai.

Pacientams, kuriems per nustatytą laiką (specifinė informacija apie tai pateikiama toliau) nepasiekiamas tinkamas atsakas arba veiksminga dozė neatitinka nustatytų saugumo rekomendacijų, gydymą Sandimmun reikia nutraukti.

Endogeninis uveitas

Ligos remisijai sukelti rekomenduojama iš pradžių skirti 5 mg/kg kūno svorio paros dozę per du kartus. Tokią dozę reikia skirti tol, kol pasireišk ūminio rainelės uždegimo remisija ir pagerės regėjimo aštrumas. Jei liga atspari gydymui, ribotą laiką galima gydyti didesne, t. y. 7 mg/kg kūno svorio, paros doze.

Jei remisijai pasiekti ar akių uždegimo recidyvų profilaktikai monoterapijos Sandimmun nepakanka, galima kartu skirti sisteminio poveikio kortikosteroidų (0,2-0,6 mg/kg kūno svorio prednizono arba ekvivalentišką kitokio kortikosteroido paros dozę). Po 3 mėnesių kortikosteroidų dozę galima mažinti iki mažiausios veiksmingos dozės.

Palaikomojo gydymo metu dozę reikėtų lėtai mažinti iki mažiausios veiksmingos paros dozės, kuri remisijos laikotarpiu turėtų būti ne didesnė kaip 5 mg/kg kūno svorio.

Prieš pradėdant skirti imunosupresantų, reikia atmesti infekcines uveito priežastis.

Nefrozinis sindromas

Ligos remisijai sukelti rekomenduojamą paros dozę reikia vartoti per burną per 2 kartus.

Jei inkstų funkcija normali (išskyrus proteinuriją), rekomenduojama paros dozė nurodyta toliau:

- suaugusiesiems: 5 mg/kg kūno svorio,
- vaikams: 6 mg/kg kūno svorio.

Jei inkstų veikla sutrikusi, iš pradžių reikia vartoti ne didesnę kaip 2,5 mg/kg kūno svorio paros dozę.

Kartu su Sandimmun rekomenduojama vartoti mažas geriamųjų kortikosteroidų dozes, jei gydymo vien Sandimmun veiksmingumas yra nepakankamas, ypač jei pacientas serga steroidų poveikiui nejautriu nefroziniu sindromu.

Laikas iki ligos pagerėjimo svyruoja nuo 3 mėnesių iki 6 mėnesių, priklausomai nuo glomerulopatijos tipo. Jeigu per šį laikotarpį pacientų būklė nepagerėja, gydymą Sandimmun reikia nutraukti.

Vaistinio preparato dozę būtina nustatyti kiekvienam pacientui atskirai, atsižvelgiant į veiksmingumą (proteinuriją) ir saugumą, tačiau paros dozė suaugusiesiems neturi viršyti 5 mg/kg kūno svorio, o vaikams – 6 mg/kg kūno svorio.

Palaikomojo gydymo metu dozę reikia lėtai mažinti iki mažiausios veiksmingos dozės.

Reumatinis artritas

Rekomenduojama paros dozė pirmomis 6 gydymo savaitėmis yra 3 mg/kg kūno svorio. Ji vartojama per burną per du kartus. Jei poveikis yra nepakankamas, dozę reikia laipsniškai didinti iki didžiausios toleruojamos dozės, tačiau ji neturi viršyti 5 mg/kg kūno svorio paros dozės. Kad pasireikštų pakankamas Sandimmun poveikis, tokią pradinę vaistinio preparato dozę gali reikėti vartoti iki 12 savaičių.

Palaikomajam gydymui dozė individualiai titruojama iki mažiausios veiksmingos dozės, atsižvelgiant į vaistinio preparato toleravimą.

Kartu su Sandimmun galima vartoti mažas geriamųjų kortikosteroidų ir (arba) nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo (NVPNU) dozes (žr. 4.4 skyrių). Be to, Sandimmun galima vartoti kartu su mažomis kartą per savaitę skiriamo metotreksato dozėmis pacientams, kuriems gydymas vien metotreksatu yra nepakankamai veiksmingas. Tokiu atveju iš pradžių skiriama 2,5 mg/kg kūno svorio Sandimmun paros dozė per du kartus, vėliau ją galima didinti iki didžiausios toleruojamos dozės.

Žvynelinė

Sandimmun turi paskirti žvynelinės diagnostikos ir gydymo patirties turintis gydytojas. Kadangi ši būklė įvairi, gydymą būtina nustatyti kiekvienam pacientui atskirai. Remisijai sukelti rekomenduojama pradinė dozė yra 2,5 mg/kg kūno svorio per parą per du kartus. Jei per 1 mėnesį ligos simptomai nesusilpnėja, paros dozė gali būti laipsniškai didinama, tačiau ji negali viršyti 5 mg/kg kūno svorio. Pacientų, kuriems po 6 savaičių gydymo 5 mg/kg kūno svorio ciklosporino paros dozė ligos simptomus susilpnina nepakankamai arba kuriems pasiekta veiksminga dozė neatitinka saugaus vartojimo reikalavimų, gydymą reikia nutraukti (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kurių būklė būtina labai greitai palengvinti, galima skirti pradinę 5 mg/kg kūno svorio paros dozę. Kai tik pasireiškia pageidaujamas atsakas, Sandimmun vartojimą galima nutraukti ir paskui atsiradusį ligos recidyvą vėl pradėti gydyti ankstesne veiksminga Sandimmun doze. Kai kuriems pacientams gali reikėti nuolatinio palaikomojo gydymo.

Palaikomajam gydymui dozė kiekvienam pacientui būtina palaipsniui mažinti iki mažiausios veiksmingos paros dozės, kuri turėtų būti ne didesnė kaip 5 mg/kg kūno svorio.

Atopinis dermatitas

Sandimmun turi paskirti atopinio dermatito diagnostikos ir gydymo patirties turintis gydytojas. Kadangi ši būklė įvairi, gydymą būtina nustatyti kiekvienam pacientui atskirai. Rekomenduojama skirti 2,5-5 mg/kg kūno svorio paros dozę. Ją reikia gerti per du kartus. Jei pradėjus gydyti 2,5 mg/kg kūno svorio paros doze per dvi savaites būklė nepagerėja, paros dozę galima greitai didinti iki didžiausios, t. y. 5 mg/kg kūno svorio, dozės. Pacientus, kurių liga labai sunki, greitas ir pakankamas būklės pagerėjimas daug dažniau pasiekiamas, jei pradedama gydyti 5 mg/kg kūno svorio paros doze. Kai tik pasireiškia reikiamas atsakas, dozę reikia laipsniškai mažinti ir, jei tik įmanoma, Sandimmun vartojimą nutraukti. Vėlesnius ligos recidyvus galima gydyti tolesniais Sandimmun kursais.

Nors 8 savaičių gydymo gali pakakti, kad oda taptų sveika, nustatyta, kad iki 1 metų trunkantis gydymas yra veiksmingas ir gerai toleruojamas, jei laikomasi stebėjimo nurodymų.

Per burną vartojamų ciklosporino formų keitimas

Pacientams po transplantacijos vienos per burną vartojamos ciklosporino formos skyrimą keisti kita forma reikia prižiūrint gydytojui, įskatant ciklosporino koncentracijos kraujyje tyrimą.

Ypatingos pacientų grupės

Pacientai, kuriems sutrikusi inkstų veikla

Visos indikacijos

Pero inkstus eliminuojamas nedidelis ciklosporino kiekis, todėl jo farmakokinetikai inkstų funkcijos sutrikimas reikšmingos takos neturi (žr. 5.2 skyrių). Tačiau dėl nefrotoksinio vaistinio preparato poveikio (žr. 4.8 skyrių), rekomenduojama atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Ne transplantacijos indikacijos

Pacientams, kuriems sutrikusi inkstų veikla (išskyrus sergančiuosius nefroziniu sindromu), ciklosporino skirti nereikėtų (žr. 4.4 skyriuje informaciją apie papildomas atsargumo priemones ne transplantacijos indikacijoms). Nefroziniu sindromu sergantiems pacientams, kuriems sutrikusi inkstų veikla, pradinė vaistinio preparato paros dozė neturi viršyti 2,5 mg/kg kūno svorio.

Pacientai, kuriems sutrikusi kepenų veikla

Ciklosporinas ekstensyviai metabolizuojamas kepenyse. Pacientams, kuriems sutrikusi kepenų veikla, gali būti stebima maždaug 2-3 kartus padidėjusi ciklosporino ekspozicija. Siekiant vaistinio preparato koncentraciją kraujyje išlaikyti rekomenduojamose tikslinėse ribose pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas, gali reikėti mažinti dozę (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius); taip pat rekomenduojama ciklosporino koncentraciją kraujyje stebėti tol, kol pasiekiamos stabilios koncentracijos reikšmės.

Vaikų populiacija

I klinikinius tyrimus buvo įtraukti vyresni kaip 1 metų vaikai. Kai kurių tyrimų duomenimis, vaikams prireikė ir jie toleravo didesnę ciklosporino dozę (apskaičiuotą kilogramui kūno svorio) negu suaugusieji.

Sandimmun nerekomenduojama vartoti vaikams ne transplantacijos indikacijoms, išskyrus nefrozinį sindromą (žr. 4.4 skyrių).

Senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems)

Sandimmun vartojimo senyviems asmenims patirties yra nedaug.

Reumatoidinio artrito gydymo ciklosporinu klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad 65 metų arba vyresniems pacientams gydymo metu dažniau galima sistolinė hipertenzija ir po 3-4 gydymo mėnesių jiems dažniau pasireiškė 50 % arba daugiau padidėjusi kreatinino koncentracija serume, lyginant su buvusiu iki pradedant gydymą.

Senyviems pacientams dozę reikia nustatyti atsargiai, paprastai iš pradžių skirti mažiausią dozavimo intervalo dozę, atsižvelgiant į dažnesnę kepenų, inkstų ar širdies veiklos susilpnėjimą ir dažnesnes kitas paciento ligas ar gydymą kitais vaistiniais preparatais bei į padidėjusį imlumą infekcijoms.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Sandimmun geriamąjį tirpalą reikia skiesti prieš vartojimą stiklinėje (ne plastikinėje) talpyklėje su šaltu šokolado gėrimu, pienu, vaisių sultimis ar kola, gerai išmaišyti ir iš karto visą išgerti. Reikia vengti skiedimui naudoti greipfrutų sulčių dėl galimos sąveikos su citochromo P450 fermentų sistema (žr. 4.5 skyrių). Švirkšto negalima liesti su skiedžiamuoju gėrimu. Prireikus išvalyti, švirkšto neskalaukite, o nuvalykite išorinį paviršių sausa servetėle (žr. 6.6 skyrių).

Atsargumo priemonės, prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Kartu vartojant produktus, kurių sudėtyje yra *Hypericum perforatum* (paprastosios jonažolės) (žr. 4.5 skyrių).

Kartu vartojant vaistinius preparatus, kurie yra daugelio vaistinių preparatų eliminacijos sistemos nešiklio P-glikoproteino (angl. *multidrug efflux transporter P-glycoprotein*) ar organinių anijonų pernašos baltymų (angl. *organic anion transporter proteins*, OATP) substratai ir kurių koncentracijos padidėjimas plazmoje yra susijęs su sunkiais ir (arba) gyvybei pavojingais reiškiniais, pvz., bosentano, dabigatrano eteksilato ir aliskireno (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Paciento būklės stebėjimas

Gydyti Sandimmun gali tik gydytojas, turintis gydymo imunosupresantais patirties ir galintis užtikrinti tinkamą ligonio stebėjimą, įskaitant reguliarių ir išsamų klinikinės būklės ištyrimą, kraujospūdžio matavimą bei laboratorinių saugumo rodmenų kontrolę. Sandimmun vartojančius ligonius, kuriems atlikta transplantacija, būtina gydyti įstaigose, kuriose yra reikiama laboratorinė ir palaikomajam gydymui būtina įranga. Už palaikomąjį paciento gydymą atsakingas gydytojas turi gauti visą informaciją apie ligonio būklę.

Limfomos ir kiti piktybiniai navikai

Ciklosporinas, kaip ir kitokie imunosupresantai, didina limfomų bei kitokių piktybinių navikų, ypač odos, pasireiškimo riziką. Manoma, kad didesnė rizika yra labiau susijusi su imuniteto slopinimo laipsniu ir trukme, negu su vartojamo preparato pobūdžiu.

Vadinasi, vartoti iš karto kelių imunosupresantų (įskaitant ciklosporiną) reikia atsargiai, kadangi gali dažniau pasireikšti limfoproliferacinių sutrikimų bei atsirasti solidinių organų navikų, kurie kai kuriais atvejais gali lemti mirtį.

Atsižvelgiant į galimą piktybinių odos darinių atsiradimo riziką, Sandimmun vartojančius pacientus, ypatingai šio preparato vartojančius žvynelinei ar atopiniam dermatitui gydyti, reikia įspėti vengti pernelyg ilgai būti saulėje be apsaugos priemonių, taip pat jiems negalima kartu skirti gydymo ultravioletiniais B spinduliais ar PUVA fotochemoterapijos.

Infekcijos

Kaip ir kitokie imunosupresantai, ciklosporinas skatina įvairių bakterinių, grybelinių, parazitinių bei virusinių ligų, kurias dažnai sukelia oportunistinės padermės, atsiradimą. Pacientams, vartojantiems ciklosporino, dėl latentinio poliomos viruso aktyvavimosi, gali pasireikšti su poliomos virusu susijusi nefropatija (PVSN), ypač BK viruso nefropatija (BKVN), arba su JC virusu susijusi progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL). Šios būklės dažnai yra lydimos stipraus bendro imunitetą slopinančio poveikio, todėl pacientams, kuriems slopinamas imunitetas ir progresuoja inkstų funkcijos sutrikimas arba yra neurologinių simptomų, turi būti apsvaistytas šių būklių diferencinė diagnostika.

Gauta pranešimų apie sunkius ir (arba) mirtimi pasibaigusius atvejus. Ligoniams, ypač ilgai gydomiems iš karto keliais imunosupresantais, reikia taikyti veiksmingas prevencijos ir gydymo priemones.

Toksinis poveikis inkstams

Gydymo Sandimmun metu dažnai serume gali padidėti kreatinino ir šlapalo koncentracija (ši komplikacija gali būti sunki). Šie funkciniai pokyčiai priklauso nuo dozės ir iš pradžių yra laikini. Sumažinus vaistinio preparato dozę, jie paprastai išnyksta. Kai kuriems ilgai gydomiems ligoniams gali atsirasti inkstų struktūros pokyčių (pvz., intersticinė fibrozė), kuriuos būtina skirti nuo lėtinės atmetimo reakcijos sukeltų pokyčių (jų gali atsirasti pacientams, kuriems persodinti inkstai). Todėl būtina dažnai tirti inkstų funkciją, atsižvelgiant į vietinės gairės, kai vaistinio preparato skiriama atitinkamai indikacijai (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Toksinis poveikis kepenims

Sandimmun taip pat gali sukelti nuo dozės priklausomą, laikiną bilirubino koncentracijos serume ir, retkarčiais, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimą (žr. 4.8 skyrių). Vaistiniam preparatui patekus į rinką, sužinota ar gauta spontanių pranešimų apie ciklosporinu gydytiems pacientams pasireiškusius toksinio poveikio kepenims ir kepenų pažeidimo, įskaitant cholestazės, geltos, hepatito ir kepenų nepakankamumo, atvejus. Daugeliu praneštų atvejų pacientai sirgo ir kitomis reikšmingomis ligomis ar jiems buvo kitų tokių sutrikimų galinčių lemti būklių bei buvo kitų netikslų vertinimą galinčių lemti veiksnų, įskaitant infekcines komplikacijas ir kartu vartojamus kitus toksinį poveikį kepenims galinčius sukelti vaistinius preparatus. Kai kuriais atvejais, daugiausia pacientams po transplantacijos, pranešta apie mirtį lėmusius poveikius (žr. 4.8 skyrių). Būtina dažnai tirti kepenų funkcijos rodiklius, o nustačius šių rodiklių pokyčių gali reikėti mažinti vaistinio preparato dozę (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems)

Senyviems pacientams inkstų funkciją reikia stebėti ypatingai atidžiai.

Ciklosporino koncentracijos stebėjimas (žr. 4.2 skyrių)

Laikantis saugumo reikalavimų, Sandimmun vartojantiems pacientams po transplantacijos reikia reguliariai tirti ciklosporino koncentraciją kraujyje. Ciklosporino (pirminio vaistinio preparato) kiekiui kraujyje stebėti geriau tinka specifinių monokloninių antikūnų metodas. Be to, galima naudoti ir HPLC (angl. *High-performance Liquid Chromatography*) metodą, kadangi juo taip pat nustatomas pirminis vaistinis preparatas. Jei tyrimui naudojama plazma ar serumas, reikia laikytis laiko ir temperatūros, nurodytų standartinio atskyrimo protokole. Kad ligoniams, kuriems persodintos kepenys, būtų užtikrintas dozavimas, sukeliantis pakankamą imuniteto slopinimą, iš pradžių koncentraciją reikia stebėti naudojant specifinių monokloninių antikūnų arba kartu specifinių monokloninių antikūnų bei nespecifinių monokloninių antikūnų metodą.

Vaistinio preparato skiriant ne transplantacijos indikacijoms, rekomenduojama retkarčiais ištirti ciklosporino koncentraciją kraujyje, pvz., kai Sandimmun skiriama kartu su ciklosporino farmakokinetiką galinčiomis pakeisti medžiagomis arba pasireiškus neįprastam klinikiniam atsakui (pvz., nustačius veiksmingumo stoką ar padidėjusį vaistinio preparato netoleravimą, kaip antai, sutrikusią inkstų funkciją).

Būtina prisiminti, kad ciklosporino koncentracija kraujyje, plazmoje ir serume yra tik vienas iš daugelio veiksnių, darančių įtaką paciento sveikatos būklei, todėl dozuojant jais galima vadovautis tik kartu atsižvelgiant į kitus klinikinių ir laboratorinių tyrimų rodmenis.

Hipertenzija

Gydant Sandimmun būtina reguliariai matuoti kraujospūdį. Jei atsiranda hipertenzija, būtina pradėti vartoti tinkamų vaistinių preparatų nuo hipertenzijos. Rekomenduojama rinktis tuos vaistinius preparatus nuo hipertenzijos, kurie neturi įtakos ciklosporino farmakokinetikai, pvz., isradipiną (žr. 4.5 skyrių).

Padidėjęs lipidų kiekis kraujyje

Pranešta atvejų, kad Sandimmun vartojančių pacientų kraujyje laikinai šiek tiek padidėja lipidų kiekis, todėl prieš gydymą ir po pirmojo mėnesio nuo jo pradžios patariama nustatyti lipidų kiekį

kraujyje. Jei jis padidėjęs, rekomenduojama apsvarstyti, ar nereikėtų mažinti riebalų kiekio maiste ir, jei galima, mažinti vaistinio preparato dozės.

Hiperkalemija

Vartojant ciklosporino didėja hiperkalemijos pasireiškimo rizika, ypač ligoniams, kuriems yra inkstų veiklos sutrikimas. Be to, ciklosporino būtina atsargiai skirti kartu su kalį organizme sulaikančiais vaistiniais preparatais (pvz., kalį sulaikančiais diuretikais, angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais, angiotenzino II receptorių blokatoriais) ir preparatais, kurių sudėtyje yra kalio, bei valgant maistą, kuriame yra gausu kalio. Tokiu atveju patariama stebėti kalio kiekį kraujyje.

Hipomagnezemia

Ciklosporinas didina magnio klirensą, todėl gali atsirasti simptominė hipomagnezemia, ypač peritransplantaciniu laikotarpiu. Dėl šios priežasties peritransplantaciniu laikotarpiu rekomenduojama stebėti magnio kiekį serume, ypač jei yra neurologinių simptomų ar požymių. Jei manoma, jog reikalinga, turėtų būti skiriama magnio papildų.

Hiperurikemia

Atsargumas gydant ligonius, kuriems yra hiperurikemia.

Gyvosios susilpnintos vakcinos

Ciklosporinu gydomiems ligoniams skiepijimas gali būti mažiau veiksmingas. Tokius pacientus reikia vengti skiepyti gyva susilpnintų ligos sukėlėjų vakcina (žr. 4.5 skyrių).

Vaistinių preparatų sąveika

Būtina laikytis atsargumo priemonių ciklosporino skiriant kartu su vaistiniais preparatais, kurie slopindami ar skatindami CYP3A4 fermentą ir (arba) P-glikoproteiną reikšmingai didina ar mažina ciklosporino koncentraciją plazmoje (žr. 4.5 skyrių).

Būtina stebėti toksinio poveikio inkstams pasireiškimą, kai ciklosporino pradedama vartoti kartu su tomis veikliosiomis medžiagomis, kurios didina ciklosporino koncentraciją arba kurios pasižymi sinergistiniu toksiniu poveikiu inkstams (žr. 4.5 skyrių).

Reikia vengti ciklosporino vartoti kartu su takrolimuzu (žr. 4.5 skyrių).

Ciklosporinas yra CYP3A4 fermento, daugelio vaistinių preparatų eliminacijos sistemos nešiklio P-glikoproteino ir organinių anijonų pernašos baltymų (angl. *organic anion transporter proteins – OATP*) inhibitorius ir gali didinti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra šio fermento ir (arba) nešiklio substratais, koncentracijas plazmoje. Būtina laikytis atsargumo priemonių ciklosporino skiriant kartu su šiais vaistiniais preparatais arba jų vartoti kartu nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių). Ciklosporinas didina 3-hidroksi-3-metil kofermento A (HMG-CoA) reduktazės inhibitorių (statinų) ekspoziciją. Kartu su ciklosporinu vartojamų statinų dozę reikia mažinti arba reikia vengti tam tikrų statinų vartoti kartu pagal preparatų charakteristikų santraukose nurodytas rekomendacijas. Pacientams, kuriems atsirado miopatijos požymių ir simptomų ar kuriems yra rizikos veiksnių, skatinančių sunkaus inkstų pažeidimo, įskaitant rbdmiolizės sukeltą inkstų nepakankamumą, atsiradimą, gydymą statiniais reikia laikinai ar visiškai nutraukti (žr. 4.5 skyrių).

Ciklosporino vartojant kartu su *lerkanidipinu*, pastarojo AUC rodiklis padidėjo tris kartus, o ciklosporino AUC padidėjo 21 %. Ciklosporino ir lerkanidipino kartu vartoti nerekomenduojama. Ciklosporino pavartojus po lerkanidipino pavartojimo praėjus 3 valandoms, poveikio lerkanidipino AUC nebuvo, tačiau ciklosporino AUC padidėjo 27%. Minėtų vaistinių preparatų derinį vartoti būtina atsargiai, tarp jų vartojimo turi praeiti mažiausiai 3 valandos.

Tam tikros pagalbinės medžiagos: polioksil 40 hidrintas ricinos aliejus

Sandimmun sudėtyje yra polioksil 40 hidrinto ricinos aliejaus, kuris gali sukelti skrandžio sutrikimų ir viduriavimą.

Tam tikros pagalbinės medžiagos: etanolis

Sandimmun sudėtyje yra apie 12 tūrio % etanolio. 500 mg Sandimmun dozėje yra 500 mg etanolio, kuris atitinka beveik 15 ml alaus arba 5 ml vyno. Kenksmingas sergantiems alkoholizmu. Būtina atsižvelgti nėščiosioms, žindyvėms, vaikams ir didelės rizikos grupės (pvz., sergantiems kepenų ligomis ar epilepsija) pacientams.

Papildomos atsargumo priemonės ne transplantacijos indikacijoms

Pacientų, kuriems yra inkstų veiklos sutrikimas (išskyrus ligonius, kuriems yra nefrozinis sindromas su toleruojamo laipsnio inkstų veiklos sutrikimu), nekontroliuojama hipertenzija, nekontroliuojama infekcinė liga ar bet kokios rūšies piktybinis navikas, ciklosporinu gydyti negalima.

Prieš pradėdant skirti gydymą reikia nustatyti pradinę inkstų funkciją, atliekant bent du aGFG apskaičiavimus. Viso gydymo metu būtina dažnai tirti inkstų funkciją ir prireikus koreguoti vaistinio preparato dozę (žr. 4.2 skyrių).

Papildomos atsargumo priemonės endogeniniu uveitu sergantiems pacientams

Sandimmun reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra neurologinis Behcet sindromas. Reikia atidžiai stebėti šių ligonių neurologinę būklę.

Sandimmun vartojimo patirties endogeniniu uveitu sergantiems vaikams yra nedaug.

Papildomos atsargumo priemonės nefroziniu sindromu sergantiems pacientams

Jei paciento inkstų veikla sutrikusi, iš pradžių reikia vartoti ne didesnę kaip 2,5 mg/kg kūno svorio ciklosporino paros dozę ir pacientą labai atidžiai stebėti.

Kai kuriems nefroziniu sindromu sergantiems pacientams gali būti sunku nustatyti Sandimmun sukeltą inkstų pažeidimą, kadangi inkstų veiklos pokyčiai gali būti susiję su nefroziniu sindromu. Šia aplinkybe galima paaiškinti, kodėl retais atvejais su Sandimmun susiję inkstų struktūros pokyčiai nesukelia kreatinino koncentracijos serume padidėjimo. Jei pacientas, sergantis nuo steroidų priklausoma minimalių pokyčių nefropatija, Sandimmun gydomas ilgiau negu vienerius metus, patariama apsvarstyti, ar nereikia atlikti inkstų biopsijos.

Pastebėta, kad nefroziniu sindromu sergantiems ligoniams, kurie gydomi imunosupresantais (įskaitant ciklosporiną), retkarčiais atsiranda piktybinių navikų, įskaitant Hodžkino limfomą.

Papildomos atsargumo priemonės reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams

Po 6 gydymo mėnesių, atsižvelgiant į ligos stabilumą, kartu vartojamus vaistinius preparatus bei kitas ligas, kuriomis pacientas serga, inkstų funkciją reikia įvertinti kas 4-8 savaites. Dažniau tikrinti reikia, jei Sandimmun dozė didinama, kartu pradėdama vartoti nesteroidinių vaistinių preparatų nuo uždegimo ar jų dozė didinama. Gydymą Sandimmun gali reikėti nutraukti, jei vartojant šio vaistinio preparato atsiranda hipertenzija, kuri yra atspari tinkamam antihipertenziniam gydymui.

Reikia atsiminti, kad ilgai gydant imunosupresantais (įskaitant ciklosporiną), padidėja limfoproliferacinių sutrikimų atsiradimo rizika. Jei Sandimmun vartojama kartu su metotreksatu, reikia laikytis ypatingų atsargumo priemonių, kadangi pasireiškia sinerginis toksinis poveikis inkstams.

Papildomos atsargumo priemonės žvyneline sergantiems pacientams

Gydymą Sandimmun gali reikėti nutraukti, jei vartojant šio vaistinio preparato atsiranda hipertenzija, kuri yra atspari tinkamam antihipertenziniam gydymui.

Senyvus pacientus reikia gydyti tik tokiu atveju, jei yra neįgalumą sukelianti žvynelinė, ir labai atidžiai stebėti inkstų veiklą.

Sandimmun vartojimo patirties žvyneline sergantiems vaikams yra nedaug.

Pastebėta, kad žvyneline sergantiems ligoniams vartojant ciklosporino, kaip ir kitokių imunosupresantų, atsirado piktybinių navikų, ypač odos. Jei yra odos pažeidimų, kurie yra nebūdingi

žvynelinei, ir įtariama, kad jie gali būti piktybiniai ar ikinavikiniai, prieš pradedant gydyti Sandimmun reikia atlikti šių pažeidimų biopsiją. Pacientus, kuriems yra piktybinių ar ikinavikinių odos pokyčių, Sandimmun galima vartoti tik po tinkamo minėtų pokyčių gydymo ir tik tokiu atveju, jei negalima pasirinkti kitokio veiksmingo gydymo.

Keliems žvyneline sergantiems pacientams, kurie buvo gydomi Sandimmun, atsirado limfoproliferacinių sutrikimų. Greitai nutraukus vaistinio preparato vartojimą, šis sutrikimas išnyko.

Jei ligonis vartoja Sandimmun, jį švitinti ultravioletiniais B spinduliais ar taikyti PUVA fotochemoterapiją negalima.

Papildomos atsargumo priemonės atopiniu dermatitu sergantiems pacientams

Gydymą Sandimmun gali reikėti nutraukti, jei vartojant šio vaistinio preparato atsiranda hipertenzija, kuri yra atspari tinkamam antihipertenziniam gydymui.

Sandimmun vartojimo patirties atopiniu dermatitu sergantiems vaikams yra nedaug.

Senyvus pacientus reikia gydyti tik tokiu atveju, jei yra neįgalumą sukeliantis atopinis dermatitas, ir labai atidžiai stebėti inkstų veiklą.

Gerybinė limfadenopatija dažnai būna susijusi su atopinio dermatito paūmėjimu ir paprastai išnyksta savaime arba pagerėjus sveikatos būklei.

Gydymo ciklosporinu metu atsiradusią limfadenopatiją reikia reguliariai stebėti.

Jei limfadenopatija, nepaisant ligos aktyvumo mažėjimo, išlieka, dėl atsargumo reikia atlikti biopsiją ir patikrinti, ar nėra limfomos.

Jei pacientas serga ūmine paprastąja pūsleline, Sandimmun galima pradėti vartoti tik po to, kai pacientas pasveiksta, bet jei minėta liga suseraga ligonis, kuris jau vartoja Sandimmun, vaistinio preparato vartojimo nutraukti nereikia, nebent infekcinė liga būtų sunki.

Staphylococcus aureus sukelta odos infekcija nėra absoliuti kontraindikacija skirti Sandimmun, tik ją reikia gydyti tinkamais antibakteriniais vaistiniais preparatais. Geriamojo eritromicino vartoti nerekomenduojama, nes jis gali padidinti ciklosporino koncentraciją kraujyje (žr. 4.5 skyrių). Jei vietoje geriamojo eritromicino negalima vartoti kitokio medikamento, reikia atidžiai stebėti ciklosporino koncentraciją kraujyje, inkstų veiklą ir tikrinti, ar neatsirado nepageidaujamo ciklosporino poveikio.

Jei ligonis vartoja Sandimmun, jį švitinti ultravioletiniais B spinduliais ar taikyti PUVA fotochemoterapiją negalima.

Vartojimas vaikams ne transplantacijos indikacijoms

Sandimmun vartojimo patirties vaikams nepakanka, išskyrus nefroziniu sindromu sergančius vaikus; todėl šio vaistinio preparato nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 16 metų vaikams, kai yra ne transplantacijos indikacijų, išskyrus sergančiuosius nefroziniu sindromu.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų sąveika

Pastebėta, kad daugelis vaistinių preparatų sąveikauja su ciklosporinu. Toliau išvardyta pakankamai įrodyta ir laikoma reikšminga klinikai vaistinių preparatų sąveika.

Nustatyta, kad įvairūs preparatai, kurie dažniausiai slopina ar aktyvuoja ciklosporiną metabolizuojančius fermentus, ypač CYP3A4, didina arba mažina ciklosporino koncentraciją plazmoje ar kraujyje.

Ciklosporinas taip pat slopina CYP3A4, daugelį vaistinių preparatų pernešantį P-glikoproteiną ir organinių anijonų pernašos baltymus (angl. *organic anion transporter proteins* – *OATP*) bei gali padidinti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra šio fermento ir (arba) šių pernešėjų substratai, koncentraciją plazmoje.

Vaistiniai preparatai, kurie mažina arba didina ciklosporino biologinį prieinamumą: pacientams, kuriems atlikta transplantacija, reikia dažnai tikrinti ciklosporino koncentraciją ir prireikus koreguoti šio vaistinio preparato dozavimą, ypač pradedant ir baigiant gydymą kartu vartojamais vaistiniais preparatais. Pacientams, kurie ciklosporino vartoja ne dėl su transplantacija susijusių indikacijų, šio vaistinio preparato koncentracijos kraujyje ryšys su klinikiniu poveikiu ištirtas mažiau. Jeigu kartu vartojama vaistinio preparato, kuris didina ciklosporino kiekį kraujyje, dažnas inkstų veiklos tikrinimas bei kruopštus su ciklosporinu susijusio nepageidaujamo poveikio stebėjimas gali būti naudingesnis, negu ciklosporino kiekio kraujyje nustatymas.

Vaistiniai preparatai, mažinantys ciklosporino koncentraciją

Tikėtina, kad visi CYP3A4 fermento ir (arba) P-glikoproteino induktoriai mažins kartu vartojamo ciklosporino koncentraciją. Tokių ciklosporino koncentraciją mažinančių vaistinių preparatų pavyzdžiai yra:

barbitūratai, karbamazepinas, okskarbazepinas, fenitoinas, nafcilinas, į veną leidžiamas sulfadimidinas, probukolis, orlistatas, jonažolių (Hypericum perforatum) preparatai, tiklopidinas, sulfinpirazonas, terbinafinas, bosentanas.

Sandimmun kartu su produktais, kurių sudėtyje yra *Hypericum perforatum* (paprastosios jonažolės), vartoti draudžiama, kadangi gali sumažėti ciklosporino koncentracija kraujyje ir tuo būdu susilpnėti ciklosporino poveikis (žr. 4.3 skyrių).

Rifampicinas skatina ciklosporino metabolizmą žarnyne ir kepenyse. Kartu vartojamo ciklosporino dozę gali reikėti didinti 3-5 kartus.

Oktreotidas mažina per burną vartojamo ciklosporino absorbciją, todėl gali reikėti 50 % didinti ciklosporino dozę arba pradėti šio vaistinio preparato leisti į veną.

Vaistiniai preparatai, didinantys ciklosporino koncentraciją

Visi CYP3A4 fermento ir (arba) P-glikoproteino inhibitoriai gali didinti kartu vartojamo ciklosporino koncentraciją. Tokių vaistinių preparatų pavyzdžiai yra:

nikardipinas, metoklopramidas, geriamieji kontraceptikai, didelė metilprednizolono dozė, alopurinolis, cholino rūgšties junginiai, proteazės inhibitoriai, imatinibas, kolchicinas, nefazodonas.

Makrolidų grupės antibiotikai: eritromicinas gali 4-7 kartus padidinti ciklosporino ekspoziciją, dėl to kartais gali pasireikšti toksinis poveikis inkstams. Gauta pranešimų, kad *klaritromicinas* padvigubina ciklosporino ekspoziciją. *Azitromicinas* maždaug 20 % didina ciklosporino koncentraciją kraujyje.

Azolių grupės antibiotikai: ketokonazolas, flukonazolas, itrakonazolas ir vorikonazolas gali daugiau kaip dvigubai padidinti ciklosporino ekspoziciją.

Verapamilis 2-3 kartus padidina ciklosporino koncentraciją kraujyje.

Kartu vartojant *telapreviro*, pagal dozę apskaičiuota ciklosporino ekspozicija (AUC) padidėjo maždaug 4,64 karto.

Amjodaronas reikšmingai didina ciklosporino koncentraciją plazmoje ir kartu didina kreatinino koncentraciją serume. Kadangi amjodarono pusinės eliminacijos periodas yra labai ilgas (apie 50 dienų), tokia sąveika gali tęstis ilgą laiką ir nutraukus šio vaistinio preparato vartojimą.

Gauta pranešimų, kad *danazolis* maždaug 50 % didina ciklosporino koncentraciją kraujyje.

Diltiazemas (90 mg paros dozė) iki 50 % gali padidinti ciklosporino koncentraciją plazmoje.

Imatinibas gali maždaug 20 % didinti ciklosporino ekspoziciją ir C_{max} rodiklį.

Sąveika su maistu

Pastebėta, kad kartu vartojami greipfrutai ar greipfrutų sultys didina ciklosporino biologinį prieinamumą.

Vaistinių preparatų deriniai, kurie didina toksinio poveikio inkstams pasireiškimo riziką

Ciklosporino reikia vartoti atsargiai kartu su kitomis veikliosiomis medžiagomis, kurios stiprina nefrotoksinį poveikį, pvz., *aminoglikozidais* (įskaitant *gentamiciną* ir *tobramiciną*), *amfotericinu B*, *ciprofloksacinu*, *vankomicinu*, *trimetoprimu* (taip pat jo preparatais, kurių sudėtyje yra ir *sulfametoksazolo*); *fibro rūgšties junginiais* (pvz., *bezafibratu*, *fenofibratu*), *NVNU* (įskaitant *diklofenaką*, *naprokseną*, *sulindaką*), *melfalanu*, *histamino H2 receptorių antagonistais* (pvz., *cimetidinu*, *ranitidinu*), *metotreksatu* (žr. 4.4 skyrių).

Kartu vartojant vaistinio preparato, kuris gali pasižymėti sinergistiniu toksiniu poveikiu inkstams, reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją. Jeigu pasireiškia reikšmingas inkstų funkcijos sutrikimas, reikia mažinti kartu vartojamo vaistinio preparato dozę arba apsvarstyti alternatyvaus gydymo galimybę.

Reikia vengti ciklosporino vartoti kartu su takrolimuzu, kadangi gali padidėti nefrotoksinio poveikio ir farmakokinetinės sąveikos, susijusios su CYP3A4 ir (arba) P-gp, pasireiškimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

Ciklosporino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Ciklosporinas yra CYP3A4 fermento, daugelio vaistinių preparatų eliminacijos sistemos nešiklio P-glikoproteino (P-gp) ir organinių anijonų pernašos baltymų (OATP) inhibitorius. Kartu su ciklosporinu skiriant vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A4, P-gp ir OATP substratais, gali padidėti šių kartu vartojamų vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje.

Toliau išvardyti kai kurie pavyzdžiai:

ciklosporinas gali mažinti *digoksino*, *kolchicino*, *3-hidroksi-3-metil-gliutaril-kofermento A (HMG-CoA) reduktazės inhibitorių (statinų)* ir *etopozido* klirensą. Jeigu bet kurių iš šių vaistinių preparatų skiriama kartu su ciklosporinu, būtina atidžiai stebėti klinikinę būklę, siekiant kaip galima anksčiau nustatyti toksinio šių vaistinių preparatų poveikio pasireiškimą ir po to sumažinti jų dozę arba nutraukti jų vartojimą. Kartu su ciklosporinu vartojamų statinų dozę reikia mažinti ir vengti tam tikrų statinų vartoti kartu pagal preparatų charakteristikų santraukose nurodytas jų rekomendacijas. Dažniausiai skiriamų statinų ekspozicijos pokyčiai, kai kartu vartojama ciklosporino, pateikti 1 lentelėje. Pacientams, kuriems atsirado miopatijos požymių ir simptomų ar kuriems yra rizikos veiksnių, skatinančių sunkaus inkstų pažeidimo, įskaitant rabdomiolizės sukeltą inkstų veiklos nepakankamumą, atsiradimą, gydymą statinais reikia laikinai ar visiškai nutraukti.

1 lentelė Dažnai vartojamų statinų ekspozicijos pokyčių apibendrinimas jų skiriant kartu su ciklosporinu

Statinas	Vartojamos dozės	Statinų ekspozicijos pokytis (kartais) skiriant kartu su ciklosporinu

Atorvastatinas	10-80 mg	8-10
Simvastatinas	10-80 mg	6-8
Fluvastatinas	20-80 mg	2-4
Lovastatinas	20-40 mg	5-8
Pravastatinas	20-80 mg	5-10
Rozuvastatinas	5-40 mg	5-10
Pitavastatinas	1-4 mg	4-6

Ciklosporino rekomenduojama atsargiai vartoti kartu su lerkandipinu (žr. 4.4 skyrių).

Kartu vartojant ciklosporino ir P-gp substrato *aliskireno*, pastarojo vaistinio preparato didžiausia koncentracija kraujyje (C_{max}) padidėjo maždaug 2,5 karto, o ploto po koncentracijos kreivės (AUC) rodiklis – maždaug 5 kartus. Tačiau farmakokinetinės ciklosporino savybės reikšmingai nepakito. Ciklosporino vartoti kartu su aliskirenu nerekomenduojama (žr. 4.3 skyrių).

Kartu skirti dabigatrano eteksilato nerekomenduojama dėl P-gp inhibitoriaus aktyvumo ciklosporinui (žr. 4.3 skyrių).

Jei ciklosporino vartojama kartu su *nifedipinu*, dantenų hiperplazija gali atsirasti dažniau, negu vartojant vieno ciklosporino.

Nustatyta, kad ciklosporinas, vartojamas kartu su *diklofenaku*, reikšmingai padidina šio vaistinio preparato biologinį prieinamumą, todėl gali laikinai sutrikti inkstų veikla. Diklofenako biologinis prieinamumas tikriausiai padidėja dėl sumažėjusio šios medžiagos metabolizmo pirmojo prasiskverbimo per kepenis metu. Jei ciklosporino vartojama kartu su *NVNU*, kurie pirmojo prasiskverbimo per kepenis metu mažai metabolizuojami, pvz., acetilsalicilo rūgštimi, jų biologinis prieinamumas tikriausiai nepadidės.

Klinikinių tyrimų metu pastebėta, kad vartojant *everolimuzo* ar *sirolimuzo* kartu su visa ciklosporino mikroemulsijos doze, serume padidėja kreatinino kiekis. Sumažinus ciklosporino dozę, šis pokytis paprastai išnyksta. Everolimuzas ir sirolimuzas ciklosporino farmakokinetikai daro mažą įtaką. Ciklosporinas, vartojamas kartu su everolimuzu ar sirolimuzu, reikšmingai didina šių vaistinių preparatų koncentraciją plazmoje.

Būtina laikytis atsargumo priemonių ciklosporino vartojant kartu su *kalį organizme sulaikančiais vaistiniais preparatais* (pvz., *kalį sulaikančiais diuretikais, AKF inhibitoriais, angiotenzino II receptorių blokatoriais*) ir *preparatais, kurių sudėtyje yra kalio*, kadangi tokiu atveju gali reikšmingai padidėti kalio kiekis serume (žr. 4.4 skyrių).

Ciklosporinas gali padidinti *repaglinido* koncentraciją kraujo plazmoje ir taip padidinti hipoglikemijos pavojų.

Sveikiems savanoriams ciklosporino skiriant kartu su *bosentanu*, jo ekspozicija padidėjo kelis kartus, o ciklosporino ekspozicija sumažėjo 35%. Ciklosporino ir bosentano kartu vartoti nerekomenduojama (žr. aukščiau esantį poskyrį „Vaistiniai preparatai, mažinantys ciklosporino koncentraciją“ ir 4.3 skyrių).

Sveikiems savanoriams skiriant kartotines *ambrisentano* ir ciklosporino dozes, ambrisentano ekspozicija padidėjo maždaug 2 kartus, o ciklosporino ekspozicija padidėjo nežymiai (maždaug 10 %).

Onkologinėmis ligomis sergantiems pacientams kartu paskyrus į veną leidžiamų *antraciklinų grupės antibiotikų* (pvz., *doksorubicino, mitoksantrono, daunorubicino*) ir labai didelę ciklosporino dozę, nustatyta reikšmingai padidėjusi antraciklinų grupės antibiotikų ekspozicija.

Ciklosporinu gydomiems ligoniams skiepijimas gali būti mažiau veiksmingas, todėl tokius pacientus reikia vengti skiepyti gyva susilpnintų ligos sukėlėjų vakcina.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai žiurkėms ir triušiams.

Sandimmun vartojimo nėštumo metu patirties yra nedaug. Nėščiosioms, kurios po transplantacijos gydomos imunosupresantais, įskaitant ciklosporiną ar vaistinių preparatų deriniais su ciklosporinu, padidėja priešlaikinio gimdymo (< 37 savaičių) rizika.

Nedidelio skaičiaus vaikų, kurių motinos nėštumo metu vartojo ciklosporino, stebėjimo iki maždaug 7 metų duomenimis, šių vaikų inkstų veikla ir kraujospūdis yra normalūs. Tačiau kadangi reikiamų ir kontroliuojamų nėščiųjų klinikinių tyrimų neatlikta, nėštumo metu Sandimmun vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai laukiama nauda moteriai yra didesnė už galimą pavojų vaisiui. Vaistinio preparato skiriant nėščiosioms, taip pat būtina atsižvelgti į šios Sandimmun farmacinės formos sudėtyje esantį etanolį (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Ciklosporino išsiskiria į motinos pieną. Vaistinio preparato skiriant žindymo laikotarpiu, taip pat būtina atsižvelgti į šios Sandimmun farmacinės formos sudėtyje esantį etanolį (žr. 4.4 skyrių). Sandimmun vartojančioms moterims žindyti negalima, kadangi Sandimmun gali sukelti sunkių nepageidaujamų reakcijų žindomiems naujagimiams ar kūdikiams. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo vaistiniu preparatu.

Vaisingumas

Duomenų apie Sandimmun poveikį žmonių vaisingumui yra nedaug (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenų apie Sandimmun poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus nėra.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Svarbiausios klinikinių tyrimų metu pasireiškusios su ciklosporino vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos yra inkstų veiklos sutrikimas, tremoras, hirsutizmas, hipertenzija, viduriavimas, apetito praradimas, pykinimas ir vėmimas.

Daugelis šalutinių reiškinių, susijusių su ciklosporino vartojimu, priklauso nuo dozės ir silpnėja ją mažinant. Jie yra iš esmės panašūs, vaistinio preparato vartojant bet kurios indikacijos atveju, nors yra dažnio ir sunkumo skirtumų. Kadangi ligoniams po transplantacijos reikia didesnių įsotinamųjų dozių ir ilgesnio palaikomojo gydymo, jiems nepageidaujamas poveikis paprastai atsiranda dažniau ir būna sunkesnis negu pacientams, vaistinio preparato vartojantiems dėl kitokių indikacijų.

Pavartojus vaistinio preparato į veną pastebėta anafilaktoidinių reakcijų (žr. 4.4 skyrių).

Infekcijos ir infestacijos

Pacientai, kuriems skiriama imunosupresantų, įskaitant ciklosporino ar vaistinių preparatų derinių su ciklosporinu, padidėja infekcijų (virusinių, bakterinių, grybelinių ir parazitinių) rizika (žr. 4.4 skyrių). Jiems gali atsirasti tiek lokalių, tiek išplitusių po visą organizmą infekcijų. Taip pat gali pasunkėti prieš gydymą buvusių infekcijų eiga ir reaktyvuotis poliomos viruso infekcija, kuri gali sukelti su poliomos virusu susijusią nefropatiją (PVSN) arba su JC virusu susijusią progresuojančią

daugiažidininę leukoencefalopatiją (PDL). Gauta pranešimų apie sunkius ir (arba) mirtį lėmusius atvejus.

Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)

Pacientai, kuriems skiriama imunosupresantų, įskaitant ciklosporino ar vaistinių preparatų derinių su ciklosporinu, padidėja limfomų arba limfoproliferacinių sutrikimų ir kitokių piktybinių navikų, ypač odos, atsiradimo rizika. Piktybinių navikų atsiradimo dažnis didėja, didėjant gydymo intensyvumui ir trukmei (žr. 4.4 skyrių). Kai kurie navikiniai susirgimai gali baigtis mirtimi.

Klinikinių tyrimų metu stebėtų nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų (žr. 1 lentelę) išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klasę. Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamų reakcijų suskirstytos pagal dažnį, pirmiausia nurodant dažniausias. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamų reakcijų išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka. Be to, nepageidaujami poveikiai išvardyti pagal dažnį, naudojant tokius apibūdinimus: labai dažni ($\geq 1/10$); dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai reti ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Klinikinių tyrimų metu pasireiškusių nepageidaujamų reakcijų

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Dažni	Leukopenija
Nedažni	Trombocitopenija, anemija
Reti	Hemolizinis uremijos sindromas, mikroangiopatinė hemolizinė mažakraujystė
Dažnis nežinomas*	Trombozinė mikroangiopatija, trombozinė trombocitopeninė purpura

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažni	Hiperlipidemija
Dažni	Hiperglikemija, anoreksija, hiperurikemija, hiperkalemija, hipomagnezemija

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni	Tremoras, galvos skausmas
Dažni	Traukuliai, parestzija
Nedažni	Encefalopatija, įskaitant grįžtamąjį užpakalinės encefalopatijos sindromą (PRES), kurios požymiai ir simptomai yra: traukuliai, sumišimas, orientacijos sutrikimas, reakcijos susilpnėjimas, sujaudinimas, nemiga, regos sutrikimas, aklumas dėl smegenų žievės regos centro pažeidimo, koma, parėzė, ataksija dėl smegenėlių pažeidimo
Reti	Motorinė polineuropatija
Labai reti	Dėl gerybinės intrakraninės hipertenzijos atsiradusi regos nervo edema, įskaitant regos nervo disko edemą, kuri kartais sukelia regos sutrikimą
Dažnis nežinomas*	Migrena

Kraujagyslių sutrikimai

Labai dažni	Hipertenzija
Dažni	Veido raudonis

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni	Pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas, dantenų hiperplazija, pepsinė opa
Reti	Pankreatitas

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Dažni	Sutrikusi kepenų funkcija (žr. 4.4 skyrių)
Dažnis nežinomas*	Toksinis poveikis kepenims ir kepenų pažeidimas, įskaitant cholestazę, gelta, hepatitą ir kepenų nepakankamumą, kuris kartais gali lemti mirtį (žr. 4.4 skyrių)

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Labai dažni	Hirsutizmas
Dažni	Aknė, padidėjęs plaukuotumas
Nedažni	Alerginis bėrimas

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni Raumenų skausmas, raumenų mėšlungis

Reti Raumenų silpnumas, miopatija

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Labai dažni Inkstų veiklos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių)

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Reti Mėnesinių sutrikimas, ginekomastija

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni Karščiavimas, nuovargis

Nedažni Edema, svorio padidėjimas

* Vaistiniam preparatui patekus į rinką praneštos nepageidaujamos reakcijos, kurių dažnis nežinomas, nes nepakanka duomenų.

Kitos nepageidaujamos reakcijos, praneštos vaistiniam preparatui patekus į rinką

Vaistiniam preparatui patekus į rinką, sužinota ar gauta spontaninių pranešimų apie ciklosporino gydytiems pacientams pasireiškusius toksinio poveikio kepenims ir kepenų pažeidimo, įskaitant cholestazės, geltos, hepatito ir kepenų nepakankamumo, atvejus. Daugeliu praneštų atvejų pacientai sirgo ir kitomis reikšmingomis ligomis ar jiems buvo kitų tokius sutrikimus galinčių lemti būklių bei buvo kitų netikslų vertinimą galinčių lemti veiksmų, įskaitant infekcines komplikacijas ir kartu vartojamus kitus toksinį poveikį kepenims galinčius sukelti vaistinius preparatus. Kai kuriais atvejais, daugiausia pacientams po transplantacijos, pranešta apie mirtį lėmusius poveikius (žr. 4.4 skyrių).

Ūminis ir lėtinis toksinis poveikis inkstams

Pacientai, kuriems skiriama kalcineurino inhibitorių (KNI), įskaitant ciklosporino ar vaistinių preparatų derinių su ciklosporinu, padidėja ūminio arba lėtinio toksinio poveikio inkstams pasireiškimo rizika. Klinikinių tyrimų metu ir vaistiniam preparatui patekus į rinką gauta pranešimų apie tokį poveikį vartojant Sandimmun . Ūminio toksinio poveikio inkstams atveju pasireiškė jonų homeostazės sutrikimų, pavyzdžiui, hiperkalemija, hipomagnezemia ir hiperkalcemija. Pastebėta lėtinių morfologinių pokyčių, įskaitant arteriolių hialinozę, inkstų kanalėlių atrofiją ir intersticinę fibrozę (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Į klinikinius tyrimus buvo įtraukti vyresni kaip 1 metų vaikai, jiems buvo skiriamos įprastos ciklosporino dozės; o saugumo savybės buvo panašios į suaugusiųjų duomenis.

4.9 Perdozavimas

Per burną vartojamo ciklosporino LD₅₀ pelėms yra 2329 mg/kg kūno svorio, žiurkėms – 1480 mg/kg kūno svorio, triušiams – daugiau negu 1000 mg/kg kūno svorio, jei jo suleidžiama į veną, LD₅₀ pelėms yra 148 mg/kg kūno svorio, žiurkėms – 104 mg/kg kūno svorio, triušiams – 46 mg/kg kūno svorio.

Simptomai

Ūminio ciklosporino perdozavimo patirties yra nedaug. Ne didesnės kaip 10 g (apie 150 mg/kg kūno svorio) per burną vartojamos ciklosporino dozės buvo gerai toleruojamos, ir pasireiškė sąlyginai mažai klinikinių pasekmių, tokių kaip, vėmimas, mieguistumas, galvos skausmas, tachikardija ir, keliems pacientams, vidutiniškai sunkus grįžtamas inkstų funkcijos sutrikimas. Tačiau gauta pranešimų apie sunkius intoksikacijos požymius neišnešiotiems naujagimiams, kuriems buvo atsitiktinai perdozuotas parenteraliai skirtas ciklosporinas.

Gydymas

Visais atvejais turi būti taikomos įprastinės palaikomosios priemonės ir simptominis gydymas. Per pirmąsias kelias valandas po vaistinio preparato pavartojimo per burną gali būti naudinga skatinti vėmimą ar išplauti skrandį. Nei dializės metu, nei atliekant kraujo filtraciją per aktyvintą anglį nėra pašalinamas reikšmingas ciklosporino kiekis.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, kalcineurino inhibitoriai, ATC kodas – L04AD01

Ciklosporinas (taip pat vadinamas ciklosporinu A), yra ciklinis polipeptidas, kurio sudėtyje yra 11 aminorūgščių. Jis yra stiprus imunosupresantas, kuris gyvūnams pailgina odos, širdies, inkstų, kasos, kaulų čiulpų, plonųjų žarnų bei plaučių alotransplantatų išlikimo laiką. Tyrimų duomenys rodo, kad ciklosporinas slopina ląstelinio imuniteto reakcijas, pvz., alotransplantato atmetimo reakciją, vėlyvąją padidėjusio odos jautrumo reakciją, eksperimentinį alerginį encefalomyelitą, Freund'o adjuvanto sukeltą artritą, „Transplantato prieš šeimininką“ ligą ir nuo T ląstelių priklausomą antikūnų sintezę. Šis vaistinis preparatas ląstelėse slopina limfokinių, įskaitant interleukino 2 (T ląstelių augimo faktoriaus), sintezę ir atpalaidavimą. Be to, ciklosporinas tikriausiai blokuoja ląstelės dalijimosi ciklo G_0 ar G_1 fazės metu ramybės būsenoje esančius limfocitus ir slopina antigeno skatinamą limfokinių atspalaidavimą iš aktyvuotų T ląstelių.

Visi turimi duomenys rodo, kad ciklosporinas limfocitus veikia specifiskai ir grįžtamai. Priešingai nei citostatiniai preparatai, ciklosporinas neslopina kraujodaros ir nedaro įtakos fagocitų veiklai.

Vartojant ciklosporino transplantato atmetimo reakcijai ir „Transplantato prieš šeimininką“ ligai gydyti bei šių sutrikimų profilaktikai, žmonėms buvo sėkmingai persodinti solidiniai organai ir kaulų čiulpai. Ciklosporiną sėkmingai vartojo tiek hepatito C virusui (HCV) teigiami, tiek HCV neigiami transplantato recipientai. Nustatyta, kad įvairiems sutrikimams, kuriuos sukelia arba manoma, jog sukelia, autoimuninė reakcija, gydymas ciklosporinu daro palankų poveikį.

Vaikų populiacija

Nustatyta, kad ciklosporinas yra veiksmingas gydant nuo steroidų priklausomą nefrozinį sindromą.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Sandimmun pavartojus per burną, didžiausioji ciklosporino koncentracija kraujyje susidaro praėjus nuo 1 iki 6 valandų. Sandimmun pavartojus per burną, absoliutus biologinis ciklosporino prieinamumas yra 20-50 %. Ciklosporino absorbcija yra kintama ir gali priklausyti nuo vartojamo maisto. Skiriant Sandimmun su daug riebalų turinčiu maistu, buvo stebėtas ciklosporino AUC ir C_{max} padidėjimas apie 37%. Skiriant terapines vaistinio preparato dozes maksimali ciklosporino koncentracija kraujo plazmoje ir ciklosporino ekspozicijos priklausomybės nuo dozės laiko kreivė yra proporcinga dozei; tačiau priklausomybė nėra tiesinė bendrai koncentracijai kraujyje. Sandimmun geriamasis tirpalas ir minkštosios želatininės kapsulės yra biologiškai ekvivalentiškos farmacinės formos. Rodiklių kintamumas skirtingiems asmenims ir tam pačiam asmeniui yra nuo 18 iki 74 %.

Pasiskirstymas

Didžioji dalis ciklosporino iš kraujo prasiskverbia į audinius, o vidutinis tariamas pasiskirstymo tūris yra 3,5 l/kg. 33-47 % kraujyje esančio ciklosporino būna plazmoje, 4-9 % limfocituose, 5-12 % granulocituose ir 41-58 % eritrocituose. Maždaug 90 % plazmoje esančio ciklosporino būna junginių su baltymais, daugiausiai lipoproteinais, forma.

Biotransformacija

Ciklosporinas ekstensyviai metabolizuojamas į maždaug 15 metabolitų. Metabolizmas daugiausia vyksta kepenyse dalyvaujant citochromui P450 3A4 (CYP3A4), o svariausio metabolizmo mechanizmo metu vyksta įvairių molekulių sričių monohidroksilinimas ir dihidroksilinimas bei N-demetilimas. Visų iki šiol nustatytų metabolitų sudėtyje yra nepakitusi pirminės medžiagos baltymų struktūra; kai kurie metabolitai pasižymi silpnu imunosupresiniu poveikiu (iki vienos dešimtosios nepakitusio vaistinio preparato poveikio stiprumo dalies).

Eliminacija

Priklausomai nuo tyrimo metodo ir tirtų pacientų, apie ciklosporino galutinį pusinės eliminacijos laiką pateikiami labai skirtingi duomenys. Galutinis pusinės eliminacijos laikas yra nuo 6,3 val. sveikiems savanoriams iki 20,4 val. sunkia kepenų liga sergantiems ligoniams. Daugiausia vaistinio preparato išskiriama su tulžimi, tik 6 % per burną suvartotos dozės šalinama su šlapimu ir tik mažiau kaip 1 % per burną suvartotos dozės pašalinama nepakitusio vaistinio preparato pavidalu (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Pacientams, kuriems atlikta inksto transplantacija, pusinės eliminacijos laikas buvo maždaug 11 valandų (svyravo nuo 4 valandų iki 25 valandų).

Ypatingos pacientų grupės

Pacientai, kuriems sutrikusi inkstų veikla

Su galutinės stadijos inkstų nepakankamumu sergančiais pacientais atlikto tyrimo duomenimis, sisteminis klirensas sudarė maždaug du trečdalius vidutinio sisteminio klirenso, nustatyto pacientams, kurių inkstų funkcija buvo nesutrikusi. Mažiau kaip 1 % suvartotos dozės yra pašalinama dializės procedūros metu.

Pacientai, kuriems sutrikusi kepenų veikla

Pacientams, kuriems sutrikusi kepenų veikla, gali būti stebima maždaug 2-3 kartus padidėjusi ciklosporino ekspozicija. Su sunkia kepenų liga sergančiais pacientais (kuriems biopsijos būdu buvo patvirtinta cirozė) atlikto tyrimo duomenimis, galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo 20,4 valandų (svyravo nuo 10,8 iki 48,0 valandų), palyginus su 7,4-11,0 valandų rodikliu sveikiems tiriamiesiems.

Vaikų populiacija

Sandimmun Neoral arba Sandimmun vartojimo vaikams farmakokinetikos duomenų yra labai nedaug. 15 vaikų, kuriems atlikta inksto transplantacija ir kurių amžius buvo 3-16 metų, paskyrus intraveninio Sandimmun, ciklosporino klirensas kraujyje buvo $10,6 \pm 3,7$ ml/min./kg kūno svorio (naudotas specifinis radioimuninis tyrimo metodas „Cyclo-trac“). Tyrimo su 7 vaikais, kuriems atlikta inksto transplantacija ir kurių amžius buvo 2-16 metų, metu nustatyta, kad ciklosporino klirensas buvo 9,8-15,5 ml/min./kg kūno svorio. 9 vaikams, kuriems atlikta kepenų transplantacija ir kurių amžius buvo 0,6-5,6 metų, ciklosporino klirensas buvo $9,3 \pm 5,4$ ml/min./kg kūno svorio (tyrimo metodas: HPLC). Įvertinus duomenis, gautus tiriant suaugusius transplantaciją patyrusius pacientus, nustatyta, kad biologinio Sandimmun Neoral ir Sandimmun prieinamumo skirtumas pediatriinių pacientų organizme yra panašus į nustatytą suaugusiems žmonėms.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Standartinių tyrimų duomenimis, sugirdytas ciklosporinas (daugiausiai 17 mg/kg kūno svorio geriamoji paros dozė žiurkėms ir ne daugiau kaip 30 mg/kg kūno svorio geriamoji paros dozė triušiams) mutageninio ir kancerogeninio poveikio nesukelia. Sugirdyta toksiinė ciklosporino dozė (30 mg/kg kūno svorio geriamoji paros dozė žiurkėms ir 100 mg/kg kūno svorio geriamoji paros dozė triušiams) sukėlė toksinį poveikį embrionui ir vaisiui, t. y. didino prenatalinio ir postnatalinio kritimo dažnį, mažino vaisiaus svorį bei lėtino skeleto vystimąsi.

Dviejų paskelbtų mokslinių tyrimų duomenimis, triušiams, kurie gimdoje buvo veikiami ciklosporinu (vaikingai patelei po oda buvo skiriama 10 mg/kg kūno svorio paros dozė), per 35 gyvenimo savaites nustatytas sumažėjęs nefronų kiekis, inkstų hipertrofija, sisteminė hipertenzija ir progresuojantis inkstų nepakankamumas. Žiurkių, kurioms vaikingumo metu į veną buvo švirkščijama ciklosporino 12 mg/kg kūno svorio paros dozė (du kartus didesnė negu rekomenduojama žmogui intraveninė dozė), atsivestiems jaunikliams dažniau pastebėta skilvelių pertvaros defektų. Kitų rūšių gyvūnams šių sutrikimų nepastebėta, todėl jų reikšmė žmogui nežinoma. Tyrimų su žiurkių patelėmis ir patiniais metu toksinio poveikio reprodukcijai nepastebėta.

Atlikta nemažai genotoksinio ciklosporino poveikio tyrimų *in vitro* ir *in vivo*, tačiau duomenų apie kliniškai reikšmingą mutageninį poveikį negauta.

Kancerogeninio poveikio tyrimai atlikti su pelių ir žiurkių patiniais bei patelėmis. Tyrimo su pelėmis, kurioms 78 savaites buvo skiriama 1 mg/kg kūno svorio, 4 mg/kg kūno svorio arba 16 mg/kg kūno

svorio paros dozės, duomenimis, patelėms nustatytas statistiškai reikšmingas polinkis atsirasti limfocitinei limfomai, o patinams, kurie vartojo vidurinę dozę, – reikšmingai didesnis negu kontrolinėje grupėje kepenų ląstelių karcinomos pasireiškimo dažnis. 24 mėnesių trukmės tyrimo su žiurkėmis, kurioms buvo skiriama 0,5 mg/kg kūno svorio, 2 mg/kg kūno svorio arba 8 mg/kg kūno svorio paros dozės, duomenimis, gyvūnams, kurie vartojo mažą dozę, lyginant su kontrolinės grupės gyvūnais, pastebėta reikšmingai daugiau kasos Langerhanso salelių ląstelių adenomų atvejų. Kepenų ląstelių karcinomos ir kasos Langerhanso salelių ląstelių adenomos pasireiškimas nuo dozės nepriklausė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Bevandenis etanolis
Interesterizuotas kukurūzų aliejus
Rafinuotas kukurūzų aliejus

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Geriamasis tirpalas negali būti laikomas šaldytuve. Laikyti kambario temperatūroje, ne aukštesnėje kaip 30 °C. Vaistinio preparato saugumui ir veiksmingumui laikymo metu atsiradusios nedidelės nuosėdos įtakos neturi. Vaistinį preparatą reikia suvartoti per 2 mėnesius po buteliuko atidarymo.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

50 ml tūrio gintaro stiklo buteliukas su aliuminio dangteliu ir guminiu kamščiu. Taip pat tiekiamas vaistinio preparato paruošimo rinkinys.

[Irašyti nacionalinius duomenis]

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Sandimmun geriamasis tirpalas tiekiamas su dviem švirkštais, kurie skirti matuoti dozę. 1 ml tūrio švirkštas naudojamas 1 ml ar mažesnėms dozėms matuoti (kiekviena 0,05 ml padala atitinka 5 mg ciklosporino dozę). 4 ml tūrio švirkštas naudojamas nuo 1 ml iki 4 ml dozėms matuoti (kiekviena 0,1 ml padala atitinka 10 mg ciklosporino dozę).

Pirmasis Sandimmun geriamojo tirpalo vartojimas

1. Pakelkite metalinio sandarinimo žiedo viduryje esantį dangtelį.



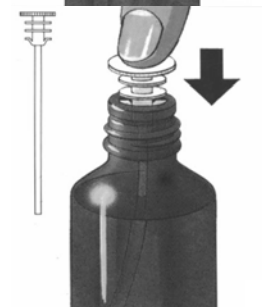
2. Visiškai nuplėškite sandarinimo žiedą.



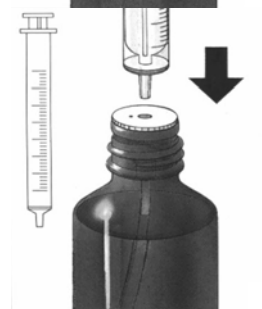
3. Išimkite juodą kamštį ir jį išmeskite.



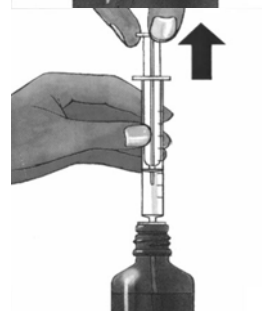
4. Stipriai įstumkite vamzdelį su baltu kamščiu į buteliuko kaklelį.



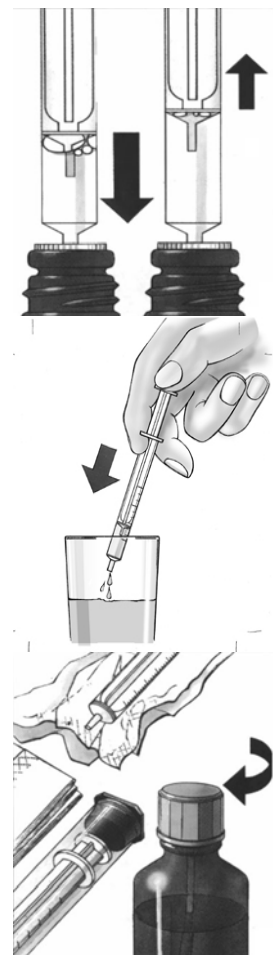
5. Pasirinkite švirkštą priklausomai nuo paskirto vaisto tūrio. Jei reikalingas 1 ml ar mažesnis vaisto tūris, naudokite 1 ml tūrio švirkštą. Jei reikalingas didesnis kaip 1 ml vaistinio preparato tūris, naudokite 4 ml tūrio švirkštą. Švirkšto antgalį įstumkite į baltą kamštį.



6. Įtraukite paskirtą tirpalo tūrį (kad švirkšto stūmoklio žiedo apatinė dalis būtų ties ta padala, kuri atitinka paskirtą tirpalo tūrį).



7. Išstumkite visus didelius oro burbulus keletą kartų nuspausdami ir vėl atitraukdami stūmoklį ir po to iš buteliuko ištraukite švirkštą, kuriame yra paskirta vaistinio preparato dozė. Jeigu švirkšte liko keletas nedidelių oro burbulų, tai neturės jokios įtakos dozės tikslumui.
8. Išstumkite tirpalą iš švirkšto į nedidelę stiklinę su gėrimu (tai negali būti greipfrutų sultys). Venkite bet kokio kontakto tarp švirkšto ir stiklinėje esančio skysčio. Vaistinį preparatą reikia sumaišyti prieš pat išgeriant. Pamaišykite ir nedelsdami išgerkite visą mišinį. Sumaišytą tirpalą reikia išgerti iš karto po to, kai jis buvo paruoštas.
9. Pavartojus vaistinio preparato, nuvalykite tik išorinį švirkšto paviršių sausa servetėle ir uždenkite dangteliu. Baltas kamštis ir vamzdelis turi likti buteliuke. Uždarykite buteliuką tiekiamu dangteliu.



Tolesnis vaistinio preparato vartojimas

Pradėti nuo 5 veiksmo.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

{Pavadinimas ir adresas}

{Tel.}

{Faksas}

{El. paštas}

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama {Valstybės narės/Agentūros} tinklalapyje

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sandimmun ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 50 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
[Žr. I priedą įrašyti nacionalinius duomenis]

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

50 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui. Kiekvienoje 1 ml tūrio ampulėje yra 50 mg ciklosporino. Kiekvienoje 5 ml tūrio ampulėje yra 250 mg ciklosporino.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas:

Etanolis: 278 mg/ml. Sandimmun 50 mg/ml koncentrate infuziniam tirpalui yra apie 34 % V/V etanolio (27,8 % m/V etanolio).

Polietoksilintas ricinos aliejus: 650 mg/ml.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui

Skaidrus, rusvai geltonos spalvos, aliejinis koncentratas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Transplantacijos indikacijos

Solidinių organų transplantacija

Transplantato atmetimo, atsirandančio po solidinio organo transplantacijos, profilaktika.

Ląstelinio imuniteto sukulto transplantato atmetimo, atsiradusio anksčiau kitų imunosupresantų vartojusiems ligoniams, gydymas.

Kaulų čiulpų transplantacija

Transplantato atmetimo, atsirandančio po alogeninio kaulų čiulpų ir kamieninių ląstelių persodinimo, profilaktika.

Transplantato prieš šeimininką ligos (TPŠL) profilaktika ir gydymas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Pateikiamas per burną vartojamo vaistinio preparato dozių intervalas yra tik rekomendacinio pobūdžio.

Sandimmun paros dozę reikia vartoti per du kartus, lygiai paskirsčius paros laikotarpiui. Sandimmun rekomenduojama vartoti tuo pačiu dienos metu ir tokiu pat būdu valgio metu ar nevalgius.

Sandimmun turi paskirti gydymo imunosupresantais ir (arba) organų transplantacijos srityje patirties turintis gydytojas arba gydymas turi būti skiriamas glaudžiai bendradarbiaujant su šiuo gydytoju.

Transplantacijos indikacijos

Solidinių organų transplantacija

Gydymas Sandimmun pradamas skiriant 10–15 mg/kg kūno svorio paros dozę, kuri padalinta į dvi dalis duodama 12 valandų prieš operaciją. Po operacijos tokia pat palaikomąja doze gydoma 1–2 savaites. Vėliau, stebint koncentraciją kraujyje ir atsižvelgiant į vietinį imunosupresantų vartojimo protokolą, dozė palaipsniui mažinama iki rekomenduojamos palaikomosios, t. y. 2–6 mg/kg kūno svorio, paros dozės, kuri vartojama per du kartus.

Jei Sandimmun skiriama kartu su kitais imunitetą slopinančiais vaistiniais preparatais, pvz., kortikosteroidais, arba šis vaistinis preparatas yra gydymo trimis ar keturiais vaistiniais preparatais sudėtinė dalis, iš pradžių gali būti skiriama mažesnė dozė (pvz., 3–6 mg/kg kūno svorio paros dozė per du kartus).

Jeigu vartojamas Sandimmun koncentratas infuziniam tirpalui, rekomenduojama jo dozė yra maždaug trečdalis atitinkamos per burną vartojamos Sandimmun farmacinės formos dozės, taip pat rekomenduojama kaip galima greičiau pacientams gydymą pakeisti į per burną vartojamą preparatą.

Kaulų čiulpų transplantacija

Pradinė dozė skiriama dieną prieš transplantaciją, dažniausiai pasirenkamas Sandimmun koncentratas infuziniam tirpalui. Rekomenduojama pradinė į veną leidžiama paros dozė yra 3–5 mg/kg kūno svorio. Tokia vaistinio preparato dozė po transplantacijos infuzuojama kasdien ilgiausiai 2 savaites, paskui pradamas palaikomasis gydymas geriamąja Sandimmun forma. Palaikomajam gydymui skiriama maždaug 12,5 mg/kg kūno svorio paros dozė per du kartus.

Gydyti tokia palaikomąja doze reikia mažiausiai 3 mėnesius (geriau 6 mėnesius), paskui ji laipsniškai mažinama ir, praėjus metams po transplantacijos, gydymas visiškai nutraukiamas.

Jei gydyti pradama Sandimmun, rekomenduojama paros dozė yra 12,5–15 mg/kg kūno svorio per du kartus (pradedama vartoti dieną prieš transplantaciją).

Jei yra virškinimo trakto sutrikimų, gali mažėti vaistinio preparato absorbcija, todėl gali reikėti skirti didesnę Sandimmun dozę arba pasirinkti intraveninę Sandimmun formą.

Kai kuriems ligoniams nutraukus gydymą ciklosporinu, pasireškia Transplantato prieš šeimininką liga (TPŠL), tačiau atnaujinus gydymą ji paprastai išnyksta. Tokiu atveju reikia skirti pradinę įsotinamąją 10–12,5 mg/kg kūno svorio dozę per burną, o vėliau kasdien skirti anksčiau pasiektą tinkamą palaikomąją dozę. Lengvą lėtinę TPŠL formą reikėtų gydyti maža Sandimmun doze.

Ypatingos pacientų grupės

Pacientai, kuriems sutrikusi inkstų veikla

Visos indikacijos

Per inkstus eliminuojamas nedidelis ciklosporino kiekis, todėl jo farmakokinetikai inkstų funkcijos sutrikimas reikšmingos įtakos neturi (žr. 5.2 skyrių). Tačiau dėl nefrotoksinio vaistinio preparato poveikio (žr. 4.8 skyrių), rekomenduojama atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kuriems sutrikusi kepenų veikla

Ciklosporinas ekstensyviai metabolizuojamas kepenyse. Pacientams, kuriems sutrikusi kepenų veikla, gali būti stebima maždaug 2–3 kartus padidėjusi ciklosporino ekspozicija. Siekiant vaistinio preparato koncentraciją kraujyje išlaikyti rekomenduojamose tikslinėse ribose pacientams, kuriems yra sunkus kepenų veiklos sutrikimas, gali reikėti mažinti dozę (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius); taip pat rekomenduojama ciklosporino koncentraciją kraujyje stebėti tol, kol pasiekiamos stabilios koncentracijos reikšmės.

Vaikų populiacija

Į klinikinius tyrimus buvo įtraukti vyresni kaip 1 metų vaikai. Kai kurių tyrimų duomenimis, vaikams prireikė ir jie toleravo didesnę ciklosporino dozę (apskaičiuotą kilogramui kūno svorio) negu suaugusieji.

Sandimmun nerekomenduojama vartoti vaikams ne transplantacijos indikacijoms, išskyrus nefrozinių sindromą (žr. 4.4 skyrių).

Senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems)

Sandimmun vartojimo senyviems asmenims patirties yra nedaug.

Reumatoidinio artrito gydymo ciklosporinu klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad 65 metų arba vyresniems pacientams gydymo metu dažniau galima sistolinė hipertenzija ir po 3-4 gydymo mėnesių jiems dažniau pasireiškė 50 % arba daugiau padidėjusi kreatinino koncentracija serume, lyginant su buvusia iki pradedant gydymą.

Senyviems pacientams dozę reikia nustatyti atsargiai, paprastai iš pradžių skirti mažiausią dozavimo intervalo dozę, atsižvelgiant į dažnesnį kepenų, inkstų ar širdies veiklos susilpnėjimą ir dažnesnes kitas paciento ligas ar gydymą kitais vaistiniais preparatais bei į padidėjusį imlumą infekcijoms.

Vartojimo metodas

Leisti į veną.

Infuziniam tirpalui tinkamų talpyklių tipai nurodyti 6.2 skyriuje.

Kadangi yra anafilaksijos pasireiškimo rizika (žr. 4.4 skyrių), Sandimmun koncentrato infuziniam tirpalui reikia skirti tik pacientams, kuriems atlikta organo transplantacija ir kurie vaistinio preparato negali vartoti per burną (pvz., iškart po chirurginės operacijos) arba kuriems virškinimo trakto sutrikimo epizodų metu per burną vartojamų farmacinių formų absorbcija gali būti sutrikusi. Tokiais atvejais kai tik tampa įmanoma, gydymą rekomenduojama pakeisti į per burną vartojamų farmacinių formų skyrimą. Kitas gerai ištirtas koncentrato infuziniam tirpalui vartojimo atvejis yra pradinis pacientų, kuriems atliekama kaulų čiulpų transplantacija, gydymas.

Koncentratą infuziniam tirpalui reikia praskiesti fiziologiniu tirpalu arba 5 % gliukozės tirpalu santykiu nuo 1:20 iki 1:100 ir gautą tirpalą lėtai infuzuoti į veną per maždaug 2-6 valandas.

Atidarius ampulę, jos turinį reikia suvartoti nedelsiant. Praskiestą infuzinį tirpalą po 24 valandų reikia išmesti.

Atsargumo priemonės, prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Kartu vartojant produktus, kurių sudėtyje yra *Hypericum perforatum* (paprastosios jonažolės) (žr. 4.5 skyrių).

Kartu vartojant vaistinius preparatus, kurie yra daugelio vaistinių preparatų eliminacijos sistemos nešiklio P-glikoproteino (angl. *multidrug efflux transporter P-glycoprotein*) ar organinių anijonų pernašos baltymų (angl. *organic anion transporter proteins*, OATP) substratai ir kurių koncentracijos padidėjimas plazmoje yra susijęs su sunkiais ir (arba) gyvybei pavojingais reiškiniais, pvz., bosentano, dabigatrano eteksilatas ir aliskireno (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Paciento būklės stebėjimas

Gydyti Sandimmun gali tik gydytojas, turintis gydymo imunosupresantais patirties ir galintis užtikrinti tinkamą ligonio stebėjimą, įskaitant reguliarių ir išsamų klinikinės būklės ištyrimą, kraujospūdžio matavimą bei laboratorinių saugumo rodmenų kontrolę. Sandimmun vartojančius ligonius, kuriems atlikta transplantacija, būtina gydyti įstaigose, kuriose yra reikiama laboratorinė ir palaikomajam gydymui būtina įranga. Už palaikomąjį paciento gydymą atsakingas gydytojas turi gauti visą informaciją apie ligonio būklę.

Polietoksilintas ricinos aliejus ir anafilaktoidinės reakcijos

Sandimmun koncentrato infuziniam tirpalui sudėtyje yra polietoksilinto ricinos aliejaus. Gauta pranešimų, kad į veną suleista ši medžiaga sukėlė anafilaktoidinių reakcijų. Šios reakcijos gali pasireikšti kaip kraujo priplūdimas į veidą ir viršutinę krūtinės ląstos dalį bei nekardiogeninės kilmės plaučių edema su ūminiu kvėpavimo takų distreso sindromu, dusuliu, švokštimu, kraujospūdžio pokyčiais ir tachikardija. Todėl būtina laikytis specialių atsargumo priemonių vaistinio preparato skiriant pacientams, kurie anksčiau vartojo polietoksilinto ricinos aliejaus sudėtyje turinčių vaistinių preparatų injekcinių ar infuzinių tirpalų (pvz., preparatų, kurių sudėtyje yra Cremophor® EL), bei tiems pacientams, kuriems yra polinkis pasireikšti alergijai. Taigi, Sandimmun koncentrato infuziniam tirpalui vartojančių pacientų būklę reikia nuolatos stebėti, mažiausiai per pirmąsias 30 minučių nuo infuzijos pradžios ir vėliau dažniais intervalais. Jeigu pasireiškia anafilaksija, infuziją reikia nutraukti. Turi būti paruošti ir prieinami adrenalino 1:1000 vandeninis tirpalas bei deguonies šaltinis. Siekiant apsaugoti nuo anafilaktoidinių reakcijų pasireiškimo, prieš Sandimmun koncentrato infuziniam tirpalui vartojimą profilaktiškai taip pat sėkmingai skiriami antihistamininiai preparatai (H₁ + H₂ receptorių blokatoriai).

Limfomos ir kiti piktybiniai navikai

Ciklosporinas, kaip ir kitokie imunosupresantai, didina limfomų bei kitokių piktybinių navikų, ypač odos, pasireiškimo riziką. Manoma, kad didesnė rizika yra labiau susijusi su imuniteto slopinimo laipsniu ir trukme, negu su vartojamo preparato pobūdžiu.

Vadinasi, vartoti iš karto kelių imunosupresantų (įskaitant ciklosporiną) reikia atsargiai, kadangi gali dažniau pasireikšti limfoproliferacinių sutrikimų bei atsirasti solidinių organų navikų, kurie kai kuriais atvejais gali lemti mirtį.

Atsižvelgiant į galimą piktybinių odos darinių atsiradimo riziką, Sandimmun vartojančius pacientus, ypač šio vaistinio preparato vartojančius žvynelinei ar atopiniam dermatitui gydyti, reikia išpėti vengti pernelyg ilgai būti saulėje be apsaugos priemonių, taip pat jiems negalima kartu skirti gydymo ultravioletiniais B spinduliais ar PUVA fotochemoterapijos.

Infekcijos

Kaip ir kitokie imunosupresantai, ciklosporinas skatina įvairių bakterinių, grybelinių, parazitinių bei virusinių ligų, kurias dažnai sukelia oportunistinės padermės, atsiradimą. Pacientams, vartojantiems ciklosporino, dėl latentinio poliomos viruso aktyvavimosi, gali pasireikšti su poliomos virusu susijusi nefropatija (PVSN), ypač BK viruso nefropatija (BKVN), arba su JC virusu susijusi progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija (PDL). Šios būklės dažnai yra lydimos stipraus bendro imunitetą slopinančio poveikio, todėl pacientams, kuriems slopinamas imunitetas ir progresuoja inkstų funkcijos sutrikimas arba yra neurologinių simptomų, turi būti apsvastyta šių būklių diferencinė diagnostika. Gauta pranešimų apie sunkius ir (arba) mirtimi pasibaigusius atvejus. Ligoniams, ypač ilgai gydomiems iš karto keliais imunosupresantais, reikia taikyti veiksmingas prevencijos ir gydymo priemones.

Toksinis poveikis inkstams

Gydymo Sandimmun metu dažnai serume gali padidėti kreatinino ir šlapalo koncentracija (ši komplikacija gali būti sunki). Šie funkciniai pokyčiai priklauso nuo dozės ir iš pradžių yra laikini. Sumažinus vaistinio preparato dozę, jie paprastai išnyksta. Kai kuriems ilgai gydomiems ligoniams gali atsirasti inkstų struktūros pokyčių (pvz., intersticinė fibrozė), kuriuos būtina skirti nuo lėtinės atmetimo reakcijos sukeltų pokyčių (jų gali atsirasti pacientams, kuriems persodinti inkstai). Todėl būtina dažnai tirti inkstų funkciją, atsižvelgiant į vietinės gairės, kai vaistinio preparato skiriama atitinkamai indikacijai (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Toksinis poveikis kepenims

Sandimmun taip pat gali sukelti nuo dozės priklausomą, laikiną bilirubino koncentracijos serume ir, retkarčiais, kepenų fermentų aktyvumo padidėjimą (žr. 4.8 skyrių). Vaistiniui preparatui patekus į rinką, sužinota ar gauta spontaninių pranešimų apie ciklosporinu gydytiems pacientams pasireiškusių toksinio poveikio kepenims ir kepenų pažeidimo, įskaitant cholestazės, geltos, hepatito ir kepenų

nepakankamumo, atvejus. Daugeliu praneštų atvejų pacientai sirgo ir kitomis reikšmingomis ligomis ar jiems buvo kitų tokių sutrikimų galinčių lemti būklių bei buvo kitų netikslų vertinimą galinčių lemti veiksmų, įskaitant infekcines komplikacijas ir kartu vartojamus kitus toksinį poveikį kepenims galinčius sukelti vaistinius preparatus. Kai kuriais atvejais, daugiausia pacientams po transplantacijos, pranešta apie mirtį lėmusius poveikius (žr. 4.8 skyrių). Būtina dažnai tirti kepenų funkcijos rodiklius, o nustačius šių rodiklių pokyčių gali reikėti mažinti vaistinio preparato dozę (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems)

Senyviems pacientams inkstų funkciją reikia stebėti ypatingai atidžiai.

Ciklosporino koncentracijos stebėjimas (žr. 4.2 skyrių)

Laikantis saugumo reikalavimų, Sandimmun vartojantiems pacientams po transplantacijos reikia reguliariai tirti ciklosporino koncentraciją kraujyje. Ciklosporino (pirminio vaistinio preparato) kiekiui kraujyje stebėti geriau tinka specifinių monokloninių antikūnų metodas. Be to, galima naudoti ir HPLC (angl. *High-performance Liquid Chromatography*) metodą, kadangi juo taip pat nustatomas pirminis vaistinis preparatas. Jei tyrimui naudojama plazma ar serumas, reikia laikytis laiko ir temperatūros, nurodytų standartinio atskyrimo protokole. Kad ligoniams, kuriems persodintos kepenys, būtų užtikrintas dozavimas, sukeliantis pakankamą imuniteto slopinimą, iš pradžių koncentraciją reikia stebėti naudojant specifinių monokloninių antikūnų arba kartu specifinių monokloninių antikūnų bei nespecifinių monokloninių antikūnų metodą.

Hipertenzija

Gydant Sandimmun būtina reguliariai matuoti kraujospūdį. Jei atsiranda hipertenzija, būtina pradėti vartoti tinkamų vaistinių preparatų nuo hipertenzijos. Rekomenduojama rinktis tuos vaistinius preparatus nuo hipertenzijos, kurie neturi įtakos ciklosporino farmakokinetikai, pvz., isradipiną (žr. 4.5 skyrių).

Padidėjęs lipidų kiekis kraujyje

Pranešta atvejų, kad Sandimmun vartojančių pacientų kraujyje laikinai šiek tiek padidėja lipidų kiekis, todėl prieš gydymą ir po pirmojo mėnesio nuo jo pradžios patariama nustatyti lipidų kiekį kraujyje. Jei jis padidėjęs, rekomenduojama apsvastyti, ar nereikėtų mažinti riebalų kiekio maiste ir, jei galima, mažinti vaistinio preparato dozės.

Hiperkalemija

Vartojant ciklosporino didėja hiperkalemijos pasireiškimo rizika, ypač ligoniams, kuriems yra inkstų veiklos sutrikimas. Be to, ciklosporino būtina atsargiai skirti kartu su kalį organizme sulaikančiais vaistiniais preparatais (pvz., kalį sulaikančiais diuretikais, angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitoriais, angiotenzino II receptorių blokatoriais) ir preparatais, kurių sudėtyje yra kalio, bei valgant maistą, kuriame yra gausu kalio. Tokiu atveju patariama stebėti kalio kiekį kraujyje.

Hipomagnezėmija

Ciklosporinas didina magnio klirensą, todėl gali atsirasti simptominė hipomagnezėmija, ypač peritransplantaciniu laikotarpiu. Dėl šios priežasties peritransplantaciniu laikotarpiu rekomenduojama stebėti magnio kiekį serume, ypač jei yra neurologinių simptomų ar požymių. Jei manoma, jog reikalinga, turėtų būti skiriama magnio papildų.

Hiperurikėmija

Atsargumas būtinas gydant ligonius, kuriems yra hiperurikėmija.

Gyvosios susilpnintos vakcinos

Ciklosporinu gydomiems ligoniams skiepijimas gali būti mažiau veiksmingas. Tokius pacientus reikia vengti skiepyti gyva susilpnintų ligos sukėlėjų vakcina (žr. 4.5 skyrių).

Vaistinių preparatų sąveika

Būtina laikytis atsargumo priemonių ciklosporino skiriant kartu su vaistiniais preparatais, kurie slopindami ar skatindami CYP3A4 fermentą ir (arba) P-glikoproteiną reikšmingai didina ar mažina ciklosporino koncentraciją plazmoje (žr. 4.5 skyrių).

Būtina stebėti toksinio poveikio inkstams pasireiškimą, kai ciklosporino pradedama vartoti kartu su tomis veikliosiomis medžiagomis, kurios didina ciklosporino koncentraciją arba kurios pasižymi sinergistiniu toksiniu poveikiu inkstams (žr. 4.5 skyrių).

Reikia vengti ciklosporino vartoti kartu su takrolimuzu (žr. 4.5 skyrių).

Ciklosporinas yra CYP3A4 fermento, daugelio vaistinių preparatų eliminacijos sistemos nešiklio P-glikoproteino ir organinių anijonų pernašos baltymų (angl. *organic anion transporter proteins* – *OATP*) inhibitorius ir gali didinti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra šio fermento ir (arba) nešiklio substratais, koncentracijas plazmoje. Būtina laikytis atsargumo priemonių ciklosporino skiriant kartu su šiais vaistiniais preparatais arba jų vartoti kartu nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių). Ciklosporinas didina 3-hidroksi-3-metil kofermento A (HMG-CoA) reduktazės inhibitorių (statinų) ekspoziciją. Kartu su ciklosporinu vartojamų statinų dozę reikia mažinti arba reikia vengti tam tikrų statinų vartoti kartu pagal preparatų charakteristikų santraukose nurodytas rekomendacijas. Pacientams, kuriems atsirado miopatijos požymių ir simptomų ar kuriems yra rizikos veiksnių, skatinančių sunkaus inkstų pažeidimo, įskaitant rabdomiolizės sukeltą inkstų nepakankamumą, atsiradimą, gydymą statinais reikia laikinai ar visiškai nutraukti (žr. 4.5 skyrių).

Ciklosporino vartojant kartu su *lerkanidipinu*, pastarojo AUC rodiklis padidėjo tris kartus, o ciklosporino AUC padidėjo 21 %. Ciklosporino ir lerkanidipino kartu vartoti nerekomenduojama. Ciklosporino pavartojus po lerkanidipino pavartojimo praėjus 3 valandoms, poveikio lerkanidipino AUC nebuvo, tačiau ciklosporino AUC padidėjo 27%. Minėtų vaistinių preparatų derinį vartoti būtina atsargiai, tarp jų vartojimo turi praeiti mažiausiai 3 valandos.

Tam tikros pagalbinės medžiagos: polioksil 40 hidrintas ricinos aliejus

Sandimmun sudėtyje yra polioksil 40 hidrinto ricinos aliejaus, kuris gali sukelti skrandžio sutrikimų ir viduriavimą.

Tam tikros pagalbinės medžiagos: etanolis

Sandimmun sudėtyje yra apie 12 tūrio % etanolio. 500 mg Sandimmun dozėje yra 500 mg etanolio, kuris atitinka beveik 15 ml alaus arba 5 ml vyno. Kenksmingas sergantiems alkoholizmu. Būtina atsižvelgti nėščiosioms, žindymams, vaikams ir didelės rizikos grupės (pvz., sergantiems kepenų ligomis ar epilepsija) pacientams.

Vartojimas vaikams ne transplantacijos indikacijoms

Sandimmun vartojimo patirties vaikams nepakanka, išskyrus nefroziniu sindromu sergančius vaikus; todėl šio vaistinio preparato nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 16 metų vaikams, kai yra ne transplantacijos indikacijų, išskyrus sergančiuosius nefroziniu sindromu.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistinių preparatų sąveika

Pastebėta, kad daugelis vaistinių preparatų sąveikauja su ciklosporinu. Toliau išvardyta pakankamai įrodyta ir laikoma reikšminga klinikai vaistinių preparatų sąveika.

Nustatyta, kad įvairūs preparatai, kurie dažniausiai slopina ar aktyvuoja ciklosporiną metabolizuojančius fermentus, ypač CYP3A4, didina arba mažina ciklosporino koncentraciją plazmoje ar kraujyje.

Ciklosporinas taip pat slopina CYP3A4, daugelį vaistinių preparatų pernešantį P-glikoproteiną ir organinių anijonų pernašos baltymus (angl. *organic anion transporter proteins* – *OATP*) bei gali padidinti kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie yra šio fermento ir (arba) šių pernešėjų substratai, koncentraciją plazmoje.

Vaistiniai preparatai, kurie mažina arba didina ciklosporino biologinį prieinamumą: pacientams, kuriems atlikta transplantacija, reikia dažnai tikrinti ciklosporino koncentraciją ir prireikus koreguoti

šio vaistinio preparato dozavimą, ypač pradedant ir baigiant gydymą kartu vartojamais vaistiniais preparatais. Pacientams, kurie ciklosporino vartoja ne dėl su transplantacija susijusių indikacijų, šio vaistinio preparato koncentracijos kraujyje ryšys su klinikiniu poveikiu ištirtas mažiau. Jeigu kartu vartojama vaistinio preparato, kuris didina ciklosporino kiekį kraujyje, dažnas inkstų veiklos tikrinimas bei kruopštus su ciklosporinu susijusio nepageidaujamo poveikio stebėjimas gali būti naudingesnis, negu ciklosporino kiekio kraujyje nustatymas.

Vaistiniai preparatai, mažinantys ciklosporino koncentraciją

Tikėtina, kad visi CYP3A4 fermento ir (arba) P-glikoproteino induktoriai mažins kartu vartojamo ciklosporino koncentraciją. Tokių ciklosporino koncentraciją mažinančių vaistinių preparatų pavyzdžiai yra:

barbitūratai, karbamazepinas, okskarbazepinas, fenitoinas, nafcilinas, į veną leidžiamas sulfadimidinas, probukolis, orlistatas, jonažolių (Hypericum perforatum) preparatai, tiklopidinas, sulfinpirazonas, terbinafinas, bosentanas.

Sandimmun kartu su produktais, kurių sudėtyje yra *Hypericum perforatum* (paprastosios jonažolės), vartoti draudžiama, kadangi gali sumažėti ciklosporino koncentracija kraujyje ir tuo būdu susilpnėti ciklosporino poveikis (žr. 4.3 skyrių).

Rifampicinas skatina ciklosporino metabolizmą žarnyne ir kepenyse. Kartu vartojamo ciklosporino dozę gali reikėti didinti 3-5 kartus.

Oktreotidas mažina per burną vartojamo ciklosporino absorbciją, todėl gali reikėti 50 % didinti ciklosporino dozę arba pradėti šio vaistinio preparato leisti į veną.

Vaistiniai preparatai, didinantys ciklosporino koncentraciją

Visi CYP3A4 fermento ir (arba) P-glikoproteino inhibitoriai gali didinti kartu vartojamo ciklosporino koncentraciją. Tokių vaistinių preparatų pavyzdžiai yra:

nikardipinas, metoklopramidai, geriamieji kontraceptikai, didelė metilprednizolono dozė, alopurinolis, cholino rūgšties junginiai, proteazės inhibitoriai, imatinibas, kolchicinas, nefazodonas.

Makrolidų grupės antibiotikai: eritromicinas gali 4-7 kartus padidinti ciklosporino ekspoziciją, dėl to kartais gali pasireikšti toksinis poveikis inkstams. Gauta pranešimų, kad *klaritromicinas* padvigubina ciklosporino ekspoziciją. *Azitromicinas* maždaug 20 % didina ciklosporino koncentraciją kraujyje.

Azolų grupės antibiotikai: ketokonazolas, flukonazolas, itrakonazolas ir vorikonazolas gali daugiau kaip dvigubai padidinti ciklosporino ekspoziciją.

Verapamilis 2-3 kartus padidina ciklosporino koncentraciją kraujyje.

Kartu vartojant *telapreviro*, pagal dozę apskaičiuota ciklosporino ekspozicija (AUC) padidėjo maždaug 4,64 karto.

Amjodaronas reikšmingai didina ciklosporino koncentraciją plazmoje ir kartu didina kreatinino koncentraciją serume. Kadangi amjodarono pusinės eliminacijos periodas yra labai ilgas (apie 50 dienų), tokia sąveika gali tęstis ilgą laiką ir nutraukus šio vaistinio preparato vartojimą.

Gauta pranešimų, kad *danazolis* maždaug 50 % didina ciklosporino koncentraciją kraujyje.

Diltiazemas (90 mg paros dozė) iki 50 % gali padidinti ciklosporino koncentraciją plazmoje.

Imatinibas gali maždaug 20 % didinti ciklosporino ekspoziciją ir C_{max} rodiklį.

Sąveika su maistu

Pastebėta, kad kartu vartojami greipfrutai ar greipfrutų sultys didina ciklosporino biologinį prieinamumą.

Vaistinių preparatų deriniai, kurie didina toksinio poveikio inkstams pasireiškimo riziką

Ciklosporino reikia vartoti atsargiai kartu su kitomis veikliosiomis medžiagomis, kurios stiprina nefrotoksinį poveikį, pvz., *aminoglikozidais (įskaitant gentamiciną ir tobramiciną), amfotericinu B, ciprofloksacinu, vankomicinu, trimetoprimu (taip pat jo preparatais, kurių sudėtyje yra ir sulfametoksazolo); fibro rūgšties junginiais (pvz., bezafibratu, fenofibratu), NVNU (įskaitant diklofenaką, naprokseną, sulindaką), melfalanu, histamino H2 receptorių antagonistais (pvz., cimetidinu, ranitidinu), metotreksatu (žr. 4.4 skyrių).*

Kartu vartojant vaistinio preparato, kuris gali pasižymėti sinergistiniu toksiniu poveikiu inkstams, reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją. Jeigu pasireiškia reikšmingas inkstų funkcijos sutrikimas, reikia mažinti kartu vartojamo vaistinio preparato dozę arba apsvarstyti alternatyvaus gydymo galimybę.

Reikia vengti ciklosporino vartoti kartu su takrolimuzu, kadangi gali padidėti nefrotoksinio poveikio ir farmakokinetinės sąveikos, susijusios su CYP3A4 ir (arba) P-gp, pasireiškimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

Ciklosporino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Ciklosporinas yra CYP3A4 fermento, daugelio vaistinių preparatų eliminacijos sistemos nešiklio P-glikoproteino (P-gp) ir organinių anijonų pernašos baltymų (OATP) inhibitorius. Kartu su ciklosporinu skiriant vaistinių preparatų, kurie yra CYP3A4, P-gp ir OATP substratais, gali padidėti šių kartu vartojamų vaistinių preparatų koncentracijas plazmoje.

Toliau išvardyti kai kurie pavyzdžiai:

ciklosporinas gali mažinti *digoksino, kolchicino, 3-hidroksi-3-metil-gliutaril-kofermento A (HMG-CoA) reduktazės inhibitorių (statinų) ir etopozido* klirensą. Jeigu bet kurių iš šių vaistinių preparatų skiriama kartu su ciklosporinu, būtina atidžiai stebėti klinikinę būklę, siekiant kaip galima anksčiau nustatyti toksinio šių vaistinių preparatų poveikio pasireiškimą ir po to sumažinti jų dozę arba nutraukti jų vartojimą. Kartu su ciklosporinu vartojamų statinų dozę reikia mažinti ir vengti tam tikrų statinų vartoti kartu pagal preparatų charakteristikų santraukose nurodytas jų rekomendacijas. Dažniausiai skiriamų statinų ekspozicijos pokyčiai, kai kartu vartojama ciklosporino, pateikti 1 lentelėje. Pacientams, kuriems atsirado miopatijos požymių ir simptomų ar kuriems yra rizikos veiksnių, skatinančių sunkaus inkstų pažeidimo, įskaitant rabdomiolizės sukeltą inkstų veiklos nepakankamumą, atsiradimą, gydymą statinais reikia laikinai ar visiškai nutraukti.

1 lentelė Dažnai vartojamų statinų ekspozicijos pokyčių apibendrinimas jų skiriant kartu su ciklosporinu

Statinas	Vartojamos dozės	Statinų ekspozicijos pokytis (kartais) skiriant kartu su ciklosporinu
Atorvastatinas	10-80 mg	8-10
Simvastatinas	10-80 mg	6-8
Fluvastatinas	20-80 mg	2-4
Lovastatinas	20-40 mg	5-8
Pravastatinas	20-80 mg	5-10
Rozuvastatinas	5-40 mg	5-10
Pitavastatinas	1-4 mg	4-6

Ciklosporino rekomenduojama atsargiai vartoti kartu su lerkandipinu (žr. 4.4 skyrių).

Kartu vartojant ciklosporino ir P-gp substrato *aliskireno*, pastarojo vaistinio preparato didžiausia koncentracija kraujyje (C_{max}) padidėjo maždaug 2,5 karto, o ploto po koncentracijos kreive (AUC)

rodiklis – maždaug 5 kartus. Tačiau farmakokinetinės ciklosporino savybės reikšmingai nepakito. Ciklosporino vartoti kartu su aliskirenu nerekomenduojama (žr. 4.3 skyrių).

Kartu skirti dabigatrano eteksilato nerekomenduojama dėl P-gp inhibitoriaus aktyvumo ciklosporinui (žr. 4.3 skyrių).

Jei ciklosporino vartojama kartu su *nifedipinu*, dantenų hiperplazija gali atsirasti dažniau, negu vartojant vieno ciklosporino.

Nustatyta, kad ciklosporinas, vartojamas kartu su *diklofenaku*, reikšmingai padidina šio vaistinio preparato biologinį prieinamumą, todėl gali laikinai sutrikti inkstų veikla. Diklofenako biologinis prieinamumas tikriausiai padidėja dėl sumažėjusio šios medžiagos metabolizmo pirmojo prasiskverbimo per kepenis metu. Jei ciklosporino vartojama kartu su *NVNU*, kurie pirmojo prasiskverbimo per kepenis metu mažai metabolizuojami, pvz., acetilsalicilo rūgštimi, jų biologinis prieinamumas tikriausiai nepadidės.

Klinikinių tyrimų metu pastebėta, kad vartojant *everolimuzo* ar *sirolimuzo* kartu su visa ciklosporino mikroemulsijos doze, serume padidėja kreatinino kiekis. Sumažinus ciklosporino dozę, šis pokytis paprastai išnyksta. Everolimuzas ir sirolimuzas ciklosporino farmakokinetikai daro mažą įtaką. Ciklosporinas, vartojamas kartu su everolimuzu ar sirolimuzu, reikšmingai didina šių vaistinių preparatų koncentraciją plazmoje.

Būtina laikytis atsargumo priemonių ciklosporino vartojant kartu su *kalį organizme sulaikančiais vaistiniais preparatais* (pvz., *kalį sulaikančiais diuretikais, AKF inhibitoriais, angiotenzino II receptorių blokatoriais*) ir *preparatais, kurių sudėtyje yra kalio*, kadangi tokiu atveju gali reikšmingai padidėti kalio kiekis serume (žr. 4.4 skyrių).

Ciklosporinas gali padidinti *repaglinido* koncentraciją kraujo plazmoje ir taip padidinti hipoglikemijos pavojų.

Sveikiems savanoriams ciklosporino skiriant kartu su *bosentanu*, jo ekspozicija padidėjo kelis kartus, o ciklosporino ekspozicija sumažėjo 35%. Ciklosporino ir bosentano kartu vartoti nerekomenduojama (žr. aukščiau esantį poskyrį „Vaistiniai preparatai, mažinantys ciklosporino koncentraciją“ ir 4.3 skyrių).

Sveikiems savanoriams skiriant kartotines *ambrisentano* ir ciklosporino dozes, ambrisentano ekspozicija padidėjo maždaug 2 kartus, o ciklosporino ekspozicija padidėjo nežymiai (maždaug 10 %).

Onkologinėmis ligomis sergantiems pacientams kartu paskyrus į veną leidžiamų *antraciklinų grupės antibiotikų* (pvz., *doksorubicino, mitoksantrono, daunorubicino*) ir labai didelę ciklosporino dozę, nustatyta reikšmingai padidėjusi antraciklinų grupės antibiotikų ekspozicija.

Ciklosporinu gydomiems ligoniams skiepijimas gali būti mažiau veiksmingas, todėl tokius pacientus reikia vengti skiepyti gyva susilpnintų ligos sukėlėjų vakcina.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai žiurkėms ir triušiams.

Sandimmun vartojimo nėštumo metu patirties yra nedaug. Nėščiosioms, kurios po transplantacijos gydomos imunosupresantais, įskaitant ciklosporiną ar vaistinių preparatų deriniais su ciklosporinu, padidėja priešlaikinio gimdymo (< 37 savaičių) rizika.

Nedidelio skaičiaus vaikų, kurių motinos nėštumo metu vartojo ciklosporino, stebėjimo iki maždaug 7 metų duomenimis, šių vaikų inkstų veikla ir kraujospūdis yra normalūs. Tačiau kadangi reikiamų ir kontroliuojamų nėščiųjų klinikinių tyrimų neatlikta, nėštumo metu Sandimmun vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai laukiama nauda moteriai yra didesnė už galimą pavojų vaisiui. Vaistinio preparato skiriant nėščiosioms, taip pat būtina atsižvelgti į šios Sandimmun farmacinės formos sudėtyje esantį etanolį (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Ciklosporino išsiskiria į motinos pieną. Vaistinio preparato skiriant žindymo laikotarpiu, taip pat būtina atsižvelgti į šios Sandimmun farmacinės formos sudėtyje esantį etanolį (žr. 4.4 skyrių). Sandimmun vartojančioms moterims žindyti negalima, kadangi Sandimmun gali sukelti sunkių nepageidaujamų reakcijų žindomiems naujagimiams ar kūdikiams. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo vaistiniu preparatu.

Vaisingumas

Duomenų apie Sandimmun poveikį žmonių vaisingumui yra nedaug (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenų apie Sandimmun poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus nėra.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Svarbiausios klinikinių tyrimų metu pasireiškusios su ciklosporino vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos yra inkstų veiklos sutrikimas, tremoras, hirsutizmas, hipertenzija, viduriavimas, apetito praradimas, pykinimas ir vėmimas.

Daugelis šalutinių reiškinių, susijusių su ciklosporino vartojimu, priklauso nuo dozės ir silpnėja ją mažinant. Jie yra iš esmės panašūs, vaistinio preparato vartojant bet kurios indikacijos atveju, nors yra dažnio ir sunkumo skirtumų. Kadangi ligoniams po transplantacijos reikia didesnių išotinuojamųjų dozių ir ilgesnio palaikomojo gydymo, jiems nepageidaujamas poveikis paprastai atsiranda dažniau ir būna sunkesnis negu pacientams, vaistinio preparato vartojantiems dėl kitokių indikacijų.

Pavartojus vaistinio preparato į veną pastebėta anafilaktoidinių reakcijų (žr. 4.4 skyrių).

Infekcijos ir infestacijos

Pacientai, kuriems skiriama imunosupresantų, įskaitant ciklosporino ar vaistinių preparatų derinių su ciklosporinu, padidėja infekcijų (virusinių, bakterinių, grybelinių ir parazitinių) rizika (žr. 4.4 skyrių). Jiems gali atsirasti tiek lokalių, tiek išplitusių po visą organizmą infekcijų. Taip pat gali pasunkėti prieš gydymą buvusių infekcijų eiga ir reaktyvuotis poliomos viruso infekcija, kuri gali sukelti su poliomos virusu susijusią nefropatiją (PVSN) arba su JC virusu susijusią progresuojančią daugiažidininę leukoencefalopatiją (PDL). Gauta pranešimų apie sunkius ir (arba) mirtį lėmusius atvejus.

Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)

Pacientai, kuriems skiriama imunosupresantų, įskaitant ciklosporino ar vaistinių preparatų derinių su ciklosporinu, padidėja limfomų arba limfoproliferacinių sutrikimų ir kitokių piktybinių navikų, ypatingai odos, atsiradimo rizika. Piktybinių navikų atsiradimo dažnis didėja, didėjant gydymo intensyvumui ir trukmei (žr. 4.4 skyrių). Kai kurie navikiniai susirgimai gali baigtis mirtimi.

Klinikinių tyrimų metu stebėtų nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos (žr. 1 lentelę) išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klasę. Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos suskirstytos pagal dažnį, pirmiausia nurodant dažniausias. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka. Be to, nepageidaujami poveikiai

išvardyti pagal dažnį, naudojant tokius apibūdinimus: labai dažni ($\geq 1/10$); dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai reti ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Klinikinių tyrimų metu pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Dažni	Leukopenija
Nedažni	Trombocitopenija, anemija
Reti	Hemolizinis uremijos sindromas, mikroangiopatinė hemolizinė mažakraujystė
Dažnis nežinomas*	Trombozinė mikroangiopatija, trombozinė trombocitopeninė purpura

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažni	Hiperlipidemija
Dažni	Hiperglikemija, anoreksija, hiperurikemija, hiperkalemija, hipomagnezemia

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni	Tremoras, galvos skausmas
Dažni	Traukuliai, parestezija
Nedažni	Encefalopatija, įskaitant grįžtamąjį užpakalinės encefalopatijos sindromą (PRES), kurios požymiai ir simptomai yra: traukuliai, sumišimas, orientacijos sutrikimas, reakcijos susilpnėjimas, sujaudinimas, nemiga, regos sutrikimas, aklumas dėl smegenų žievės regos centro pažeidimo, koma, parėzė, ataksija dėl smegenėlių pažeidimo
Reti	Motorinė polineuropatija
Labai reti	Dėl gerybinės intrakraninės hipertenzijos atsiradusi regos nervo edema, įskaitant regos nervo disko edemą, kuri kartais sukelia regos sutrikimą
Dažnis nežinomas*	Migrena

Kraujagyslių sutrikimai

Labai dažni	Hipertenzija
Dažni	Veido raudonis

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni	Pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas, dantenų hiperplazija, pepsinė opa
Reti	Pankreatitas

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Dažni	Sutrikusi kepenų funkcija (žr. 4.4 skyrių)
Dažnis nežinomas*	Toksinis poveikis kepenims ir kepenų pažeidimas, įskaitant cholestazę, gelta, hepatitą ir kepenų nepakankamumą, kuris kartais gali lemti mirtį (žr. 4.4 skyrių)

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Labai dažni	Hirsutizmas
Dažni	Aknė, padidėjęs plaukuotumas
Nedažni	Alerginis bėrimas

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni	Raumenų skausmas, raumenų mėšlungis
Reti	Raumenų silpnumas, miopatija

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Labai dažni	Inkstų veiklos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių)
-------------	--

Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai

Reti	Mėnesinių sutrikimas, ginekomastija
------	-------------------------------------

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Dažni	Karščiavimas, nuovargis
Nedažni	Edema, svorio padidėjimas

* Vaistiniam preparatui patekus į rinką praneštos nepageidaujamos reakcijos, kurių dažnis nežinomas, nes nepakanka duomenų.

Kitos nepageidaujamos reakcijos, praneštos vaistiniam preparatui patekus į rinką

Vaistiniam preparatui patekus į rinką, sužinota ar gauta spontaninių pranešimų apie ciklosporinu gydytiems pacientams pasireiškusius toksinio poveikio kepenims ir kepenų pažeidimo, įskaitant cholestazės, geltos, hepatito ir kepenų nepakankamumo, atvejus. Daugeliu praneštų atvejų pacientai sirgo ir kitomis reikšmingomis ligomis ar jiems buvo kitų tokių sutrikimus galinčių lemti būklių bei buvo kitų netikslų vertinimą galinčių lemti veiksmų, įskaitant infekcines komplikacijas ir kartu vartojamus kitus toksinį poveikį kepenims galinčius sukelti vaistinius preparatus. Kai kuriais atvejais, daugiausia pacientams po transplantacijos, pranešta apie mirtį lėmusius poveikius (žr. 4.4 skyrių).

Ūminis ir lėtinis toksinis poveikis inkstams

Pacientai, kuriems skiriama kalcineurino inhibitorių (KNI), įskaitant ciklosporino ar vaistinių preparatų derinių su ciklosporinu, padidėja ūminio arba lėtinio toksinio poveikio inkstams pasireiškimo rizika. Klinikinių tyrimų metu ir vaistiniam preparatui patekus į rinką gauta pranešimų apie tokį poveikį vartojant Sandimmun. Ūminio toksinio poveikio inkstams atveju pasireiškė jonų homeostazės sutrikimų, pavyzdžiui, hiperkalemija, hipomagnezemia ir hiperkalcemia. Pastebėta lėtinių morfologinių pokyčių, įskaitant arteriolių hialinozę, inkstų kanalėlių atrofiją ir intersticinę fibrozę (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Į klinikinius tyrimus buvo įtraukti vyresni kaip 1 metų vaikai, jiems buvo skiriamos įprastos ciklosporino dozės; o saugumo savybės buvo panašios į suaugusiųjų duomenis.

4.9 Perdozavimas

Per burną vartojamo ciklosporino LD₅₀ pelėms yra 2329 mg/kg kūno svorio, žiurkėms – 1480 mg/kg kūno svorio, triušiams – daugiau negu 1000 mg/kg kūno svorio, jei jo suleidžiama į veną, LD₅₀ pelėms yra 148 mg/kg kūno svorio, žiurkėms – 104 mg/kg kūno svorio, triušiams – 46 mg/kg kūno svorio.

Simptomai

Ūminio ciklosporino perdozavimo patirties yra nedaug. Ne didesnės kaip 10 g (apie 150 mg/kg kūno svorio) per burną vartojamos ciklosporino dozės buvo gerai toleruojamos, ir pasireiškė sąlyginai mažai klinikinių pasekmių, tokių kaip, vėmimas, mieguistumas, galvos skausmas, tachikardija ir, keliems pacientams, vidutiniškai sunkus grįžtamas inkstų funkcijos sutrikimas. Tačiau gauta pranešimų apie sunkius intoksikacijos požymius neišnešiotiems naujagimiams, kuriems buvo atsitiktinai perdozuotas parenteraliai skirtas ciklosporinas.

Gydymas

Visais atvejais turi būti taikomos įprastinės palaikomosios priemonės ir simptominis gydymas. Per pirmąsias kelias valandas po vaistinio preparato pavartojimo per burną gali būti naudinga skatinti vėmimą ar išplauti skrandį. Nei dializės metu, nei atliekant kraujo filtraciją per aktyvintą anglį nėra pašalinamas reikšmingas ciklosporino kiekis.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, kalcineurino inhibitoriai, ATC kodas – L04AD01

Ciklosporinas (taip pat vadinamas ciklosporinu A), yra ciklinis polipeptidas, kurio sudėtyje yra 11 aminorūgščių. Jis yra stiprus imunosupresantas, kuris gyvūnams pailgina odos, širdies, inkstų, kasos, kaulų čiulpų, plonųjų žarnų bei plaučių alotransplantatų išlikimo laiką. Tyrimų duomenys rodo, kad ciklosporinas slopina ląstelinio imuniteto reakcijas, pvz., alotransplantato atmetimo reakciją, vėlyvąją padidėjusio odos jautrumo reakciją, eksperimentinį alerginį encefalomyelitą, Freund'o adjuvanto sukeltą artritą, „Transplantato prieš šeimininką“ ligą ir nuo T ląstelių priklausomą antikūnų sintezę. Šis vaistinis preparatas ląstelėse slopina limfokinių, įskaitant interleukino 2 (T ląstelių augimo faktoriaus), sintezę ir atpalaidavimą. Be to, ciklosporinas tikriausiai blokuoja ląstelės dalijimosi ciklo

G₀ ar G₁ fazės metu ramybės būsenoje esančius limfocitus ir slopina antigeno skatinamą limfocinų atsipalaidavimą iš aktyvuotų T ląstelių.

Visi turimi duomenys rodo, kad ciklosporinas limfocitus veikia specifiškai ir grįžtamai. Priešingai nei citostatiniai preparatai, ciklosporinas neslopina kraujodaros ir nedaro įtakos fagocitų veiklai.

Vartojant ciklosporino transplantato atmetimo reakcijai ir „Transplantato prieš šeimininką“ ligai gydyti bei šių sutrikimų profilaktikai, žmonėms buvo sėkmingai persodinti solidiniai organai ir kaulų čiulpai. Ciklosporiną sėkmingai vartojo tiek hepatito C virusui (HCV) teigiami, tiek HCV neigiami transplantato recipientai. Nustatyta, kad įvairiems sutrikimams, kuriuos sukelia arba manoma, jog sukelia, autoimuninė reakcija, gydymas ciklosporinu daro palankų poveikį.

Vaikų populiacija

Nustatyta, kad ciklosporinas yra veiksmingas gydant nuo steroidų priklausomą nefrozinį sindromą.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Pasiskirstymas

Didžioji dalis ciklosporino iš kraujo prasiskverbia į audinius, o vidutinis tariamas pasiskirstymo tūris yra 3,5 l/kg. 33-47 % kraujyje esančio ciklosporino būna plazmoje, 4-9 % limfocituose, 5-12 % granulocituose ir 41-58 % eritrocituose. Maždaug 90 % plazmoje esančio ciklosporino būna junginių su baltymais, daugiausiai lipoproteinais, forma.

Biotransformacija

Ciklosporinas ekstensyviai metabolizuojamas į maždaug 15 metabolitų. Metabolizmas daugiausia vyksta kepenyse dalyvaujant citochromui P450 3A4 (CYP3A4), o svariausio metabolizmo mechanizmo metu vyksta įvairių molekulių sričių monohidroksilinimas ir dihidroksilinimas bei N-demetilinimas. Visų iki šiol nustatytų metabolitų sudėtyje yra nepakitusi pirminės medžiagos baltymų struktūra; kai kurie metabolitai pasižymi silpnu imunosupresiniu poveikiu (iki vienos dešimtosios nepakitusio vaistinio preparato poveikio stiprumo dalies).

Eliminacija

Priklausomai nuo tyrimo metodo ir tirtų pacientų, apie ciklosporino galutinį pusinės eliminacijos laiką pateikiami labai skirtingi duomenys. Galutinis pusinės eliminacijos laikas yra nuo 6,3 val. sveikiems savanoriams iki 20,4 val. sunkia kepenų liga sergantiems ligoniams. Daugiausia vaistinio preparato išskiriama su tulžimi, tik 6 % per burną suvartotos dozės šalinama su šlapimu ir tik mažiau kaip 1 % per burną suvartotos dozės pašalinama nepakitusio vaistinio preparato pavidalu (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius). Pacientams, kuriems atlikta inksto transplantacija, pusinės eliminacijos laikas buvo maždaug 11 valandų (svyravo nuo 4 valandų iki 25 valandų).

Ypatingos pacientų grupės

Pacientai, kuriems sutrikusi inkstų veikla

Su galutinės stadijos inkstų nepakankamumu sergančiais pacientais atlikto tyrimo duomenimis, sisteminis klirensas sudarė maždaug du trečdalius vidutinio sisteminio klirenso, nustatyto pacientams, kurių inkstų funkcija buvo nesutrikusi. Mažiau kaip 1 % suvartotos dozės yra pašalinama dializės procedūros metu.

Pacientai, kuriems sutrikusi kepenų veikla

Pacientams, kuriems sutrikusi kepenų veikla, gali būti stebima maždaug 2-3 kartus padidėjusi ciklosporino ekspozicija. Su sunkia kepenų liga sergančiais pacientais (kuriems biopsijos būdu buvo patvirtinta cirozė) atlikto tyrimo duomenimis, galutinis pusinės eliminacijos laikas buvo 20,4 valandų (svyravo nuo 10,8 iki 48,0 valandų), palyginus su 7,4-11,0 valandų rodikliu sveikiems tiriamiesiems.

Vaikų populiacija

Sandimmun Neoral arba Sandimmun vartojimo vaikams farmakokinetikos duomenų yra labai nedaug. 15 vaikų, kuriems atlikta inksto transplantacija ir kurių amžius buvo 3-16 metų, paskyrus intraveninio Sandimmun, ciklosporino klirensas kraujyje buvo 10,6±3,7 ml/min./kg kūno svorio (naudotas

specifinis radioimuninis tyrimo metodas „Cyclo-trac“). Tyrimo su 7 vaikais, kuriems atlikta inksto transplantacija ir kurių amžius buvo 2-16 metų, metu nustatyta, kad ciklosporino klirensas buvo 9,8-15,5 ml/min./kg kūno svorio. 9 vaikams, kuriems atlikta kepenų transplantacija ir kurių amžius buvo 0,6-5,6 metų, ciklosporino klirensas buvo $9,3 \pm 5,4$ ml/min./kg kūno svorio (tyrimo metodas: HPLC). Įvertinus duomenis, gautus tiriant suaugusius transplantaciją patyrusius pacientus, nustatyta, kad biologinio Sandimmun Neoral ir Sandimmun prieinamumo skirtumas pediatriinių pacientų organizme yra panašus į nustatytą suaugusiems žmonėms.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Standartinių tyrimų duomenimis, sugirdytas ciklosporinas (daugiausiai 17 mg/kg kūno svorio geriamoji paros dozė žiurkėms ir ne daugiau kaip 30 mg/kg kūno svorio geriamoji paros dozė triušiams) mutageninio ir kancerogeninio poveikio nesukelia. Sugirdyta toksinė ciklosporino dozė (30 mg/kg kūno svorio geriamoji paros dozė žiurkėms ir 100 mg/kg kūno svorio geriamoji paros dozė triušiams) sukėlė toksinį poveikį embrionui ir vaisiui, t. y. didino prenatalinio ir postnatalinio kritimo dažnį, mažino vaisiaus svorį bei lėtino skeleto vystimąsi.

Dviejų paskelbtų mokslinių tyrimų duomenimis, triušiams, kurie gimdoje buvo veikiami ciklosporinu (vaikingsi patelei po oda buvo skiriama 10 mg/kg kūno svorio paros dozė), per 35 gyvenimo savaites nustatytas sumažėjęs nefronų kiekis, inkstų hipertrofija, sisteminė hipertenzija ir progresuojantis inkstų nepakankamumas. Žiurkių, kurioms vaikingumo metu į veną buvo švirkščijama ciklosporino 12 mg/kg kūno svorio paros dozė (du kartus didesnė negu rekomenduojama žmogui intraveninė dozė), atsivestiems jaunikliams dažniau pastebėta skilvelių pertvaros defektų. Kitų rūšių gyvūnams šių sutrikimų nepastebėta, todėl jų reikšmė žmogui nežinoma. Tyrimų su žiurkių patelėmis ir patiniais metu toksinio poveikio reprodukcijai nepastebėta.

Atlikta nemažai genotoksinio ciklosporino poveikio tyrimų *in vitro* ir *in vivo*, tačiau duomenų apie kliniškai reikšmingą mutageninį poveikį negauta.

Kancerogeninio poveikio tyrimai atlikti su pelių ir žiurkių patiniais bei patelėmis. Tyrimo su pelėmis, kurioms 78 savaites buvo skiriama 1 mg/kg kūno svorio, 4 mg/kg kūno svorio arba 16 mg/kg kūno svorio paros dozės, duomenimis, patelėms nustatytas statistiškai reikšmingas polinkis atsirasti limfocitinei limfomai, o patinams, kurie vartojo vidurinę dozę, – reikšmingai didesnis negu kontrolinėje grupėje kepenų ląstelių karcinomos pasireiškimo dažnis. 24 mėnesių trukmės tyrimo su žiurkėmis, kurioms buvo skiriama 0,5 mg/kg kūno svorio, 2 mg/kg kūno svorio arba 8 mg/kg kūno svorio paros dozės, duomenimis, gyvūnams, kurie vartojo mažą dozę, lyginant su kontrolinės grupės gyvūnais, pastebėta reikšmingai daugiau kasos Langerhanso salelių ląstelių adenomų atvejų. Kepenų ląstelių karcinomos ir kasos Langerhanso salelių ląstelių adenomos pasireiškimas nuo dozės nepriklausė.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Bevandenis etanolis

Makroglicerolio ricinoleatas / polietoksilintas ricinos aliejus

6.2 Nesuderinamumas

Sandimmun koncentrato infuziniam tirpalui sudėtyje yra makroglicerolio ricinoleato / polietoksilinto ricinos aliejaus, kurio poveikyje iš polivinilchlorido gali atsipalaiduoti ftalatai. Jeigu įmanoma, infuzijai reikia naudoti stiklo talpykles. Plastiko butelius galima naudoti tik tuomet, kai jie atitinka galiojančios Europos farmakopėjos reikalavimus „Sterilioms plastiko talpyklėms žmogaus kraujui ir kraujo komponentams“ arba „Tuščioms sterilioms talpyklėms iš plastiko polivinilchlorido žmogaus kraujui ir kraujo komponentams“. Talpyklėse ir kamščiuose negali būti silikono tepalo ir riebiųjų medžiagų.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje. Atidarius ampulę, jos turinį reikia suvartoti nedelsiant. Praskiestą tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Už nesuvartoto vaistinio preparato laikymo sąlygas ir trukmę atsako vartotojas, vaistinio preparato negalima laikyti ilgiau kaip 24 valandas 2-8 °C temperatūroje, nebent jis buvo praskiestas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Nespalvoto (I tipo) stiklo ampulė.
[[rašyti nacionalinius duomenis]]

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Koncentratą reikia praskiesti fiziologiniu tirpalu arba 5 % gliukozės tirpalu santykiu nuo 1:20 iki 1:100 ir gautą tirpalą lėtai infuzuoti į veną per maždaug 2-6 valandas. Praskiestą infuzinį tirpalą po 24 valandų reikia išmesti.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

[Žr. I priedą (įrašyti nacionalinius duomenis)]

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

[[rašyti nacionalinius duomenis]]

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

[[rašyti nacionalinius duomenis]]

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

[[rašyti nacionalinius duomenis]]

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama {Valstybės narės/Agentūros} tinklalapyje

ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sandimmun ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 25 mg minkštosios kapsulės
Sandimmun ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 50 mg minkštosios kapsulės
Sandimmun ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 100 mg minkštosios kapsulės

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

Ciklosporinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IA)

Ciklosporinas

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra etanolio (išsamesnės informacijos žr. pakuotės lapelį).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Minkštoji kapsulė

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

8. TINKAMUMO LAIKAS

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

{Pavadinimas ir adresas}

{Tel.}

{Faksas}

{El. paštas}

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

13. SERIJOS NUMERIS

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sandimmun ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 25 mg minkštosios kapsulės
Sandimmun ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 50 mg minkštosios kapsulės
Sandimmun ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 100 mg minkštosios kapsulės

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

Ciklosporinas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

{Pavadinimas}

3. TINKAMUMO LAIKAS

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

4. SERIJOS NUMERIS

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

5. KITA

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS
DĖŽUTĖS IR BUTELIUKO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sandimmun ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 100 mg/ml geriamasis tirpalas

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

Ciklosporinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename mililitre yra 100 mg ciklosporino

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra etanolio (išsamesnės informacijos žr. pakuotės lapelį).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Geriamasis tirpalas, kurio 1 mililitre yra 100 mg ciklosporino

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

8. TINKAMUMO LAIKAS

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS
--

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

{Pavadinimas ir adresas}

{Tel.}

{Faksas}

{El. paštas}

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

13. SERIJOS NUMERIS

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Sandimmun ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 50 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

Ciklosporinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje ampulėje yra 50 mg/ml ciklosporino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra bevandenio etanolio, makrogolglicerolio ricinoleato/polioksietileno ricinos aliejaus

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui, kurio 1 mililitre yra 50 mg ciklosporino.

5. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Leisti į veną

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

8. TINKAMUMO LAIKAS

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS
--

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

{Pavadinimas ir adresas}

{Tel.}

{Faksas}

{El. paštas}

12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

13. SERIJOS NUMERIS

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

MINIMALI INFORMACIJA AMT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Sandimmun ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 50 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

[Žr. I priedą – įrašyti nacionalinius duomenis]

Ciklosporinas

Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

3. TINKAMUMO LAIKAS

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

4. SERIJOS NUMERIS

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

6. KITA

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Sandimmun 25 mg minkštosios kapsulės

Sandimmun 50 mg minkštosios kapsulės

Sandimmun 100 mg minkštosios kapsulės

Ciklosporinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, arba vaistininką.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Sandimmun ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Sandimmun
3. Kaip vartoti Sandimmun
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Sandimmun
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Sandimmun ir kam jis vartojamas

Kas yra Sandimmun

Jūsų vartojamo vaisto pavadinimas yra Sandimmun. Jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos ciklosporino. Sandimmun priklauso vaistų, vadinamųjų imunosupresantų, grupei. Šie vaistai vartojami organizmo imuninei reakcijai slopinti.

Kam Sandimmun vartojamas ir kaip Sandimmun veikia

- **Jeigu Jums persodintas organas, atlikta kaulų čiulpų ar kamieninių ląstelių transplantacija**, Sandimmun veikia kontroliuodamas Jūsų organizmo imuninę sistemą. Sandimmun blokuoja specialių ląstelių, kurios paprastai atakuotų persodintus audinius, vystymąsi ir tokiu būdu apsaugo nuo persodinto organo atmetimo.
- **Jeigu sergate autoimunine liga**, kurios metu Jūsų organizmo imuninė sistema kovoja su Jūsų paties ląstelėmis, Sandimmun slopina imuninę reakciją. Autoimuninėms ligoms priklauso akių sutrikimai, dėl kurių gali sutrikti regėjimas (endogeninis uveitas, įskaitant Behcet uveitą), sunkūs tam tikrų odos ligų atvejai (atopinis dermatitas arba egzema ir žvynelinė), sunkus reumatoidinis artritas ir nefroziniu sindromu vadinama inkstų liga.

2. Kas žinotina prieš vartojant Sandimmun

Jeigu vartojate Sandimmun po atliktos transplantacijos, vaisto Jums skirs patirties transplantacijos ir (arba) autoimuninių ligų gydymo srityje turintis gydytojas.

Šiame pakuotės lapelyje pateikti patarimai gali skirtis priklausomai nuo to, ar vaisto vartojate po transplantacijos, ar dėl autoimuninės ligos.

Atidžiai laikykitės visų gydytojo nurodymų. Jie gali skirtis nuo bendrosios šiame pakuotės lapelyje pateiktos informacijos.

Sandimmun vartoti negalima:

- jeigu yra alergija ciklosporinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- su produktais, kurių sudėtyje yra *Hypericum perforatum* (paprastosios jonažolės);
- su produktais, kurių sudėtyje yra dabigatrano eteksilato (vartojamo siekiant išvengti kraujo krešulių po operacijos) ar bosentano ir aliskireno (vartojamų kraujospūdžiui mažinti).

Jeigu Jums yra ši anksčiau nurodyta būklė, nevartokite Sandimmun ir **pasakykite apie tai gydytojui**. Jeigu dėl to nesate tikri, prieš pradėdami vartoti Sandimmun pasitarkite su gydytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nedelsdami pasakykite gydytojui prieš pradėdami vartoti Sandimmun ir gydymosi šiuo vaistu metu:

- jeigu Jums pasireiškia kokių nors infekcijos požymių, pavyzdžiui, karščiavimas ar gerklės skausmas; Sandimmun slopina imuninę sistemą ir taip pat gali bloginti Jūsų organizmo gebėjimą kovoti su infekcijomis;
- jeigu sutrikusi Jūsų kepenų veikla;
- jeigu sutrikusi Jūsų inkstų veikla; gydytojas reguliariai paskirs atlikti kraujo tyrimus ir prireikus gali koreguoti Jūsų vartojamą vaisto dozę;
- jeigu Jums padidėja kraujospūdis; gydytojas reguliariai išmatuos kraujospūdį ir prireikus gali paskirti kraujospūdį mažinančių vaistų;
- jeigu sumažėjęs magnio kiekis Jūsų kraujyje; gydytojas gali paskirti vartoti magnio papildų, ypač iš karto po transplantacijos operacijos;
- jeigu padidėjęs kalio kiekis Jūsų kraujyje;
- jeigu sergate podagra;
- jeigu planuojate skiepytis.

Jeigu prieš pradėdami vartoti vaisto arba gydymosi Sandimmun metu Jums yra bet kuri iš anksčiau nurodytų būklių, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Buvimas saulėje ir apsauga nuo saulės spindulių

Sandimmun slopina Jūsų imuninę sistemą. Dėl to didėja piktybinių navikų (ypatingai odos ir limfinės sistemos) išsivystymo rizika. Turite saugotis nuo saulės ir ultravioletinių spindulių:

- dėvėkite tinkamus nuo saulės šviesos apsaugančius drabužius;
- dažnai tepkitės didelio apsauginio faktoriaus kremais nuo saulės.

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti Sandimmun:

- jeigu turite ar anksčiau turėjote su alkoholio vartojimu susijusių problemų;
- jeigu sergate epilepsija;
- jeigu Jums yra kokių nors kepenų veiklos sutrikimų;
- jeigu esate nėščia;
- jeigu žindote kūdikį;
- jeigu šis vaistas paskirtas vartoti vaikui.

Jeigu Jums yra bet kuri anksčiau nurodyta būklė (arba dėl to nesate tikri), pasakykite apie tai gydytojui prieš pradėdami vartoti Sandimmun. Šios atsargumo priemonės reikalingos todėl, kad vaisto sudėtyje yra alkoholio (žr. toliau skyrių „Sandimmun sudėtyje yra etanolio“).

Jūsų būklės stebėjimas gydymosi Sandimmun metu

Jūsų gydytojas atliks toliau nurodytus tyrimus:

- **nustatys ciklosporino kiekį Jūsų kraujyje**, ypač tais atvejais, jeigu Jums atlikta transplantacija;
- **išmatuos kraujospūdį** prieš pradėdami vartoti vaisto ir vėliau reguliariai gydymosi metu;
- patikrins Jūsų **kepenų ir inkstų** veiklą;
- nustatys **lipidų (riebalų) kiekį kraujyje**.

Jeigu turite kokių nors klausimų apie tai, kaip Sandimmun veikia arba kodėl šis vaistas Jums buvo paskirtas, klauskite gydytojo.

Be to, jeigu Sandimmun Jums paskirtas ne dėl su transplantacija susijusių priežasčių (jeigu sergate tarpiniu ar užpakaliniu uveitu arba Behcet uveitu, atopiniu dermatitu, sunkiu reumatoidiniu artritu arba nefroziniu sindromu), Sandimmun vartoti negalima:

- jeigu sutrikusi Jūsų inkstų veikla (išskyrus nefrozinį sindromą);
- jeigu sergate infekcine liga, kurios nepalengvina vartojami vaistai;
- jeigu sergate bet kokio tipo vėžiu;
- jeigu padidėjęs Jūsų kraujospūdis (sergate hipertenzija), kurio nesumažina vartojami vaistai. Jeigu kraujospūdis padidėja gydymosi metu ir jo negalima sumažinti vartojant vaistų, gydytojas turėtų nutraukti Sandimmun vartojimą.

Jeigu Jums yra bet kuri anksčiau nurodyta būklė, nevartokite Sandimmun. Jeigu dėl to nesate tikri, prieš pradėdami vartoti Sandimmun pasitarkite su gydytoju.

Gydytojas ypatingai atidžiai stebės Jūsų būklę, jeigu vaisto vartojate dėl Behcet uveito ir Jums pasireiškia neurologinių simptomų (pavyzdžiui: padidėjęs užmaršumas, ilgainiui besikeičianti asmenybė, psichikos ar nuotaikos sutrikimai, deginimo pojūtis galūnėse, sumažėjęs galūnių jautrumas, dilgčiojimo pojūtis galūnėse, galūnių silpnumas, sutrikusi eisena, galvos skausmas su pykinimu ir vėmimu arba be jų, sutrikęs regėjimas, įskaitant ribotus akių judesius).

Gydytojas atidžiai stebės Jūsų būklę, jeigu esate senyvo amžiaus ir vaisto vartojate žvynelinei ar atopiniam dermatitui gydyti. Jeigu Sandimmun paskirtas žvynelinei ar atopiniam dermatitui gydyti, Jums būtina saugotis nuo bet kokių B ultravioletinių spindulių, taip pat Jums negali būti skirta fototerapija.

Vaikams ir paaugliams

Sandimmun negalima vartoti vaikams ne su transplantacija susijusioms ligoms gydyti, išskyrus nefrozinio sindromo gydymui.

Senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems)

Sandimmun vartojimo senyviems asmenims patirties yra nedaug. Gydytojas turėtų tirti Jūsų inkstų veiklą. Žvyneline ir atopiniu dermatitu sergantiems vyresniems kaip 65 metų pacientams Sandimmun galima vartoti tik tais atvejais, kai šios ligos yra ypatingai sunkios.

Kiti vaistai ir Sandimmun

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypatingai svarbu pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jeigu prieš pradėdami vartoti Sandimmun arba gydymosi metu vartojate bet kurių toliau išvardytų vaistų:

- Kalio kiekį kraujyje galinčių keisti vaistų, pavyzdžiui, vaistų, kurių sudėtyje yra kalio, kalio papildų, kalį organizme sulaikančių šlapimą varančių vaistų (diuretikų) ir kai kurių kraujospūdį mažinančių vaistų.
- Metotreksato (vartojamo navikams, sunkiai žvynelinei ir sunkiam reumatoidiniam artritui gydyti).
- Ciklosporino (veikliosios Sandimmun medžiagos) kiekį kraujyje galinčių didinti arba mažinti vaistų. Gydytojas gali patikrinti ciklosporino kiekį Jūsų kraujyje pradėdamas skirti šių vaistų ar nutraukdamas jų vartojimą.
 - Ciklosporino kiekį kraujyje galintys didinti vaistai yra tokie: antibiotikai (pavyzdžiui, eritromicinas ar azitromicinas), priešgrybeliniai vaistai (vorikonazolas, itraconazolas), širdies ligoms ar padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti vartojami vaistai (diltiazemas, nikardipinas, verapamilis, amjodaronas), metoklopramidas (vartojamas pykinimui slopinti), geriamieji kontraceptikai, danazolis (vartojamas menstruacijų sutrikimams gydyti), podagrai gydyti vartojami vaistai (alopurinolis), tulžies rūgšties junginiai (vartojami tulžies pūslės akmenligei gydyti), ŽIV infekcijai gydyti vartojami proteazės inhibitoriai, imatinibas (vartojamas leukemijai ar navikams gydyti), kolchicinas, telapreviras (vartojamas C hepatitui gydyti).

- Ciklosporino kiekį kraujyje galintys mažinti vaistai yra tokie: barbitūratai (vartojami užmigimui palengvinti), kai kurie vaistai nuo traukulių (pavyzdžiui, karbamazepinas ar fenitoinas), oktreotidas (vartojamas akromegalijai arba žarnyno neuroendokrininiams augliams gydyti), tuberkuliozei gydyti vartojami priešbakteriniai vaistai, orlistatas (vartojamas kūno svoriui mažinti), žoliniai preparatai, kurių sudėtyje yra jonažolės, tiklopidinas (vartojamas po insulto), tam tikri kraujospūdį mažinantys vaistai (bosentanas) ir terbinafinas (kojų tarpupirščių ir nagų grybelinei infekcijai gydyti vartojamas vaistas).
- Inkstų veiklą galinčių trikdyti vaistų, pavyzdžiui, priešbakterinių vaistų (gentamicino, tobramicino, ciprofloksacino), priešgrybelinių vaistų, kurių sudėtyje yra amfotericino B, šlapimo takų infekcijoms gydyti vartojamų vaistų, kurių sudėtyje yra trimetoprimo, vėžiui gydyti vartojamų vaistų, kurių sudėtyje yra melfalano, padidėjusiam skrandžio rūgštingumui mažinti vartojamų vaistų (H_2 receptorių blokatorių tipo rūgšties sekreciją slopinančių vaistų), takrolimuzo, vaistų nuo skausmo (nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, pavyzdžiui, diklofenako), fibro rūgšties preparatų (vartojamų riebalų kiekiui kraujyje mažinti).
- Nifedipino (vartojamo padidėjusiam kraujospūdžiui ir krūtinės anginai gydyti). Jeigu gydymosi ciklosporinu metu vartosite nifedipino, gali patinti dantenos ir jos gali uždengti dantis.
- Digoksino (vartojamo širdies ligoms gydyti), cholesterolio kiekį kraujyje mažinančių vaistų (vadinamųjų HMG-CoA reduktazės inhibitorių arba statinų), prednizolono, etopozido (vartojamo vėžiui gydyti), repaglinido (vaisto nuo diabeto), imunitetą slopinančių vaistų (everolimuzo, sirolimuzo), ambrisentano ir antraciklinais vadinamų tam tikrų vaistų nuo vėžio (pavyzdžiui, doksorubicino).

Jeigu vartojate bet kurių anksčiau nurodytų vaistų (arba dėl to nesate tikri), pasakykite apie tai gydytojui arba vaistininkui prieš pradėdami vartoti Sandimmun .

Sandimmun vartojimas su maistu ir gėrimais

Sandimmun negalima vartoti kartu su greipfrutais ar greipfrutų sultimis, kadangi pastarieji gali turėti įtakos Sandimmun poveikui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Prieš pradėdami vartoti šio vaisto, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Gydytojas aptars su Jumis galimą Sandimmun vartojimo nėštumo metu pavojų.

- **Pasakykite gydytojui, jeigu esate nėščia ar planuojate pastoti.** Sandimmun vartojimo nėštumo metu patirties yra nedaug. Paprastai nėštumo metu Sandimmun vartoti negalima. Jeigu šio vaisto vartoti būtina, gydytojas aptars su Jumis vaisto vartojimo nėštumo metu naudą ir galimą riziką.
- **Pasakykite gydytojui, jeigu žindote kūdikį.** Sandimmun vartojimo metu žindyti nerekomenduojama, kadangi vaisto veiklioji medžiaga (ciklosporinas) patenka į motinos pieną ir gali pakenkti kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Sandimmun sudėtyje yra alkoholio. Tai gali turėti įtakos Jūsų gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Sandimmun sudėtyje yra etanolio

Sandimmun sudėtyje yra apie 12,0 tūrio % etanolio (alkoholio), t.y., iki 500 mg pacientų po transplantacijos vartojamoje dozėje (atitinka beveik 15 ml alaus arba 5 ml vyno).

Alkoholis gali būti kenksmingas sergantiesiems alkoholizmu, epilepsija, patyrusiems galvos smegenų sužalojimą, turintiems kepenų veiklos sutrikimų ir nėščiosioms bei žindymėms. Jis taip pat gali būti kenksmingas, jei šio vaisto skiriama vaikams.

Sandimmun sudėtyje yra ricinos aliejaus

Sandimmun sudėtyje yra ricinos aliejaus, kuris gali sukelti skrandžio sutrikimų ir viduriavimą.

Sandimmun sudėtyje yra sorbitolio

Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Sandimmun

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją. Nevartokite didesnės nei rekomenduojama dozės.

Gydytojas atidžiai parinks šio vaisto dozę, atsižvelgdamas į Jūsų individualius poreikius. Per didelė vaisto dozė gali pažeisti inkstus. Jums reikės reguliariai atlikti kraujo tyrimus ir apsilankyti gydymo įstaigoje, ypač tais atvejais, jeigu Jums atlikta transplantacija. Tokiu būdu turėsite galimybę pasikalbėti su gydytoju apie Jums skiriamą gydymą ir galimas problemas.

Kokią Sandimmun dozę vartoti

Gydytojas nustatys Jums tinkamiausią Sandimmun dozę. Ji priklausys nuo Jūsų kūno svorio ir priežasčių, dėl kurių vaistas Jums skiriamas. Gydytojas taip pat nurodys, kaip dažnai vartoti vaisto.

- **Suaugusiesiems**

- Po organo, kaulų čiulpų arba kamieninių ląstelių transplantacijos**

- Bendra paros dozė paprastai yra tarp 2 mg kilogramui Jūsų kūno svorio ir 15 mg kilogramui kūno svorio. Šią dozę reikia padalyti ir suvartoti per du kartus.
 - Paprastai prieš transplantaciją ir iš karto po jos vartojamos didesnės vaisto dozės. Persodinto organo ar kaulų čiulpų būklei stabilizavusis, vartojamos mažesnės dozės.
 - Gydytojas parinks Jums tinkamiausią vaisto dozę. Norėdamas tai padaryti, gydytojas gali paskirti atlikti kai kuriuos kraujo tyrimus.

- Sergantiesiems endogeniniu uveitu**

- Bendra paros dozė paprastai yra tarp 5 mg kilogramui Jūsų kūno svorio ir 7 mg kilogramui kūno svorio. Šią dozę reikia padalyti ir suvartoti per du kartus.

- Sergantiesiems nefroziniu sindromu**

- Bendra paros dozė suaugusiesiems paprastai yra 5 mg kilogramui kūno svorio. Šią dozę reikia padalyti ir suvartoti per du kartus. Pacientams, kuriems sutrikusi inkstų veikla, pirmoji vartojama paros dozė neturi viršyti 2,5 mg kilogramui kūno svorio.

- Sergantiesiems sunkiu reumatoidiniu artritu**

- Bendra paros dozė paprastai yra tarp 3 mg kilogramui Jūsų kūno svorio ir 5 mg kilogramui kūno svorio. Šią dozę reikia padalyti ir suvartoti per du kartus.

- Sergantiesiems žvyneline ir atopiniu dermatitu**

- Bendra paros dozė paprastai yra tarp 2,5 mg kilogramui Jūsų kūno svorio ir 5 mg kilogramui kūno svorio. Šią dozę reikia padalyti ir suvartoti per du kartus.

- **Vaikams**

- Sergantiesiems nefroziniu sindromu**

- Bendra paros dozė vaikams paprastai yra 6 mg kilogramui kūno svorio. Šią dozę reikia padalyti ir suvartoti per du kartus. Pacientams, kuriems sutrikusi inkstų veikla, pirmoji vartojama paros dozė neturi viršyti 2,5 mg kilogramui kūno svorio.

Atidžiai laikykitės gydytojo nurodymų ir niekada patys nekeiskite vartojamos vaisto dozės, net jeigu jaučiatės gerai.

Jeigu gydytojas vietoje vienos geriamojo (per burną vartojamo) ciklosporino farmacinės formos paskiria vartoti kitą formą

Pakeitus vieno geriamojo ciklosporino preparato vartojimą kita farmacine forma:

- gydytojas kurį laiką atidžiai stebės Jūsų būklę;
- Jums gali pasireikšti tam tikrų šalutinių reiškinių. Tokiu atveju apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Jums gali reikėti keisti vaisto dozę. Niekada patys nekeiskite vartojamos vaisto dozės, nebent taip padaryti nurodė gydytojas.

Kada vartoti Sandimmun

Sandimmun vartokite **kasdien tuo pačiu metu**. Tai labai svarbu, jeigu Jums atlikta transplantacija.

Kaip vartoti Sandimmun

Paros dozę visada reikia padalyti ir suvartoti per du kartus.

Išimkite kapsules iš lizdinės plokštelės. Nurykite kapsules nepažeistas užgerdami vandeniu.

Kiek laiko vartoti Sandimmun

Jūsų gydytojas pasakys, kiek laiko reikia vartoti Sandimmun. Tai priklausys nuo to, ar Jūs vartojate vaisto po transplantacijos, ar sunkiam odos pažeidimui, reumatoidiniam artritui, uveitui arba nefroziniam sindromui gydyti. Sunkus bėrimas paprastai gydomas 8 savaites.

Sandimmun visada vartokite tiek laiko, kiek nurodė gydytojas.

Jeigu turite klausimų apie tai, kiek laiko reikia vartoti Sandimmun, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Ką daryti pavartojus per didelę Sandimmun dozę?

Jeigu atsitiktinai pavartojote per didelę vaisto dozę, nedelsdami pasakykite gydytojui arba vykite į artimiausios ligoninės skubiosios pagalbos skyrių. Jums gali reikėti medicininės pagalbos.

Pamiršus pavartoti Sandimmun

- Pamiršus pavartoti vaisto dozę, ją išgerkite iš karto prisiminus. Tačiau jeigu jau beveik laikas vartoti kitą dozę, pamirštąją dozę praleiskite. Toliau vartokite vaisto įprastai.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Sandimmun

Nenutraukite Sandimmun vartojimo, nebent taip padaryti nurodė gydytojas.

Tęskite Sandimmun vartojimą, net jeigu jaučiatės gerai. Nutraukus gydymą Sandimmun gali padidėti persodinto organo atmetimo pavojus.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėsite bet kurį iš toliau išvardytų sunkių šalutinių reiškinių:

- Ciklosporinas, kaip ir kiti imuninę sistemą slopinantys vaistai, gali turėti įtakos Jūsų organizmo gebėjimą kovoti su infekcijomis, taip pat gali sukelti navikus ar vėžinius pokyčius (ypatingai odos). Infekcijos pasireiškimo požymiais gali būti karščiavimas ir gerklės skausmas.
- Pakitęs regėjimas, sutrikusi koordinacija, nevikri eisena, sutrikusi atmintis, sutrikęs gebėjimas kalbėti ar suprasti kitų kalbą ir raumenų silpnumas. Tai gali būti galvos smegenų infekcijos, vadinamosios progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos, požymiai.
- Galvos smegenų sutrikimas, kuris pasireiškia tokiais požymiais kaip traukuliai, sumišimas, sutrikusi orientacija, sumažėjęs budrumas, pakitusi asmenybė, sujaudinimas, nemiga, pakitęs regėjimas, aklumas, koma, viso kūno ar jo dalies paralyžius, kaklo sustingimas, sutrikusi koordinacija kartu su pakitusiais kalba ar akių judesiais arba be pastarųjų požymių.
- Užpakalinės akies dalies patinimas. Tai gali būti susiję su neryškiu matymu. Jūsų regėjimas taip pat gali būti sutrikęs dėl kaukolės ertmėje padidėjusio slėgio (gerybinė intrakraninė hipertenzija).

- Kepenų veiklos sutrikimas ir kepenų pažeidimas su šiais požymiais (odos ir akių pageltimu, pykinimu, apetito praradimu ir tamsios spalvos šlapimu) arba be jų.
- Inkstų veiklos sutrikimas, dėl kurio gali labai sumažėti išskiriamo šlapimo kiekis.
- Sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių arba trombocitų skaičius. Šių sutrikimų požymiais yra odos blyškumas, nuovargis, dusulys, tamsios spalvos šlapimas (raudonųjų kraujo ląstelių irimo požymis), mėlynių susidarymas ar kraujavimas be paaiškinamos priežasties, sumišimas, sutrikusi orientacija, sumažėjęs budrumas ir inkstų veiklos sutrikimas.

Toliau nurodyti kiti galimi šalutiniai poveikiai.

Labai dažni šalutiniai poveikiai: *jų gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų.*

- Inkstų veiklos sutrikimas.
- Padidėjęs kraujospūdis.
- Galvos skausmas.
- Kūno drebėjimas, kurio negalite kontroliuoti.
- Pernelyg didelis kūno ir veido plaukuotumas.
- Padidėjęs lipidų kiekis kraujyje.

Jeigu bet kuris šių reiškinių tampa sunkiu, **kreipkitės į gydytoją.**

Dažni šalutiniai poveikiai: *jų gali pasireikšti nuo 1 iki 10 iš 100 pacientų.*

- Priepuoliai (traukuliai).
- Kepenų veiklos sutrikimas.
- Padidėjęs cukraus kiekis kraujyje.
- Nuovargis.
- Apetito praradimas.
- Pykinimo pojūtis, vėmimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas.
- Padidėjęs plaukuotumas.
- Aknė, veido raudonis.
- Karščiavimas.
- Sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius.
- Tirpimo ar dilgčiojimo pojūtis.
- Raumenų skausmas, raumenų spazmas.
- Skrandžio opa.
- Dantenų padidėjimas taip, kad jos uždengia dantis.
- Padidėjęs šlapimo rūgšties arba kalio kiekis kraujyje, sumažėjęs magnio kiekis kraujyje.

Jeigu bet kuris šių reiškinių tampa sunkiu, **kreipkitės į gydytoją.**

Nedažni šalutiniai poveikiai: *jų gali pasireikšti nuo 1 iki 10 iš 1 000 pacientų.*

- Galvos smegenų veiklos sutrikimo simptomai, įskaitant staigius priepuolius, sąmonės sumišimą, nemigą, sutrikusią orientaciją, regos sutrikimą, sąmonės sutrikimą, silpnumo pojūtį galūnėse, sutrikusius judesius.
- Bėrimas.
- Viso kūno patinimas.
- Padidėjęs kūno svoris.
- Sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius, sumažėjęs trombocitų skaičius kraujyje ir dėl galinti padidėti kraujavimo rizika.

Jeigu bet kuris šių reiškinių tampa sunkiu, **kreipkitės į gydytoją.**

Reti šalutiniai poveikiai: *jų gali pasireikšti nuo 1 iki 10 iš 10 000 pacientų.*

- Nervų pažeidimas, pasireiškiantis rankų ir kojų pirštų tirpimo ar dilgčiojimo pojūčiu.
- Kasos uždegimas, pasireiškiantis stipriu viršutinės pilvo dalies skausmu.
- Raumenų silpnumas, raumenų jėgos sumažėjimas, kojų ar rankų arba bet kurios organizmo srities raumenų skausmas.

- Raudonųjų kraujo ląstelių irimas, sukeliantis inkstų veiklos sutrikimą ir pasireiškiantis tokiais simptomais, kaip veido, pilvo, plaštakų ir (arba) pėdų patinimas, sumažėjęs šlapimo kiekis, apsunkintas kvėpavimas, krūtinės skausmas, priepuoliai, sąmonės sutrikimas.
 - Pakitęs mėnesinių ciklas, krūtų padidėjimas vyrams.
- Jeigu bet kuris šių reiškinių tampa sunkiu, **kreipkitės į gydytoją**.

Labai reti šalutiniai poveikiai: *jų gali pasireikšti nuo 1 iki 10 iš 100 000 pacientų.*

- Užpakalinės akies srities patinimas, kuris gali būti susijęs su padidėjusiu spaudimu galvoje ir sutrikusiu regėjimu.

Jeigu šis reiškinys tampa sunkiu, **kreipkitės į gydytoją**.

Kiti šalutiniai poveikiai, kurių pasireiškimo dažnis nežinomas: dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis.

- Sunkus kepenų veiklos sutrikimas kartu su akių ar odos pageltimu, pykinimu, apetito netekimu, tamsios spalvos šlapimu, veido, pėdų, plaštakų ir (ar) viso kūno patinimu arba be šių reiškinių pasireiškimo.
- Kraujavimas po oda arba purpurinių odos dėmių susidarymas, staigus kraujavimas be aiškos priežasties.
- Migrena arba stiprus galvos skausmas, dažnai lydimas pykinimo ir vėmimo bei padidėjusio jautrumo šviesai.

Jeigu bet kuris šių reiškinių tampa sunkiu, **kreipkitės į gydytoją**.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant bet kokią galimą šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams

Nesitikima, kad vaikams ir paaugliams pasireikštų papildomų šalutinių reiškinių, lyginant su suaugusiaisiais.

5. Kaip laikyti Sandimmun

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant pakuotės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.
- Nelaikykite kapsulių karštoje vietoje (ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje).
- Kapsules laikykite lizdinėje plokštelėje. Jas išimkite tik prieš pat vaisto vartojimą.
- Praplėšus lizdinę plokštelę, atsiranda būdingas kvapas. Tai yra normalu ir nereiškia, kad su kapsule yra kas nors blogo.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Sandimmun sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ciklosporinas. Kiekvienoje kapsulėje yra 25 mg ciklosporino.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - o Kapsulės turinys: bevandenis etanolis, interesterizuotas kukurūzų aliejus, rafinuotas kukurūzų aliejus.
 - o Kapsulės apvalkalas: juodasis geležies oksidas (E172), titano dioksidas (E 171), glicerolis 85%, sorbitolio sirupas, želatina.
- Veiklioji medžiaga yra ciklosporinas. Kiekvienoje kapsulėje yra 50 mg ciklosporino.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - o Kapsulės turinys: bevandenis etanolis, interesterizuotas kukurūzų aliejus, rafinuotas kukurūzų aliejus.

- o Kapsulės apvalkalas: juodasis geležies oksidas (E172), titano dioksidas (E171), glicerolis 85%, sorbitolio sirupas, želatina.
- Veiklioji medžiaga yra ciklosporinas. Kiekvienoje kapsulėje yra 100 mg ciklosporino.
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - o Kapsulės turinys: bevandenis etanolis, interesterizuotas kukurūzų aliejus, rafinuotas kukurūzų aliejus.
 - o Kapsulės apvalkalas: juodasis geležies oksidas (E172), titano dioksidas (E 171), glicerolis 85%, sorbitolio sirupas, želatina.

Sandimmun išvaizda ir kiekis pakuotėje

Sandimmun 25 mg minkštosios kapsulės yra rausvos spalvos, ovalios.

Sandimmun 50 mg minkštosios kapsulės yra geltonos prinokusių kukurūzų spalvos, pailgos.

Sandimmun 100 mg minkštosios kapsulės yra pilkšvai rausvos spalvos, pailgos.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

[Irašyti nacionalinius duomenis]

{Pavadinimas ir adresas}

{Tel.:}

{Faksas:}

{El. paštas}

Šio vaistinio preparato rinkodaros teisė EEE valstybėse narėse suteikta tokiais pavadinimais:

{Valstybės narės pavadinimas} – {Vaistinio preparato pavadinimas}

{Valstybės narės pavadinimas} – {Vaistinio preparato pavadinimas}

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

[Irašyti nacionalinius duomenis]

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Sandimmun 100 mg/ml geriamasis tirpalas

Ciklosporinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, arba vaistininką.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Sandimmun ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Sandimmun
3. Kaip vartoti Sandimmun
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Sandimmun
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Sandimmun ir kam jis vartojamas

Kas yra Sandimmun

Jūsų vartojamo vaisto pavadinimas yra Sandimmun. Jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos ciklosporino. Sandimmun priklauso vaistų, vadinamųjų imunosupresantų, grupei. Šie vaistai vartojami organizmo imuninei reakcijai slopinti.

Kam Sandimmun vartojamas ir kaip Sandimmun veikia

- **Jeigu Jums persodintas organas, atlikta kaulų čiulpų ar kamieninių ląstelių transplantacija**, Sandimmun veikia kontroliuodamas Jūsų organizmo imuninę sistemą. Sandimmun blokuoja specialių ląstelių, kurios paprastai atakuotų persodintus audinius, vystymąsi ir tokiu būdu apsaugo nuo persodinto organo atmetimo.
- **Jeigu sergate autoimunine liga**, kurios metu Jūsų organizmo imuninė sistema kovoja su Jūsų paties ląstelėmis, Sandimmun slopina imuninę reakciją. Autoimuninėms ligoms priklauso akių sutrikimai, dėl kurių gali sutrikti regėjimas (endogeninis uveitas, įskaitant Behcet uveitą), sunkūs tam tikrų odos ligų atvejai (atopinis dermatitas arba egzema ir žvynelinė), sunkus reumatoidinis artritas ir nefroziniu sindromu vadinama inkstų liga.

2. Kas žinotina prieš vartojant Sandimmun

Jeigu vartojate Sandimmun po atliktos transplantacijos, vaisto Jums skirs patirties transplantacijos ir (arba) autoimuninių ligų gydymo srityje turintis gydytojas.

Šiame pakuotės lapelyje pateikti patarimai gali skirtis priklausomai nuo to, ar vaisto vartojate po transplantacijos, ar dėl autoimuninės ligos.

Atidžiai laikykitės visų gydytojo nurodymų. Jie gali skirtis nuo bendrosios šiame pakuotės lapelyje pateiktos informacijos.

Sandimmun vartoti negalima:

- jeigu yra alergija ciklosporinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);

- su produktais, kurių sudėtyje yra *Hypericum perforatum* (paprastosios jonažolės);
- su produktais, kurių sudėtyje yra dabigatrano eteksilato (vartojamo siekiant išvengti kraujotakos sutrikimų po operacijos) ar bosentano ir aliskireno (vartojamų kraujospūdžiui mažinti).

Jeigu Jums yra ši anksčiau nurodyta būklė, nevartokite Sandimmun ir **pasakykite apie tai gydytojui**. Jeigu dėl to nesate tikri, prieš pradėdami vartoti Sandimmun pasitarkite su gydytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nedelsdami pasakykite gydytojui prieš pradėdami vartoti Sandimmun ir gydymosi šiuo vaistu metu:

- jeigu Jums pasireiškia kokių nors infekcijos požymių, pavyzdžiui, karščiavimas ar gerklės skausmas; Sandimmun slopina imuninę sistemą ir taip pat gali bloginti Jūsų organizmo gebėjimą kovoti su infekcijomis;
- jeigu sutrikusi Jūsų kepenų veikla;
- jeigu sutrikusi Jūsų inkstų veikla; gydytojas reguliariai paskirs atlikti kraujo tyrimus ir prireikus gali koreguoti Jūsų vartojamą vaisto dozę;
- jeigu Jums padidėja kraujospūdis; gydytojas reguliariai išmatuos kraujospūdį ir prireikus gali paskirti kraujospūdį mažinančių vaistų;
- jeigu sumažėjęs magnio kiekis Jūsų kraujyje; gydytojas gali paskirti vartoti magnio papildų, ypač iš karto po transplantacijos operacijos;
- jeigu padidėjęs kalio kiekis Jūsų kraujyje;
- jeigu sergate podagra;
- jeigu planuojate skiepytis.

Jeigu prieš pradėdami vartoti vaisto arba gydymosi Sandimmun metu Jums yra bet kuri iš anksčiau nurodytų būklių, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Buvimas saulėje ir apsauga nuo saulės spindulių

Sandimmun slopina Jūsų imuninę sistemą. Dėl to didėja piktybinių navikų (ypatingai odos ir limfinės sistemos) išsivystymo rizika. Turite saugotis nuo saulės ir ultravioletinių spindulių:

- dėvėkite tinkamus nuo saulės šviesos apsaugančius drabužius;
- dažnai tepkitės didelio apsauginio faktoriaus kremais nuo saulės.

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti Sandimmun:

- jeigu turite ar anksčiau turėjote su alkoholio vartojimu susijusių problemų;
- jeigu sergate epilepsija;
- jeigu Jums yra kokių nors kepenų veiklos sutrikimų;
- jeigu esate nėščia;
- jeigu žindote kūdikį;
- jeigu šis vaistas paskirtas vartoti vaikui.

Jeigu Jums yra bet kuri anksčiau nurodyta būklė (arba dėl to nesate tikri), pasakykite apie tai gydytojui prieš pradėdami vartoti Sandimmun. Šios atsargumo priemonės reikalingos todėl, kad vaisto sudėtyje yra alkoholio (žr. toliau skyrių „Sandimmun sudėtyje yra etanolio“).

Jūsų būklės stebėjimas gydymosi Sandimmun metu

Jūsų gydytojas atliks toliau nurodytus tyrimus:

- **nustatys ciklosporino kiekį Jūsų kraujyje**, ypač tais atvejais, jeigu Jums atlikta transplantacija;
- **išmatuos kraujospūdį** prieš pradėdami vartoti vaisto ir vėliau reguliariai gydymosi metu;
- patikrins Jūsų **kepenų ir inkstų veiklą**;
- nustatys **lipidų (riebalų) kiekį kraujyje**.

Jeigu turite kokių nors klausimų apie tai, kaip Sandimmun veikia arba kodėl šis vaistas Jums buvo paskirtas, klauskite gydytojo.

Be to, jeigu Sandimmun Jums paskirtas ne dėl su transplantacija susijusių priežasčių (jeigu sergate tarpiniu ar užpakaliniu uveitu arba Behcet uveitu, atopiniu dermatitu, sunkiu reumatoidiniu artritu arba nefroziniu sindromu), Sandimmun vartoti negalima:

- jeigu sutrikusi Jūsų inkstų veikla (išskyrus nefrozinį sindromą);
- jeigu sergate infekcine liga, kurios nepalengvina vartojami vaistai;
- jeigu sergate bet kokio tipo vėžiu;
- jeigu padidėjęs Jūsų kraujospūdis (sergate hipertenzija), kurio nesumažina vartojami vaistai. Jeigu kraujospūdis padidėja gydymosi metu ir jo negalima sumažinti vartojant vaistų, gydytojas turėtų nutraukti Sandimmun vartojimą.

Jeigu Jums yra bet kuri anksčiau nurodyta būklė, nevartokite Sandimmun. Jeigu dėl to nesate tikri, prieš pradėdami vartoti Sandimmun pasitarkite su gydytoju.

Gydytojas ypatingai atidžiai stebės Jūsų būklę, jeigu vaisto vartojate dėl Behcet uveito ir Jums pasireiškia neurologinių simptomų (pavyzdžiui: padidėjęs užmaršumas, ilginiui besikeičianti asmenybė, psichikos ar nuotaikos sutrikimai, deginimo pojūtis galūnėse, sumažėjęs galūnių jautrumas, dilgčiojimo pojūtis galūnėse, galūnių silpnumas, sutrikusi eiseną, galvos skausmas su pykinimu ir vėmimu arba be jų, sutrikęs regėjimas, įskaitant ribotus akių judesius).

Gydytojas atidžiai stebės Jūsų būklę, jeigu esate senyvo amžiaus ir vaisto vartojate žvynelinei ar atopiniam dermatitui gydyti. Jeigu Sandimmun paskirtas žvynelinei ar atopiniam dermatitui gydyti, Jums būtina saugotis nuo bet kokių B ultravioletinių spindulių, taip pat Jums negali būti skirta fototerapija.

Vaikams ir paaugliams

Sandimmun negalima vartoti vaikams ne su transplantacija susijusioms ligoms gydyti, išskyrus nefrozinio sindromo gydymui.

Senyviems pacientams (65 metų ir vyresniems)

Sandimmun vartojimo senyviems asmenims patirties yra nedaug. Gydytojas turėtų tirti Jūsų inkstų veiklą. Žvyneline ir atopiniu dermatitu sergantiems vyresniems kaip 65 metų pacientams Sandimmun galima vartoti tik tais atvejais, kai šios ligos yra ypatingai sunkios.

Kiti vaistai ir Sandimmun

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypatingai svarbu pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jeigu prieš pradėdami vartoti Sandimmun arba gydymosi metu vartojate bet kurių toliau išvardytų vaistų:

- Kalio kiekį kraujyje galinčių keisti vaistų, pavyzdžiui, vaistų, kurių sudėtyje yra kalio, kalio papildų, kalį organizme sulaikančių šlapimą varančių vaistų (diuretikų) ir kai kurių kraujospūdį mažinančių vaistų.
- Metotreksato (vartojamo navikams, sunkiai žvynelinei ir sunkiam reumatoidiniam artritui gydyti).
- Ciklosporino (veikliosios Sandimmun medžiagos) kiekį kraujyje galinčių didinti arba mažinti vaistų. Gydytojas gali patikrinti ciklosporino kiekį Jūsų kraujyje pradėdamas skirti šių vaistų ar nutraukdamas jų vartojimą.
 - Ciklosporino kiekį kraujyje galintys didinti vaistai yra tokie: antibiotikai (pavyzdžiui, eritromicinas ar azitromicinas), priešgrybeliniai vaistai (vorikonazolas, itraconazolas), širdies ligoms ar padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti vartojami vaistai (diltiazemas, nikardipinas, verapamilis, amjodaronas), metoklopramidas (vartojamas pykinimui slopinti), geriamieji kontraceptikai, danazolis (vartojamas menstruacijų sutrikimams gydyti), podagrai gydyti vartojami vaistai (alopurinolis), tulžies rūgšties junginiai (vartojami tulžies pūslės akmenligei gydyti), ŽIV infekcijai gydyti vartojami proteazės inhibitoriai, imatinibas (vartojamas leukemijai ar navikams gydyti), kolchicinas, telapreviras (vartojamas C hepatitui gydyti).

- Ciklosporino kiekį kraujyje galintys mažinti vaistai yra tokie: barbitūratai (vartojami užmigimui palengvinti), kai kurie vaistai nuo traukulių (pavyzdžiui, karbamazepinas ar fenitoinas), oktreotidas (vartojamas akromegalijai arba žarnyno neuroendokrininiams augliams gydyti), tuberkuliozei gydyti vartojami priešbakteriniai vaistai, orlistatas (vartojamas kūno svoriui mažinti), žoliniai preparatai, kurių sudėtyje yra jonažolės, tiklopidinas (vartojamas po insulto), tam tikri kraujospūdį mažinantys vaistai (bosentanas) ir terbinafinas (kojų tarpupirščių ir nagų grybelinei infekcijai gydyti vartojamas vaistas).
- Inkstų veiklą galinčių trikdyti vaistų, pavyzdžiui, priešbakterinių vaistų (gentamicino, tobramicino, ciprofloksacino), priešgrybelinių vaistų, kurių sudėtyje yra amfotericino B, šlapimo takų infekcijoms gydyti vartojamų vaistų, kurių sudėtyje yra trimetoprimo, vėžiui gydyti vartojamų vaistų, kurių sudėtyje yra melfalano, padidėjusiam skrandžio rūgštingumui mažinti vartojamų vaistų (H_2 receptorių blokatorių tipo rūgšties sekreciją slopinančių vaistų), takrolimuzo, vaistų nuo skausmo (nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, pavyzdžiui, diklofenako), fibro rūgšties preparatų (vartojamų riebalų kiekiui kraujyje mažinti).
- Nifedipino (vartojamo padidėjusiam kraujospūdžiui ir krūtinės anginai gydyti). Jeigu gydymosi ciklosporinu metu vartosite nifedipino, gali patinti dantenos ir jos gali uždengti dantis.
- Digoksino (vartojamo širdies ligoms gydyti), cholesterolio kiekį kraujyje mažinančių vaistų (vadinamųjų HMG-CoA reduktazės inhibitorių arba statinų), prednizolono, etopozido (vartojamo vėžiui gydyti), repaglinido (vaisto nuo diabeto), imunitetą slopinančių vaistų (everolimuzo, sirolimuzo), ambrisentano ir antraciklinais vadinamų tam tikrų vaistų nuo vėžio (pavyzdžiui, doksorubicino).

Jeigu vartojate bet kurių anksčiau nurodytų vaistų (arba dėl to nesate tikri), pasakykite apie tai gydytojui arba vaistininkui prieš pradėdami vartoti Sandimmun.

Sandimmun vartojimas su maistu ir gėrimais

Sandimmun negalima vartoti kartu su greipfrutais ar greipfrutų sultimis, kadangi pastarieji gali turėti įtakos Sandimmun poveikiui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Prieš pradėdami vartoti šio vaisto, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Gydytojas aptars su Jumis galimą Sandimmun vartojimo nėštumo metu pavojų.

- **Pasakykite gydytojui, jeigu esate nėščia ar planuojate pastoti.** Sandimmun vartojimo nėštumo metu patirties yra nedaug. Paprastai nėštumo metu Sandimmun vartoti negalima. Jeigu šio vaisto vartoti būtina, gydytojas aptars su Jumis vaisto vartojimo nėštumo metu naudą ir galimą riziką.
- **Pasakykite gydytojui, jeigu žindote kūdikį.** Sandimmun vartojimo metu žindyti nerekomenduojama, kadangi vaisto veiklioji medžiaga (ciklosporinas) patenka į motinos pieną ir gali pakenkti kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Sandimmun sudėtyje yra alkoholio. Tai gali turėti įtakos Jūsų gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Sandimmun sudėtyje yra etanolio

Sandimmun sudėtyje yra apie 12,0 tūrio % etanolio (alkoholio), t.y., iki 500 mg pacientų po transplantacijos vartojamoje dozėje (atitinka beveik 15 ml alaus arba 5 ml vyno).

Alkoholis gali būti kenksmingas sergantiesiems alkoholizmu, epilepsija, patyrusiems galvos smegenų sužalojimą, turintiems kepenų veiklos sutrikimų ir nėščiosioms bei žindymėms. Jis taip pat gali būti kenksmingas, jei šio vaisto skiriama vaikams.

Sandimmun sudėtyje yra ricinos aliejaus

Sandimmun sudėtyje yra ricinos aliejaus, kuris gali sukelti skrandžio sutrikimų ir viduriavimą.

3. Kaip vartoti Sandimmun

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją. Nevartokite didesnės nei rekomenduojama dozės.

Gydytojas atidžiai parinks šio vaisto dozę, atsižvelgdamas į Jūsų individualius poreikius. Per didelė vaisto dozė gali pažeisti inkstus. Jums reikės reguliariai atlikti kraujo tyrimus ir apsilankyti gydymo įstaigoje, ypač tais atvejais, jeigu Jums atlikta transplantacija. Tokiu būdu turėsite galimybę pasikalbėti su gydytoju apie Jums skiriamą gydymą ir galimas problemas.

Kokią Sandimmun dozę vartoti

Gydytojas nustatys Jums tinkamiausią Sandimmun dozę. Ji priklausys nuo Jūsų kūno svorio ir priežasčių, dėl kurių vaistas Jums skiriamas. Gydytojas taip pat nurodys, kaip dažnai vartoti vaisto.

- **Suaugusiesiems**

- Po organo, kaulų čiulpų arba kamieninių ląstelių transplantacijos**

- Bendra paros dozė paprastai yra tarp 2 mg kilogramui Jūsų kūno svorio ir 15 mg kilogramui kūno svorio. Šią dozę reikia padalyti ir suvartoti per du kartus.
 - Paprastai prieš transplantaciją ir iš karto po jos vartojamos didesnės vaisto dozės. Persodinto organo ar kaulų čiulpų būklei stabilizavusis, vartojamos mažesnės dozės.
 - Gydytojas parinks Jums tinkamiausią vaisto dozę. Norėdamas tai padaryti, gydytojas gali paskirti atlikti kai kuriuos kraujo tyrimus.

- Sergantiesiems endogeniniu uveitu**

- Bendra paros dozė paprastai yra tarp 5 mg kilogramui Jūsų kūno svorio ir 7 mg kilogramui kūno svorio. Šią dozę reikia padalyti ir suvartoti per du kartus.

- Sergantiesiems nefroziniu sindromu**

- Bendra paros dozė suaugusiesiems paprastai yra 5 mg kilogramui kūno svorio. Šią dozę reikia padalyti ir suvartoti per du kartus. Pacientams, kuriems sutrikusi inkstų veikla, pirmoji vartojama paros dozė neturi viršyti 2,5 mg kilogramui kūno svorio.

- Sergantiesiems sunkiu reumatoidiniu artritu**

- Bendra paros dozė paprastai yra tarp 3 mg kilogramui Jūsų kūno svorio ir 5 mg kilogramui kūno svorio. Šią dozę reikia padalyti ir suvartoti per du kartus.

- Sergantiesiems žvyneline ir atopiniu dermatitu**

- Bendra paros dozė paprastai yra tarp 2,5 mg kilogramui Jūsų kūno svorio ir 5 mg kilogramui kūno svorio. Šią dozę reikia padalyti ir suvartoti per du kartus.

- **Vaikams**

- Sergantiesiems nefroziniu sindromu**

- Bendra paros dozė vaikams paprastai yra 6 mg kilogramui kūno svorio. Šią dozę reikia padalyti ir suvartoti per du kartus. Pacientams, kuriems sutrikusi inkstų veikla, pirmoji vartojama paros dozė neturi viršyti 2,5 mg kilogramui kūno svorio.

Atidžiai laikykitės gydytojo nurodymų ir niekada patys nekeiskite vartojamos vaisto dozės, net jeigu jaučiatės gerai.

Jeigu gydytojas vietoje vienos geriamojo (per burną vartojamo) ciklosporino farmacinės formos paskiria vartoti kitą formą

Pakeitus vieno geriamojo ciklosporino preparato vartojimą kita farmacine forma:

- gydytojas kurį laiką atidžiai stebės Jūsų būklę;
- Jums gali pasireikšti tam tikrų šalutinių reiškinių. Tokiu atveju apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Jums gali reikėti keisti vaisto dozę. Niekada patys nekeiskite vartojamos vaisto dozės, nebent taip padaryti nurodė gydytojas.

Kada vartoti Sandimmun

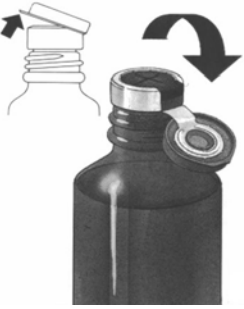
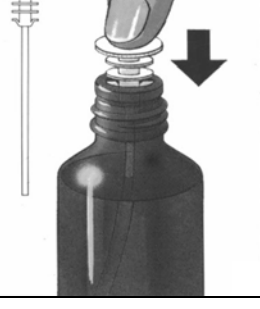
Sandimmun vartokite **kasdien tuo pačiu metu**. Tai labai svarbu, jeigu Jums atlikta transplantacija.

Kaip vartoti Sandimmun

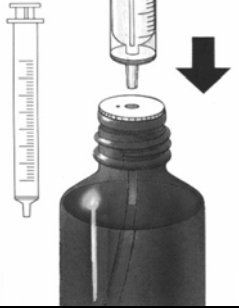
Paros dozę visada reikia padalyti ir suvartoti per du kartus.

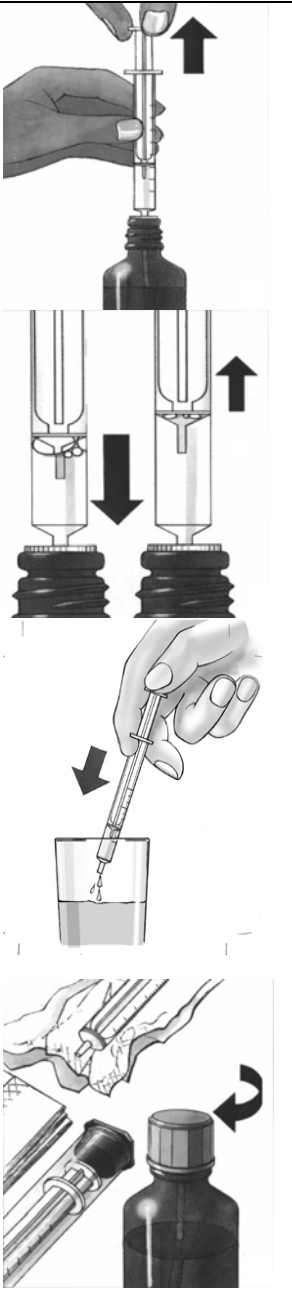
- Pradėdami vartoti vaisto, vadovaukitės toliau nurodytais 1-9 veiksmams.
- Pakartotinai vartodami vaisto, vadovaukitės 5-9 veiksmams.

Pradedant naudoti naują Sandimmun geriamojo tirpalo buteliuką

1.	Pakelkite metalinio sandarinimo žiedo viduryje esantį dangtelį.	
2.	Visiškai nuplėškite sandarinimo žiedą.	
3.	Išimkite juodą kamštį ir jį išmeskite.	
4.	Stipriai įstumkite vamzdelį su baltu kamščiu į buteliuko kaklelį.	

Dozės matavimas

5.	Pasirinkite švirkštą priklausomai nuo reikiamo vaisto tūrio: - jei reikalingas 1 ml ar mažesnis vaisto tūris, naudokite 1 ml tūrio švirkštą; - jei reikalingas didesnis kaip 1 ml vaisto tūris, naudokite 4 ml tūrio švirkštą. Švirkšto antgalį įstumkite į baltą kamštį.	
----	--	---

6.	Traukite aukštyn švirkšto stūmoklį, kol įtrauksite reikiamą vaisto kiekį. - Stūmoklio žiedo apatinė dalis turi būti ties ta švirkšto padalos žyma, kuri atitinka paskirtą vaisto tūrį.	
7.	Keletą kartų nuspauskite ir vėl atitraukite švirkšto stūmoklį. - Tokiu būdu pašalinsite visus didelius oro burbulus. Jeigu švirkšte liko keletas nedidelių oro burbulų, tai neturės jokios įtakos vaisto dozės tikslumui. Įsitikinkite, kad švirkšte yra reikiamas vaisto kiekis. Po to ištraukite švirkštą iš buteliuko.	
8.	Išstumkite vaisto tirpalą iš švirkšto į nedidelę stiklinę su gėrimu (geriau su apelsinų ar obuolių sultimis). - Saugokite, kad švirkštas nesileistų prie stiklinėje esančio skysčio. - Pamaišykite ir nedelsdami išgerkite visą stiklinėje esantį tirpalą.	
9.	Pavartojus vaisto, nuvalykite tik išorinį švirkšto paviršių sausa servetėle. - Po to uždenkite švirkštą dangteliu. - Baltą kamštį ir vamzdelį palikite buteliuke. - Uždarykite buteliuką tiekiamu dangteliu.	

Kiek laiko vartoti Sandimmun

Jūsų gydytojas pasakys, kiek laiko reikia vartoti Sandimmun. Tai priklausys nuo to, ar Jūs vartojate vaisto po transplantacijos, ar sunkiam odos pažeidimui, reumatoidiniam artritui, uveitui arba nefroziniui sindromui gydyti. Sunkus bėrimas paprastai gydomas 8 savaites.

Sandimmun visada vartokite tiek laiko, kiek nurodė gydytojas.

Jeigu turite klausimų apie tai, kiek laiko reikia vartoti Sandimmun, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Ką daryti pavartojus per didelę Sandimmun dozę?

Jeigu atsitiktinai pavartojote per didelę vaisto dozę, nedelsdami pasakykite gydytojui arba vykite į artimiausios ligoninės skubiosios pagalbos skyrių. Jums gali reikėti medicininės pagalbos.

Pamiršus pavartoti Sandimmun

- Pamiršus pavartoti vaisto dozę, ją išgerkite iš karto prisiminus. Tačiau jeigu jau beveik laikas vartoti kitą dozę, pamirštąją dozę praleiskite. Toliau vartokite vaisto įprastai.

- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Sandimmun

Nenutraukite Sandimmun vartojimo, nebent taip padaryti nurodė gydytojas.

Tęskite Sandimmun vartojimą, net jeigu jaučiatės gerai. Nutraukus gydymąsi Sandimmun gali padidėti persodinto organo atmetimo pavojus.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėsite bet kurį iš toliau išvardytų sunkių šalutinių reiškinių:

- Ciklosporinas, kaip ir kiti imuninę sistemą slopinantys vaistai, gali turėti įtakos Jūsų organizmo gebėjimui kovoti su infekcijomis, taip pat gali sukelti navikus ar vėžinius pokyčius (ypatingai odos). Infekcijos pasireiškimo požymiais gali būti karščiavimas ir gerklės skausmas.
- Pakitęs regėjimas, sutrikusi koordinacija, nevikri eisena, sutrikusi atmintis, sutrikęs gebėjimas kalbėti ar suprasti kitų kalbą ir raumenų silpnumas. Tai gali būti galvos smegenų infekcijos, vadinamosios progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos, požymiai.
- Galvos smegenų sutrikimas, kuris pasireiškia tokiais požymiais kaip traukuliai, sumišimas, sutrikusi orientacija, sumažėjęs budrumas, pakitusi asmenybė, sujaudinimas, nemiga, pakitęs regėjimas, aklumas, koma, viso kūno ar jo dalies paralyžius, kaklo sustingimas, sutrikusi koordinacija kartu su pakitusiais kalba ar akių judesiais arba be pastarųjų požymių.
- Užpakalinės akies dalies patinimas. Tai gali būti susiję su neryškiu matymu. Jūsų regėjimas taip pat gali būti sutrikęs dėl kaukolės ertmėje padidėjusio slėgio (gerybinė intrakraninė hipertenzija).
- Kepenų veiklos sutrikimas ir kepenų pažeidimas su šiais požymiais (odos ir akių pageltimu, pykinimu, apetito praradimu ir tamsios spalvos šlapimu) arba be jų.
- Inkstų veiklos sutrikimas, dėl kurio gali labai sumažėti išskiriamo šlapimo kiekis.
- Sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių arba trombocitų skaičius. Šių sutrikimų požymiais yra odos blyškumas, nuovargis, dusulys, tamsios spalvos šlapimas (raudonųjų kraujo ląstelių irimo požymis), mėlynų susidarymas ar kraujavimas be paaiškinamos priežasties, sumišimas, sutrikusi orientacija, sumažėjęs budrumas ir inkstų veiklos sutrikimas.

Toliau nurodyti kiti galimi šalutiniai poveikiai.

Labai dažni šalutiniai poveikiai: *jų gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų.*

- Inkstų veiklos sutrikimas.
- Padidėjęs kraujospūdis.
- Galvos skausmas.
- Kūno drebėjimas, kurio negalite kontroliuoti.
- Pernelyg didelis kūno ir veido plaukuotumas.
- Padidėjęs lipidų kiekis kraujyje.

Jeigu bet kuris šių reiškinių tampa sunkiu, **kreipkitės į gydytoją.**

Dažni šalutiniai poveikiai: *jų gali pasireikšti nuo 1 iki 10 iš 100 pacientų.*

- Priepuoliai (traukuliai).
- Kepenų veiklos sutrikimas.
- Padidėjęs cukraus kiekis kraujyje.
- Nuovargis.

- Apetito praradimas.
- Pykinimo pojūtis, vėmimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas.
- Padidėjęs plaukuotumas.
- Aknė, veido raudonis.
- Karščiavimas.
- Sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius.
- Tirpimo ar dilgčiojimo pojūtis.
- Raumenų skausmas, raumenų spazmas.
- Skrandžio opa.
- Dantenų padidėjimas taip, kad jos uždengia dantis.
- Padidėjęs šlapimo rūgšties arba kalio kiekis kraujyje, sumažėjęs magnio kiekis kraujyje.

Jeigu bet kuris šių reiškinių tampa sunkiu, **kreipkitės į gydytoją.**

Nedažni šalutiniai poveikiai: *jų gali pasireikšti nuo 1 iki 10 iš 1 000 pacientų.*

- Galvos smegenų veiklos sutrikimo simptomai, įskaitant staigius priepuolius, sąmonės sumišimą, nemigą, sutrikusią orientaciją, regos sutrikimą, sąmonės sutrikimą, silpnumo pojūtį galūnėse, sutrikusius judesius.
- Bėrimas.
- Viso kūno patinimas.
- Padidėjęs kūno svoris.
- Sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius, sumažėjęs trombocitų skaičius kraujyje ir dėl galinti padidėti kraujavimo rizika.

Jeigu bet kuris šių reiškinių tampa sunkiu, **kreipkitės į gydytoją.**

Reti šalutiniai poveikiai: *jų gali pasireikšti nuo 1 iki 10 iš 10 000 pacientų.*

- Nervų pažeidimas, pasireiškiantis rankų ir kojų pirštų tirpimo ar dilgčiojimo pojūčiu.
- Kasos uždegimas, pasireiškiantis stipriu viršutinės pilvo dalies skausmu.
- Raumenų silpnumas, raumenų jėgos sumažėjimas, kojų ar rankų arba bet kurios organizmo srities raumenų skausmas.
- Raudonųjų kraujo ląstelių irimas, sukeliantis inkstų veiklos sutrikimą ir pasireiškiantis tokiais simptomais, kaip veido, pilvo, plaštakų ir (arba) pėdų patinimas, sumažėjęs šlapimo kiekis, apsunkintas kvėpavimas, krūtinės skausmas, priepuoliai, sąmonės sutrikimas.
- Pakitęs mėnesinių ciklas, krūtų padidėjimas vyrams.

Jeigu bet kuris šių reiškinių tampa sunkiu, **kreipkitės į gydytoją.**

Labai reti šalutiniai poveikiai: *jų gali pasireikšti nuo 1 iki 10 iš 100 000 pacientų.*

- Užpakalinės akies srities patinimas, kuris gali būti susijęs su padidėjusiu spaudimu galvoje ir sutrikusiu regėjimu.

Jeigu šis reiškinys tampa sunkiu, **kreipkitės į gydytoją.**

Kiti šalutiniai poveikiai, kurių pasireiškimo dažnis nežinomas: dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis.

- Sunkus kepenų veiklos sutrikimas kartu su akių ar odos pageltimu, pykinimu, apetito netekimu, tamsios spalvos šlapimu, veido, pėdų, plaštakų ir (ar) viso kūno patinimu arba be šių reiškinių pasireiškimo.
- Kraujavimas po oda arba purpurinių odos dėmių susidarymas, staigus kraujavimas be aiškos priežasties.
- Migrena arba stiprus galvos skausmas, dažnai lydimas pykinimo ir vėmimo bei padidėjusio jautrumo šviesai.

Jeigu bet kuris šių reiškinių tampa sunkiu, **kreipkitės į gydytoją.**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant bet kokią galimą šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams

Nesitikima, kad vaikams ir paaugliams pasireikštų papildomų šalutinių reiškinių, lyginant su suaugusiaisiais.

5. Kaip laikyti Sandimmun

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant pakuotės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.
- Laikykite kambario (15-30 °C) temperatūroje.
- Nelaikykite šaldytuve.
- Jeigu netyčia vaistas buvo įdėtas į šaldytuvą, prieš jį vartodami leiskite sušilti iki kambario temperatūros. Tirpale matomos dalelės ar smulkios nuosėdos neįtakoja vaisto poveikio ir saugumo; vaisto dozę vis tiek galima teisingai išmatuoti naudojant švirkštą.
- Atidarius buteliuką, jo viduje esantis tirpalas išlieka stabilus 2 mėnesius. Po 2 mėnesių reikia pradėti naudoti naują buteliuką.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Sandimmun sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ciklosporinas. 1 ml geriamojo tirpalo yra 100 mg ciklosporino.
- Pagalbinės medžiagos yra: bevandenis etanolis, interesterizuotas kukurūzų aliejus, rafinuotas kukurūzų aliejus.

Sandimmun išvaizda ir kiekis pakuotėje

Sandimmun tiekiamas kaip geriamasis tirpalas. Tai skaidrus arba su nedideliu kiekiu smulkių nuosėdų, gelsvos ar rusvos spalvos skystis.

Vaistas tiekiamas 50 ml tūrio stiklo buteliuke su dviem švirkštais, skirtais matuoti dozę.

- 1 ml tūrio švirkštas naudojamas 1 ml ar mažesnėms dozėms matuoti. Švirkštas sužymėtas 0,05 ml padalomis. Kiekviena padala atitinka 5 mg ciklosporino dozę.
- 4 ml tūrio švirkštas naudojamas nuo 1 ml iki 4 ml dozėms matuoti. Švirkštas sužymėtas 0,1 ml padalomis. Kiekviena padala atitinka 10 mg ciklosporino dozę.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

[Irašyti nacionalinius duomenis]

{Pavadinimas ir adresas}

{Tel.:}

{Faksas:}

{El. paštas}

Šio vaistinio preparato rinkodaros teisė EEE valstybėse narėse suteikta tokiais pavadinimais:

{Valstybės narės pavadinimas} – {Vaistinio preparato pavadinimas}

{Valstybės narės pavadinimas} – {Vaistinio preparato pavadinimas}

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

[Irašyti nacionalinius duomenis]

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Sandimmun 50 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

Ciklosporinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, arba vaistininką.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Sandimmun ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Sandimmun
3. Kaip skiriamas Sandimmun
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Sandimmun
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Sandimmun ir kam jis vartojamas

Kas yra Sandimmun

Jūsų vartojamo vaisto pavadinimas yra Sandimmun. Jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos ciklosporino. Iš koncentrato yra paruošiamas tirpalas infuzijai į veną. Sandimmun priklauso vaistų, vadinamųjų imunosupresantų, grupei. Šie vaistai vartojami organizmo imuninei reakcijai slopinti.

Kam Sandimmun vartojamas ir kaip Sandimmun veikia

Sandimmun vartojamas Jūsų organizmo imuninei sistemai kontroliuoti po organo transplantacijos, įskaitant kaulų čiulpų ir kamieninių ląstelių transplantaciją. Sandimmun blokuoja specialių ląstelių, kurios paprastai atakuotų persodintus audinius, vystimąsi ir tokiu būdu apsaugo nuo persodinto organo atmetimo.

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Sandimmun

Sandimmun Jums skirs tik patirties transplantacijos srityje turintis gydytojas.

Atidžiai laikykitės visų gydytojo nurodymų. Jie gali skirtis nuo bendrosios šiame pakuotės lapelyje pateiktos informacijos.

Sandimmun Jums skirti negalima:

- jeigu Jums yra alergija ciklosporinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje; taip pat žr. toliau skyrių „Sandimmun sudėtyje yra ricinos aliejaus ir etanolio“).
- su produktais, kurių sudėtyje yra *Hypericum perforatum* (paprastosios jonažolės);
- su produktais, kurių sudėtyje yra dabigatrano eteksilato (vartojamo siekiant išvengti kraujo krešulių po operacijos) ar bosentano ir aliskireno (vartojamų kraujospūdžiui mažinti).

Jeigu Jums yra ši anksčiau nurodyta būklė, nevartokite Sandimmun ir **pasakykite apie tai gydytojui**. Jeigu dėl to nesate tikri, prieš pradėdami vartoti Sandimmun pasitarkite su gydytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Nedelsdami pasakykite gydytojui prieš pradėdami vartoti Sandimmun ir gydymosi šiuo vaistu metu:

- jeigu Jums pasireiškia kokių nors infekcijos požymių, pavyzdžiui, karščiavimas ar gerklės skausmas; Sandimmun slopina imuninę sistemą ir taip pat gali bloginti Jūsų organizmo gebėjimą kovoti su infekcijomis;
- jeigu sutrikusi Jūsų kepenų veikla;
- jeigu sutrikusi Jūsų inkstų veikla; gydytojas reguliariai paskirs atlikti kraujo tyrimus ir prireikus gali koreguoti Jūsų vartojamą vaisto dozę;
- jeigu Jums padidėja kraujospūdis; gydytojas reguliariai išmatuos kraujospūdį ir prireikus gali paskirti kraujospūdį mažinančių vaistų;
- jeigu sumažėjęs magnio kiekis Jūsų kraujyje; gydytojas gali paskirti vartoti magnio papildų, ypač iš karto po transplantacijos operacijos;
- jeigu padidėjęs kalio kiekis Jūsų kraujyje;
- jeigu sergate podagra;
- jeigu planuojate skiepytis.

Jeigu prieš pradėdami vartoti vaisto arba gydymosi Sandimmun metu Jums yra bet kuri iš anksčiau nurodytų būklių, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Buvimas saulėje ir apsauga nuo saulės spindulių

Sandimmun slopina Jūsų imuninę sistemą. Dėl to didėja piktybinių navikų (ypatingai odos ir limfinės sistemos) išsivystymo rizika. Turite saugotis nuo saulės ir ultravioletinių spindulių:

- dėvėkite tinkamus nuo saulės šviesos apsaugančius drabužius;
- dažnai tepkitės didelio apsauginio faktoriaus kremais nuo saulės.

Pasitarkite su gydytoju prieš pradėdami vartoti Sandimmun:

- jeigu turite ar anksčiau turėjote su alkoholio vartojimu susijusių problemų;
- jeigu sergate epilepsija;
- jeigu Jums yra kokių nors kepenų veiklos sutrikimų;
- jeigu esate nėščia;
- jeigu žindote kūdikį;
- jeigu šis vaistas paskirtas vartoti vaikui.

Jeigu Jums yra bet kuri anksčiau nurodyta būklė (arba dėl to nesate tikri), pasakykite apie tai gydytojui prieš pradėdami vartoti Sandimmun. Šios atsargumo priemonės reikalingos todėl, kad vaisto sudėtyje yra alkoholio (žr. toliau skyrių „Sandimmun sudėtyje yra ricinos aliejaus ir etanolio“).

Jūsų būklės stebėjimas gydymosi Sandimmun metu

Jūsų gydytojas atliks toliau nurodytus tyrimus:

- **nustatys ciklosporino kiekį Jūsų kraujyje**, ypač tais atvejais, jeigu Jums atlikta transplantacija;
- **išmatuos kraujospūdį** prieš pradėdami vartoti vaisto ir vėliau reguliariai gydymosi metu;
- patikrins Jūsų **kepenų ir inkstų veiklą**;
- nustatys **lipidų (riebalų) kiekį kraujyje**.

Jeigu turite kokių nors klausimų apie tai, kaip Sandimmun veikia arba kodėl šis vaistas Jums buvo paskirtas, klauskite gydytojo.

Vaikams ir paaugliams

Sandimmun vartojimo vaikams patirties yra nedaug.

Senyviems pacientams (65 metų ir vyresniams)

Sandimmun vartojimo senyviems asmenims patirties yra nedaug. Gydytojas turėtų tirti Jūsų inkstų veiklą.

Kiti vaistai ir Sandimmun

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypatingai svarbu pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jeigu prieš pradėdami vartoti Sandimmun arba gydymosi metu vartojate bet kurių toliau išvardytų vaistų:

- Kalio kiekį kraujyje galinčių keisti vaistų, pavyzdžiui, vaistų, kurių sudėtyje yra kalio, kalio papildų, kalį organizme sulaikančių šlapimą varančių vaistų (diuretikų) ir kai kurių kraujospūdį mažinančių vaistų.
- Metotreksato (vartojamo navikams, sunkiai žvynelinei ir sunkiam reumatoidiniam artritui gydyti).
- Ciklosporino (veikliosios Sandimmun medžiagos) kiekį kraujyje galinčių didinti arba mažinti vaistų. Gydytojas gali patikrinti ciklosporino kiekį Jūsų kraujyje pradėdamas skirti šių vaistų ar nutraukdamas jų vartojimą.
 - Ciklosporino kiekį kraujyje galintys didinti vaistai yra tokie: antibiotikai (pavyzdžiui, eritromicinas ar azitromicinas), priešgrybeliniai vaistai (vorikonazolas, itraconazolas), širdies ligoms ar padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti vartojami vaistai (diltiazemas, nikardipinas, verapamilis, amjodaronas), metoklopramidas (vartojamas pykinimui slopinti), geriamieji kontraceptikai, danazolis (vartojamas menstruacijų sutrikimams gydyti), podagrai gydyti vartojami vaistai (alopurinolis), tulžies rūgšties junginiai (vartojami tulžies pūslės akmenligei gydyti), ŽIV infekcijai gydyti vartojami proteazės inhibitoriai, imatinibas (vartojamas leukemijai ar navikams gydyti), kolchicinas, telapreviras (vartojamas C hepatitui gydyti).
 - Ciklosporino kiekį kraujyje galintys mažinti vaistai yra tokie: barbitūratai (vartojami užmigimui palengvinti), kai kurie vaistai nuo traukulių (pavyzdžiui, karbamazepinas ar fenitoinas), oktreotidas (vartojamas akromegalijai arba žarnyno neuroendokrininiams augliams gydyti), tuberkuliozei gydyti vartojami priešbakteriniai vaistai, orlistatas (vartojamas kūno svoriui mažinti), žoliniai preparatai, kurių sudėtyje yra jonažolės, tiklopidinas (vartojamas po insulto), tam tikri kraujospūdį mažinantys vaistai (bosentanas) ir terbinafinas (kojų tarpupirščių ir nagų grybelinei infekcijai gydyti vartojamas vaistas).
- Inkstų veiklą galinčių trikdyti vaistų, pavyzdžiui, priešbakterinių vaistų (gentamicino, tobramicino, ciprofloksacino), priešgrybelinių vaistų, kurių sudėtyje yra amfotericino B, šlapimo takų infekcijoms gydyti vartojamų vaistų, kurių sudėtyje yra trimetoprimo, vėžiui gydyti vartojamų vaistų, kurių sudėtyje yra melfalano, padidėjusiam skrandžio rūgštingumui mažinti vartojamų vaistų (H_2 receptorių blokatorių tipo rūgšties sekreciją slopinančių vaistų), takrolimuzo, vaistų nuo skausmo (nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, pavyzdžiui, diklofenako), fibro rūgšties preparatų (vartojamų riebalų kiekiui kraujyje mažinti).
- Nifedipino (vartojamo padidėjusiam kraujospūdžiui ir krūtinės anginai gydyti). Jeigu gydymosi ciklosporinu metu vartosite nifedipino, gali patinti dantenos ir jos gali uždegti dantis.
- Digoksino (vartojamo širdies ligoms gydyti), cholesterolio kiekį kraujyje mažinančių vaistų (vadinamųjų HMG-CoA reduktazės inhibitorių arba statinų), prednizolono, etopozido (vartojamo vėžiui gydyti), repaglinido (vaisto nuo diabeto), imunitetą slopinančių vaistų (everolimuzo, sirolimuzo), ambrisentano ir antraciklinais vadinamų tam tikrų vaistų nuo vėžio (pavyzdžiui, doksorubicino).

Jeigu vartojate bet kurių anksčiau nurodytų vaistų (arba dėl to nesate tikri), pasakykite apie tai gydytojui arba vaistininkui prieš pradėdami vartoti Sandimmun.

Sandimmun vartojimas su maistu ir gėrimais

Sandimmun negalima vartoti kartu su greipfrutais ar greipfrutų sultimis, kadangi pastarieji gali turėti įtakos Sandimmun poveikiui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Prieš pradėdama vartoti šio vaisto, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Gydytojas aptars su Jumis galimą Sandimmun vartojimo nėštumo metu pavojų.

- **Pasakykite gydytojui, jeigu esate nėščia ar planuojate pastoti.** Sandimmun vartojimo nėštumo metu patirties yra nedaug. Paprastai nėštumo metu Sandimmun vartoti negalima. Jeigu šio vaisto vartoti būtina, gydytojas aptars su Jumis vaisto vartojimo nėštumo metu naudą ir galimą riziką.

- **Pasakykite gydytojui, jeigu žindote kūdikį.** Sandimmun vartojimo metu žindyti nerekomenduojama, kadangi vaisto veiklioji medžiaga (ciklosporinas) patenka į motinos pieną ir gali pakenkti kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Sandimmun sudėtyje yra alkoholio. Tai gali turėti įtakos Jūsų gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Sandimmun sudėtyje yra ricinos aliejaus ir etanolio

Sandimmun koncentrato infuziniam tirpalui sudėtyje yra ricinos aliejaus, kuris gali sukelti sunkių alerginių reakcijų.

Sandimmun koncentrato infuziniam tirpalui sudėtyje yra apie 34,4 tūrio % etanolio (alkoholio), t.y., 100 mg Sandimmun dozėje yra 556 mg etanolio. Tai atitinka beveik 15 ml alaus arba 5 ml vyno.

Alkoholis gali būti kenksmingas sergantiesiems alkoholizmu, epilepsija, patyrusiems galvos smegenų sužalojimą, turintiems kepenų veiklos sutrikimų ir nėščiosioms bei žindydėms. Jis taip pat gali būti kenksmingas, jei šio vaisto skiriama vaikams.

3. Kaip skiriamas Sandimmun

Atidžiai laikykitės visų gydytojo nurodymų. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Kokia Sandimmun dozė Jums bus skiriama

Gydytojas nustatys Jums tinkamiausią Sandimmun dozę. Ji priklausys nuo Jūsų kūno svorio ir priežasčių, dėl kurių vaistas Jums skiriamas.

- Bendra paros dozė paprastai yra tarp 3 mg kilogramui Jūsų kūno svorio ir 5 mg kilogramui kūno svorio. Ši dozė padalijama ir skiriama per du kartus.
- Paprastai prieš transplantaciją ir iš karto po jos vartojamos didesnės vaisto dozės. Persodinto organo ar kaulų čiulpų būklei stabilizavusis, vartojamos mažesnės dozės.
- Gydytojas parinks Jums tinkamiausią vaisto dozę. Norėdamas tai padaryti, gydytojas gali paskirti atlikti kai kuriuos kraujo tyrimus.

Kaip Sandimmun bus skiriamas

Prieš skyrimą vaistas bus praskiedžiamas fiziologiniu tirpalu arba 5 % gliukozės tirpalu ir po to lėtai skiriamas infuzijos į veną (lašinės) būdu.

Kiek laiko Sandimmun bus skiriamas

Kaip galima greičiau gydymas Jums bus pakeistas į ciklosporino kapsules arba geriamąjį tirpalą (abi šios farmacinės formos vartojamos per burną).

Ką daryti, jeigu Jums buvo paskirta per didelė Sandimmun dozė

Per didelė vaisto dozė gali pakenkti inkstams. Tokiu atveju Jums reguliariai reikės atlikti kraujo tyrimus ir atvykti į ligoninę. Tuomet Jūs taip pat galėsite pasikalbėti su gydytoju apie Jums skiriamą gydymą ir aptarti bet kurias Jums iškilusias problemas.

Jeigu manote, kad Jums buvo paskirta per didelė Sandimmun dozė, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Jeigu turite klausimų apie tai, kiek laiko reikia vartoti Sandimmun, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Kai kurie šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pastebėsite bet kurį iš toliau išvardytų sunkių šalutinių reiškinių:

- Ciklosporinas, kaip ir kiti imuninę sistemą slopinantys vaistai, gali turėti įtakos Jūsų organizmo gebėjimui kovoti su infekcijomis, taip pat gali sukelti navikus ar vėžinius pokyčius (ypatingai odos). Infekcijos pasireiškimo požymiais gali būti karščiavimas ir gerklės skausmas.
- Pakitęs regėjimas, sutrikusi koordinacija, nevikri eisena, sutrikusi atmintis, sutrikęs gebėjimas kalbėti ar suprasti kitų kalbą ir raumenų silpnumas. Tai gali būti galvos smegenų infekcijos, vadinamosios progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos, požymiai.
- Galvos smegenų sutrikimas, kuris pasireiškia tokiais požymiais kaip traukuliai, sumišimas, sutrikusi orientacija, sumažėjęs budrumas, pakitusi asmenybė, sujaudinimas, nemiga, pakitęs regėjimas, aklumas, koma, viso kūno ar jo dalies paralyžius, kaklo sustingimas, sutrikusi koordinacija kartu su pakitusiais kalba ar akių judesiais arba be pastarųjų požymių.
- Užpakalinės akies dalies patinimas. Tai gali būti susiję su neryškiu matymu. Jūsų regėjimas taip pat gali būti sutrikęs dėl kaukolės ertmėje padidėjusio slėgio (gerybinė intrakraninė hipertenzija).
- Kepenų veiklos sutrikimas ir kepenų pažeidimas su šiais požymiais (odos ir akių pageltimu, pykinimu, apetito praradimu ir tamsios spalvos šlapimu) arba be jų.
- Inkstų veiklos sutrikimas, dėl kurio gali labai sumažėti išskiriamo šlapimo kiekis.
- Sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių arba trombocitų skaičius. Šių sutrikimų požymiais yra odos blyškumas, nuovargis, dusulys, tamsios spalvos šlapimas (raudonųjų kraujo ląstelių irimo požymis), mėlynių susidarymas ar kraujavimas be paaiškinamos priežasties, sumišimas, sutrikusi orientacija, sumažėjęs budrumas ir inkstų veiklos sutrikimas.

Toliau nurodyti kiti galimi šalutiniai poveikiai.

Labai dažni šalutiniai poveikiai: *jų gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 pacientų.*

- Inkstų veiklos sutrikimas.
- Padidėjęs kraujospūdis.
- Galvos skausmas.
- Kūno drebėjimas, kurio negalite kontroliuoti.
- Pernelyg didelis kūno ir veido plaukuotumas.
- Padidėjęs lipidų kiekis kraujyje.

Jeigu bet kuris šių reiškinių tampa sunkiu, **kreipkitės į gydytoją.**

Dažni šalutiniai poveikiai: *jų gali pasireikšti nuo 1 iki 10 iš 100 pacientų.*

- Priepuoliai (traukuliai).
- Kepenų veiklos sutrikimas.
- Padidėjęs cukraus kiekis kraujyje.
- Nuovargis.
- Apetito praradimas.
- Pykinimo pojūtis, vėmimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas.
- Padidėjęs plaukuotumas.
- Aknė, veido raudonis.
- Karščiavimas.
- Sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius.
- Tirpimo ar dilgčiojimo pojūtis.
- Raumenų skausmas, raumenų spazmas.
- Skrandžio opa.
- Dantenų padidėjimas taip, kad jos uždengia dantis.
- Padidėjęs šlapimo rūgšties arba kalio kiekis kraujyje, sumažėjęs magnio kiekis kraujyje.

Jeigu bet kuris šių reiškinių tampa sunkiu, **kreipkitės į gydytoją.**

Nedažni šalutiniai poveikiai: *jų gali pasireikšti nuo 1 iki 10 iš 1 000 pacientų.*

- Galvos smegenų veiklos sutrikimo simptomai, įskaitant staigius priepuolius, sąmonės sumišimą, nemigą, sutrikusią orientaciją, regos sutrikimą, sąmonės sutrikimą, silpnumo pojūtį galūnėse, sutrikusius judesius.
- Bėrimas.
- Viso kūno patinimas.
- Padidėjęs kūno svoris.
- Sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius, sumažėjęs trombocitų skaičius kraujyje ir dėl galinti padidėti kraujavimo rizika.

Jeigu bet kuris šių reiškinių tampa sunkiu, **kreipkitės į gydytoją.**

Reti šalutiniai poveikiai: *jų gali pasireikšti nuo 1 iki 10 iš 10 000 pacientų.*

- Nervų pažeidimas, pasireiškiantis rankų ir kojų pirštų tirpimo ar dilgčiojimo pojūčiu.
- Kasos uždegimas, pasireiškiantis stipriu viršutinės pilvo dalies skausmu.
- Raumenų silpnumas, raumenų jėgos sumažėjimas, kojų ar rankų arba bet kurios organizmo srities raumenų skausmas.
- Raudonųjų kraujo ląstelių irimas, sukeliantis inkstų veiklos sutrikimą ir pasireiškiantis tokiais simptomais, kaip veido, pilvo, plaštakų ir (arba) pėdų patinimas, sumažėjęs šlapimo kiekis, apsunkintas kvėpavimas, krūtinės skausmas, priepuoliai, sąmonės sutrikimas.
- Pakitęs mėnesinių ciklas, krūtų padidėjimas vyrams.

Jeigu bet kuris šių reiškinių tampa sunkiu, **kreipkitės į gydytoją.**

Labai reti šalutiniai poveikiai: *jų gali pasireikšti nuo 1 iki 10 iš 100 000 pacientų.*

- Užpakalinės akies srities patinimas, kuris gali būti susijęs su padidėjusiu spaudimu galvoje ir sutrikusiu regėjimu.

Jeigu šis reiškinys tampa sunkiu, **kreipkitės į gydytoją.**

Kiti šalutiniai poveikiai, kurių pasireiškimo dažnis nežinomas: dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis.

- Sunkus kepenų veiklos sutrikimas kartu su akių ar odos pageltimu, pykinimu, apetito netekimu, tamsios spalvos šlapimu, veido, pėdų, plaštakų ir (ar) viso kūno patinimu arba be šių reiškinių pasireiškimo.
- Kraujavimas po oda arba purpurinių odos dėmių susidarymas, staigus kraujavimas be aiškos priežasties.
- Migrena arba stiprus galvos skausmas, dažnai lydimas pykinimo ir vėmimo bei padidėjusio jautrumo šviesai.

Jeigu bet kuris šių reiškinių tampa sunkiu, **kreipkitės į gydytoją.**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant bet kokią galimą šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams

Nesitikima, kad vaikams ir paaugliams pasireikštų papildomų šalutinių reiškinių, lyginant su suaugusiaisiais.

5. Kaip laikyti Sandimmun

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant pakuotės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.
- Vaistą negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Sandimmun sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ciklosporinas. Viename koncentrato infuziniam tirpalui mililitre yra 50 mg ciklosporino.
- Pagalbinės medžiagos yra: bevandenis etanolis, makrogolglicerolio ricinoleatas / polietoksilintas ricinos aliejus.

Sandimmun išvaizda ir kiekis pakuotėje

Sandimmun koncentratas infuziniam tirpalui tiekiamas ampulėse, kuriose yra 1 ml arba 5 ml koncentrato. Koncentratas infuziniam tirpalui yra skaidrus, rusvai geltonos spalvos, aliejinis skystis. Gydytojas ar slaugytoja naudos šį koncentratą ir paruoš tirpalą, kuris Jums bus lėtai skiriamas infuzijos į veną (lašinės) būdu.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

[Irašyti nacionalinius duomenis]

{Pavadinimas ir adresas}

{Tel.:}

{Faksas:}

{El. paštas}

Šio vaistinio preparato rinkodaros teisė EEE valstybėse narėse suteikta tokiais pavadinimais:

{Valstybės narės pavadinimas} – {Vaistinio preparato pavadinimas}

{Valstybės narės pavadinimas} – {Vaistinio preparato pavadinimas}

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

[Irašyti nacionalinius duomenis]