

III PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS,
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Piezīme:

Šis zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija ir spēkā esošā versija Komisijas lēmuma pieņemšanas brīdī.

Pēc Komisijas lēmuma pieņemšanas Zāļu valsts aģentūra attiecīgi papildinās produkta informāciju.

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sandimmun sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 25 mg mīkstās kapsulas
Sandimmun sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 50 mg mīkstās kapsulas
Sandimmun sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 100 mg mīkstās kapsulas
[Skatīt I pielikumu - aizpilda nacionāli]

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra kapsula satur 25 mg ciklosporīna.
Palīgvielas ar zināmu iedarbību:
Etilspirts: 25 mg/kapsula. Sandimmun mīkstās kapsulas satur 12,8 tilp.% etilspirta (10,2%).
Katra kapsula satur 50 mg ciklosporīna.
Palīgvielas ar zināmu iedarbību:
Etilspirts: 50 mg/ kapsula. Sandimmun mīkstās kapsulas satur 12,8 tilp.% etilspirta (10,2%).
Katra kapsula satur 100 mg ciklosporīna.
Palīgvielas ar zināmu iedarbību:
Etilspirts: 100 mg/ kapsula. Sandimmun mīkstās kapsulas satur 12,8 tilp.% etilspirta (10,2%).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Mīkstā kapsula

Rozā, ovālas mīkstās želatīna kapsulas
Kukurūzas dzeltenas, iegarenas formas mīkstās želatīna kapsulas
Pelēcīgi rozā, iegarenas formas mīkstās želatīna kapsulas

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Saistībā ar transplantāciju

Orgānu transplantācijas (Solid organ transplantation)

Transplantāta tremes profilaksei pēc norobežota orgāna transplantācijas.

Transplantāta tremes šūnu līmenī ārstēšanai pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši citus imūnsupresīvus preparātus.

Kaulu smadzeņu transplantācija

Transplantāta tremes profilaksei pēc alogēnas kaulu smadzeņu un cilmes šūnu transplantācijas.

Transplantāta reakcijas pret saimnieku (GVHD-graft versus host disease) profilaksei vai ārstēšanai.

Ar transplantāciju nesaistītas indikācijas

Endogēnais uveīts

Neinfekciozas etioloģijas, redzi apdraudoša panuveīta vai mugurējā uveīta ārstēšanai, ja parastā terapija nav efektīva vai arī tradicionālā terapija izraisa nepieņemamas blakusparādības.

Behčeta uveīta ar atkārtotām infekcijām, kuras skar tīkleni, ārstēšanai pacientiem bez neiroloģiskām izpausmēm.

Nefrotiskais sindroms

Steroīdatkarīgs un stereoīdrezistents nefrotiskais sindroms pieaugušiem un bērniem, kas radies primāru glomerulāru patoloģiju dēļ, piemēram, minimālo izmaiņu nefropātija, fokāla un segmentāra glomeruloskleroze vai membranozs glomerulonefrīts.

Sandimmun var lietot remisiju indukcijai un uzturēšanai. To var lietot arī stereoīdu inducētas remisijas uzturēšanai, kas ļauj pārtraukt terapiju ar glikokortikosteroīdiem.

Reimatoīdais artrīts

Smaga, aktīva reimatoīdā artrīta ārstēšanai.

Psoriāze

Smagas psoriāzes ārstēšanai pacientiem, kuriem parastā terapija ir neefektīva vai nepiemērota.

Atopiskais dermatīts

Sandimmun indicēts pacientiem ar smagu atopisko dermatītu, kad nepieciešama sistēmiska terapija.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Zemāk norādītie devu intervāli zāļu iekšķīgai lietošanai paredzēti vienīgi kā vadlīnijas.

Sandimmun dienas devas vienmēr jāsadala divās dalītās devās, tās vienmērīgi sadalot dienas laikā. Sandimmun ieteicams lietot pēc konsekventas shēmas, ievērojot diennakts un maltīšu laiku.

Sandimmun jāordinē tikai ārstam vai ciešā sadarbībā ar tādu ārstu, kuram ir pieredze imūnsupresīvas terapijas ordinēšanā un/vai orgānu transplantācijā.

Transplantācija

Norobežota orgāna transplantācija

Ārstēšana ar Sandimmun jāsāk 12 stundas pirms operācijas devā 10-15 mg/kg, ievadot 2 dalītās devās. Šī deva jānodod kā dienas deva 1-2 nedēļas pēc operācijas, pakāpeniski pazeminot saskaņā ar koncentrāciju asinīs atbilstoši vietējiem imūnsupresijas protokoliem, līdz sasniegta ieteicamā uzturošā deva 2-6 mg/kg, ordinējot 2 dalītās devās.

Ievadot Sandimmun kopā ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem (piemēram, kortikosteroīdiem vai kā daļu no trīs vai četru zāļu shēmas), var izmantot zemākas devas (piemēram, 3-6 mg/kg 2 dalītās devās ārstēšanas sākumā).

Kaulu smadzeņu transplantācija

Sākotnējā deva jāievada vienu dienu pirms transplantācijas. Vairumā gadījumu šim mērķim piemērotāks ir Sandimmun koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Ieteicamā intravenozā deva ir 3-5 mg/kg dienā. Infūziju turpina šādā devā tūlīt pēc transplantācijas līdz 2 nedēļām, pirms pāriet uz uzturošo terapiju ar Sandimmun 12,5 mg/kg dienā, lietojot iekšķīgi 2 dalītās devās.

Uzturošā terapija jāturpina vismaz 3 mēnešus (vēlams 6 mēnešus), pirms devu pakāpeniski pazemina līdz nullei 1 gadu pēc transplantācijas.

Ja Sandimmun izmanto terapijas sākumā, ieteicamā dienas deva ir 12,5-15 mg/kg 2 dalītās devās, sākot ar dienu pirms transplantācijas.

Augstākas Sandimmun devas vai Sandimmun intravenozā ārstēšana var būt nepieciešama, ja ir kuņģa-zarnu trakta traucējumi, kuri var pazemināt zāļu absorbciju.

Dažiem pacientiem pēc ciklosporīna terapijas pārtraukšanas rodas GVHD, taču tas parasti labi padodas ārstēšanai, atsākot terapiju. Šādos gadījumos pacientiem jālieto iekšķīgi 10-12,5 mg/kg

sākotnējā deva, kam seko iekšķīga uzturošā dienas deva, ar kuru iepriekš sasniegta pietiekamu efektivitāte. Viegla, hroniska GVHD gadījumā jālieto zemas Sandimmun devas.

Ar transplantāciju nesaistītas indikācijas

Lietojot Sandimmun jebkuras zemāk minētās ar transplantāciju nesaistītas indikācijas ārstēšanai, jāievēro šādi vispārēji nosacījumi.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas jānosaka nieru darbība sākuma stāvoklī, veicot vismaz divus mērījumus. Pēc MDRD formulas aprēķināto glomerulārās filtrācijas ātrumu (GFĀ) (*estimated glomerular filtration rate*) var izmantot nieru darbības noteikšanai pieaugušajiem, un, nosakot GFĀ bērniem, jāizmanto atbilstoša formula. Nepieciešams bieži pārbaudīt nieru darbību, jo Sandimmun var izraisīt nieru darbības traucējumus. Ja GFĀ samazinās vairāk nekā par 25%, salīdzinot ar sākuma stāvokli, veicot vairāk nekā vienu mērījumu pēc kārtas, Sandimmun deva jāsamazina par 25 - 50%. Ja GFĀ samazinās par vairāk nekā 35%, salīdzinot ar sākuma stāvokli, jāapsver tālāka Sandimmun devas samazināšana. Šie ieteikumi ir spēkā pat tad, ja pacienta mērījumu vērtības ir laboratorijas normas robežās. Ja viena mēneša laikā devas samazināšana nedod vēlamo rezultātu GFĀ uzlabošanā, ārstēšana ar Sandimmun jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nepieciešama regulāra asinsspiediena kontrole.

Pirms terapijas uzsākšanas ir nepieciešams noteikt bilirubīna līmeni un novērtēt aknu darbību, un ārstēšanas laikā ir ieteicama rūpīga kontrole. Ieteicams noteikt lipīdu, kālija, magnija un urīnskābes līmeni asinīs pirms ārstēšanas uzsākšanas un periodiski ārstēšanas laikā.

Neregulāra ciklosporīna līmeņa asinīs kontrole var būt noderīga ar transplantāciju nesaistītu indikāciju gadījumā, piemēram, ja Sandimmun lieto vienlaikus ar vielām, kuras var mijiedarboties ar ciklosporīna farmakokinētiku, vai neparedzētās klīniskas atbildes reakcijas gadījumā (piemēram, terapeitiska efekta trūkums vai zāļu nepanesamība, kas izpaužas kā nieru darbības traucējumi).

Parastais lietošanas veids ir iekšķīgi. Ja lieto koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai, rūpīgi jāaprēķina piemērota intravenozi ievadāmā zāļu deva, kas atbilst iekšķīgi lietotajai devai. Ieteicams konsultēties ar ārstu, kuram ir pieredze ciklosporīna lietošanā.

Izņemot pacientus ar redzi apdraudošu endogēno uveītu un bērniem ar nefrotisko sindromu, citiem pacientiem kopējā dienas deva nedrīkst pārsniegt 5 mg/kg.

Uzturošajai ārstēšanai zemākā efektīvā un vislabāk panesamā deva jānosaka individuāli.

Pacientiem, kuriem noteiktajā laikā (sīkāku informāciju skatīt zemāk) nav sasniegta adekvāta atbildes reakcija vai efektīvā deva neatbilst noteiktajām drošuma vadlīnijām, ārstēšana ar Sandimmun jāpārtrauc.

Endogēnais uveīts

Lai panāktu remisiju, sākumā iesaka 5 mg/kg dienā iekšķīgi 2 dalītās devās, līdz tiek sasniegta aktīvā uveālā iekaisuma remisija un uzlabojas redzes asums. Rezistences gadījumos uz ierobežotu laiku devu var paaugstināt līdz 7 mg/kg dienā.

Lai sasniegtu sākotnējo remisiju vai lai darbotos pret iekaisumu acī, ja Sandimmun nepietiekami uzlabo situāciju, var pievienot sistēmisko kortikosteroīdu terapiju - prednizonu 0,2-0,6 mg/kg dienā vai līdzvērtīgu līdzekli. Pēc 3 mēnešiem kortikosteroīdu devu var samazināt līdz zemākajai efektīvajai devai.

Uzturošai terapijai deva pakāpeniski jāpazemina līdz zemākajam efektīvajam līmenim, kas remisijas fāzēs nedrīkst pārsniegt 5 mg/kg dienā.

Pirms imūnsupresantu lietošanas uzsākšanas jāizslēdz uveītu izraisošas infekcijas.

Nefrotiskais sindroms

Lai panāktu remisiju, ieteicamā dienas deva jālieto 2 dalītās devās.

Ja nieru darbība ir normāla (izņemot proteīnūriju), ieteicamā dienas deva ir:

- pieaugušajiem: 5 mg/kg;
- bērniem: 6 mg/kg.

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem sākuma deva nedrīkst pārsniegt 2,5 mg/kg dienā.

Sandimmun kombinācija ar zemām iekšķīgi lietojamo kortikosteroīdu devām ieteicama tad, ja Sandimmun monoterapijas iedarbība nav pietiekama, īpaši pacientiem, kuri ir steroīdrezistenti.

Atkarībā no glomerulopātijas veida, laiks līdz uzlabojumam variē no 3 līdz 6 mēnešiem. Ja pēc šī laika nav vērojama uzlabošanās, ārstēšana ar Sandimmun jāpārtrauc.

Devas jāpielāgo individuāli atkarībā no efektivitātes (proteīnūrija) un drošības, bet tās nedrīkst pārsniegt 5 mg/kg dienā pieaugušajiem un 6 mg/kg dienā bērniem.

Uzturošai terapijai deva pakāpeniski jāpazemina līdz zemākajam efektīvajam līmenim.

Reimatoīdais artrīts

Pirmās 6 ārstēšanas nedēļas ieteicamā deva ir 3 mg/kg dienā iekšķīgi 2 dalītās devās. Ja iedarbība nav pietiekama, dienas devu var pakāpeniski palielināt atkarībā no panesamības, bet tā nedrīkst pārsniegt 5 mg/kg. Lai sasniegtu pilnu efektivitāti, var būt nepieciešama līdz 12 nedēļas ilga ārstēšana ar Sandimmun.

Uzturošai terapijai deva jāpielāgo individuāli līdz zemākajam efektīvajam līmenim atkarībā no panesamības.

Sandimmun var lietot kombinācijā ar kortikosteroīdiem mazās devās un/vai nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Sandimmun var kombinēt arī ar mazu metotreksāta devu vienreiz nedēļā pacientiem, kuriem ir nepietiekama atbildes reakcija tikai uz metotreksātu, sākumā izmantojot 2,5 mg/kg Sandimmun dienā 2 dalītās devās ar iespēju paaugstināt devu, ja to atļauj panesamība.

Psoriāze

Ārstēšana ar Sandimmun jāuzsāk ārstam ar pieredzi psoriāzes diagnosticēšanā un ārstēšanā. Šī stāvokļa dažādības dēļ ārstēšanai jābūt individuālai. Remisijas indukcijai ieteicamā sākuma deva ir 2,5 mg/kg dienā iekšķīgi 2 dalītās devās. Ja pēc 1 mēneša nav uzlabošanās, dienas devu var pakāpeniski palielināt, bet tā nedrīkst pārsniegt 5 mg/kg. Ārstēšana jāpārtrauc, ja 6 nedēļas, lietojot 5 mg/kg nevar panākt psoriātisko bojājumu uzlabošanās vai arī ja efektīvā deva neatbilst noteiktajām drošības normām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sākuma deva 5 mg/kg dienā ir pamatota pacientiem, kuriem nepieciešama strauja stāvokļa uzlabošana. Sasniedzot apmierinošu atbildes reakciju, Sandimmun lietošanu var pārtraukt, un turpmāku recidīvu var ārstēt ar atkārtotu Sandimmun lietošanu tādā pašā efektīvā devā. Dažiem pacientiem var būt nepieciešama ilgstoša uzturošā terapija.

Uzturošai terapijai deva jāpielāgo individuāli līdz zemākajam efektīvajam līmenim, un tā nedrīkst pārsniegt 5 mg/kg dienā.

Atopiskais dermatīts

Ārstēšana ar Sandimmun jāuzsāk ārstam ar pieredzi atopiskā dermatīta diagnosticēšanā un ārstēšanā. Šīs slimības dažādības dēļ ārstēšanai jābūt individuālai. Ieteicamā deva ir 2,5-5 mg/kg dienā 2 dalītās devās iekšķīgi. Ja ar sākuma devu 2,5 mg/kg dienā nesasniedz apmierinošu atbildes reakciju

2 terapijas nedēļu laikā, dienas devu var strauji palielināt līdz maksimālajai - 5 mg/kg. Ļoti smagos gadījumos strauju un adekvātu slimības kontroli panāk, ārstēšanu sākot ar 5 mg/kg dienā. Tad, kad sasniegta apmierinoša atbildes reakcija, deva pakāpeniski jāsamazina un, ja iespējams, Sandimmun lietošana jāpārtrauc. Iespējamo recidīvu var ārstēt ar atkārtotu Sandimmun kursu.

Lai gan uzlabošanos var panākt ar 8 nedēļu ilgu ārstēšanas kursu, pierādīts, ka 1 gadu ilga ārstēšana ir efektīva un to labi panes, ievērojot ārstēšanas vadlīnijas.

Dažādu ciklosporīnu saturošu iekšķīgi lietojamu zāļu formu savstarpējā nomaina

Vienas ciklosporīnu saturošas iekšķīgi lietojamās zāļu formas nomaina ar citām jāveic ārsta uzraudzībā, tajā skaitā transplantācijas pacientiem jākontrolē ciklosporīna līmenis asinīs.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Visas indikācijas

Ciklosporīns minimāli izdalās ar urīnu un tā farmakokinētiku būtiski neietekmē nieru darbības traucējumi (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tomēr iespējamās nefrotoksicitātes dēļ (skatīt 4.8. apakšpunktu) ieteicams rūpīgi kontrolēt nieru darbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar transplantāciju nesaistītas indikācijas

Izņemot pacientus, kuriem tiek ārstēts nefrotiskais sindroms, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nevajadzētu lietot ciklosporīnu (skatīt apakšpunktu par papildus piesardzību ar transplantāciju nesaistītu indikāciju gadījumā 4.4. apakšpunktu). Pacientiem ar nefrotisko sindromu un nieru darbības traucējumiem sākuma deva nedrīkst pārsniegt 2,5 mg/kg/dienā.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Ciklosporīns plaši metabolizējas aknās. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem var novērot aptuveni 2- līdz 3- kārtīgu ciklosporīna iedarbības palielināšanos. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem var būt nepieciešams pielāgot devu, lai asinīs saglabātu koncentrāciju ieteicamās mērķa koncentrācijas robežās, (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu) un ieteicams kontrolēt ciklosporīna koncentrāciju asinīs, līdz sasniegts stabils līmenis.

Pediatriskā populācija

Klīniskos pētījumos piedalījās bērni, kas vecāki par 1 gadu. Vairākos pētījumos konstatēts, ka pediatriskiem pacientiem nepieciešamas un arī viņi panes lielākas Sandimmun devas uz kg ķermeņa masas nekā pieaugušie.

Sandimmun lietošana bērniem nav ieteicama citu ar transplantāciju nesaistītu indikāciju gadījumā, izņemot nefrotiskā sindroma ārstēšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti (vecumā no 65 gadiem un vecāki)

Pieredze ar Sandimmun lietošanu gados vecākiem cilvēkiem ir ierobežota.

Reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos ar ciklosporīnu, terapijas laikā pacientiem vecumā no 65 gadiem un vecākiem daudz biežāk novēroja sistoliskās hipertensijas attīstību un seruma kreatinīna līmeņa paaugstināšanos $\geq 50\%$, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli pēc 3-4 mēnešu terapijas.

Izvēloties devas gados vecākiem cilvēkiem, jāievēro piesardzība, parasti sākot ar devas diapazona zemāko devu un ņemot vērā biežāku aknu, nieru darbības vai sirds funkcijas pazemināšanos un citas blakus saslimšanas, vai citu zāļu lietošanu un paaugstinātu jutību pret infekcijām.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai

Sandimmun kapsulas jānorij veselas.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana kombinācijā ar divšķautņu asinszāles (*Hypericum perforatum*) preparātiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana kombinācijā ar zālēm, kas ir vairāku zāļu transportētāja P-glikoproteīna vai organisko anjonu transportproteīnu (OATP) substrāti, un kuru koncentrācijas paaugstināšanās plazmā ir saistīta ar smagiem un/vai dzīvībai bīstamiem gadījumiem, piemēram, bosentānu, dabigatrāna eteksilātu un aliskirēnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Medicīniskā uzraudzība

Sandimmun drīkst izrakstīt tikai ārsti, kuriem ir pieredze imūnsupresīvajā terapijā un kuri var veikt nepieciešamo ārstēšanu, ieskaitot regulāru pacienta izmeklēšanu, asinsspiediena mērīšanu un laboratorisko drošības rādītāju kontroli. Transplantācijas pacientiem, kuri saņem šīs zāles, jāārstē iestādēs, kur pieejami adekvāti laboratoriskie un citi medicīniskie izmeklējumi. Ārstam, kas atbild par uzturošo terapiju, jābūt pilnai informācijai par pacienta stāvokli.

Limfomas un citi ļaundabīgie audzēji

Tāpat kā citi imūnsupresanti, ciklosporīns paaugstina limfomu un citu ļaundabīgo audzēju (īpaši ādas) risku. Paaugstinātais risks vairāk ir saistīts ar imūnsupresijas pakāpi un ilgumu, nekā ar specifisku līdzekļu lietošanu.

Tādēļ piesardzīgi jāordinē ārstēšanas shēma, kas satur vairākus imūnsupresantus (tajā skaitā ciklosporīnu), jo tas var izraisīt limfoproliferatīvus traucējumus un norobežotu orgānu audzējus (ir ziņojumi par gadījumiem ar letālu iznākumu).

Ņemot vērā ādas ļaundabīgo audzēju attīstības risku, pacientus, kuri lieto Sandimmun, it īpaši tos, kuriem ārstē psoriāzi vai atopisko dermatītu, jābrīdina, ka jāizvairās no pārlietu uzturēšanās saulē bez aizsarglīdzekļiem, un šādiem pacientiem nedrīkst vienlaicīgi nozīmēt ārstēšanu ar ultravioleto B apstarošanu vai PUVA fotoķīmijterapiju.

Infekcijas

Tāpat kā citi imūnsupresanti, ciklosporīns predisponē pacientus dažādu bakteriālu, sēnīšu, parazitisku un vīrusu infekciju, bieži oportūnistisku patogēnu attīstībai. Pacientiem, kuri lietoja ciklosporīnu, novēroja latentas poliomvīrusa infekcijas, kas var izraisīt ar poliomvīrusu saistītu nefropātiju (PVIN), it īpaši BK vīrusa izraisītu nefropātiju (BKVIN), vai ar *John Cunningham* (JC) vīrusu saistītas progresīvas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) aktivāciju. Šie stāvokļi visbiežāk saistīti ar vispārēju imūnās sistēmas nomākumu un jāņem vērā, nosakot diagnozi pacientiem ar imūnsupresiju un nieru darbības pasliktināšanos vai neiroloģiskiem simptomiem. Ziņots arī par smagiem gadījumiem un/vai gadījumiem ar letālu iznākumu. Pacientiem, kuri pakļauti ilgstošai kombinētai imūnsupresīvai terapijai, jāizmanto efektīvas profilaktiskas un terapeitiskas stratēģijas metodes.

Nieru toksicitāte

Ārstēšanas laikā ar Sandimmun var rasties bieža un potenciāli bīstama komplikācija - kreatinīna un urīnvielas līmeņa paaugstināšanās serumā. Šīs funkcionālās izmaiņas ir atkarīgas no devas un, terapiju uzsākot, ir atgriezeniskas, parasti tām ir atbildes reakcija uz devas pazemināšanu. Ilgstošas ārstēšanas laikā daži pacientiem var rasties strukturālas izmaiņas nierēs (piemēram, intersticiāla fibroze), kas pacientiem ar nieres transplantāciju jāatšķir no pārmaiņām, ko rada hroniska treme. Tādēļ nepieciešams bieži kontrolēt nieru darbību saskaņā ar vietējām vadlīnijām konkrētai indikācijai (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte

Sandimmun var arī izraisīt no devas atkarīgu atgriezenisku bilirubīna un atsevišķos gadījumos aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos serumā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēcreģistrācijas periodā saņemti atsevišķi spontāni ziņojumi par hepatotoksicitāti un aknu bojājumu, tajā skaitā ar holestāzi, dzelti, hepatītu un aknu darbības traucējumiem, gadījumiem pacientiem, kurus ārstēja ar ciklosporīnu. Vairumā gadījumu pacientiem konstatēja būtiskas blakusslimības, pamatslimības un citus jaucējfaktorus, tajā skaitā infekciju izraisītas komplikācijas un hepatotoksisku zāļu vienlaicīgu lietošanu. Atsevišķos gadījumos, galvenokārt transplantācijas pacientiem, ziņots par letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Nepieciešams rūpīgi kontrolēt rādītājus, kuri atspoguļo aknu darbības un patoloģisku rādītāju gadījumā var būt nepieciešams pazemināt devu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti (vecumā no 65 gadiem un vecāki)

Gados vecākiem pacientiem īpaši rūpīgi jākontrolē nieru darbība.

Ciklosporīna koncentrācijas kontrole (skatīt 4.2. apakšpunktu)

Lietojot Sandimmun transplantācijas pacientiem, būtisks drošības pasākums ir regulāra ciklosporīna koncentrācijas asinīs kontrole. Lai kontrolētu ciklosporīna koncentrāciju asinīs, priekšroka dodama specifiskām monoklonālām antivielām (priekšzāļu noteikšana). Tāpat var izmantot arī augstspiediena šķidruma hromatogrāfijas (HPLC-*high pressure liquid chromatography*) metodi, kura arī nosaka priekšzāles. Ja lieto plazmu vai serumu, jāievēro standarta separācijas protokols (laiks un temperatūra). Sākotnējai aknu transplantācijas pacientu kontrolei jālieto vai nu specifiskās monoklonālās antivielas, vai paralēlie mērījumi, izmantojot gan specifiskās monoklonālās antivielas, gan nespecifiskās monoklonālās antivielas, lai nodrošinātu tādu devu, kas nodrošina atbilstošu imūnsupresiju.

Pacientiem ar indikācijām, kas nav saistītas ar transplantāciju, ir ieteicams periodiski kontrolēt ciklosporīna līmeni asinīs, piemēram, ja Sandimmun lieto vienlaicīgi ar vielām, kuras var mijiedarboties ar ciklosporīna farmakokinētiku, vai neparedzētas klīniskas atbildes reakcijas gadījumā (piemēram, terapeitiska efekta trūkums vai zāļu nepanesamība, kas izpaužas kā nieru darbības traucējumi).

Jāatceras, ka ciklosporīna koncentrācija asinīs, plazmā un serumā ir tikai viens no daudzajiem faktoriem, kas ietekmē pacienta klīnisko stāvokli. Tāpēc rezultāti jāizmanto tikai kā vadlīnija devai saistībā ar pārējiem klīniskajiem un laboratoriskajiem rādītājiem.

Hipertensija

Terapijas laikā ar Sandimmun regulāri jākontrolē asinsspiediens. Ja attīstās hipertensija, jāordinē hipotensīva terapija. Priekšroka jādod tādām antihipertensīvajām līdzekļiem, kas neietekmē ciklosporīna farmakokinētiku, piemēram, isradipīnam (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lipīdu līmeņa paaugstināšanās asinīs

Tā kā ziņots, ka Sandimmun izraisa atgriezenisku nelielu lipīdu līmeņa paaugstināšanos asinīs, ieteicams noteikt lipīdu līmeni pirms ārstēšanas un vienu mēnesi pēc ārstēšanas uzsākšanas. Ja konstatēts paaugstināts lipīdu līmenis, jāapsver tauku ierobežošana diētā un vajadzības gadījumā arī zāļu devas pazemināšana.

Hiperkaliēmija

Ciklosporīns paaugstina hiperkaliēmijas risku, īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Piesardzība nepieciešama arī vienlaicīgi lietojot ciklosporīnu un kāliju aizturošas zāles, (piemēram, kāliju aizturošus diurētiskos līdzekļus, angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitorus, angiotenzīna II receptoru antagonistus) un kāliju saturošas zāles, kā arī pacientiem, kas lieto ar kāliju bagātu diētu. Šādās situācijās ieteicama kālija līmeņa kontrole.

Hipomagnēmija

Ciklosporīns paaugstina magnija klīrensu. Tas var izraisīt simptomātisku hipomagnēmiju, galvenokārt peri-transplantācijas periodā. Peri-transplantācijas periodā ieteicama magnija līmeņa kontrole, it

sevišķi neiroloģisku simptomu/pazīmju gadījumā. Ja ir nepieciešams, jāordinē magniju papildinoša terapija.

Hiperurikēmija

Ārstējot pacientus ar hiperurikēmiju, jāievēro piesardzība.

Dzīvas novājinātas vakcīnas

Ciklosporīna terapijas laikā vakcinācija var būt mazāk efektīva; jāizvairās no dzīvu novājinātu vakcīnu lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Mijiedarbība

Lietojot ciklosporīnu vienlaicīgi ar zālēm, kas var būtiski paaugstināt vai samazināt ciklosporīna koncentrāciju plazmā, inhibējot vai inducējot CYP3A4 un/vai P-glikoproteīnu, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Uzsākot ciklosporīna lietošanu kopā ar aktīvām vielām, kas paaugstina ciklosporīna koncentrāciju, vai vielām, kurām ir nefrotoksisks sinerģisms, jākontrolē nieru toksicitāte (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Jāizvairās no ciklosporīna lietošanas kopā ar takrolimu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ciklosporīns ir CYP3A4, vairāku zāļu transportētāja P-glikoproteīna un organiska anjona transportproteīnu (*organic anion transporter proteins*) inhibitors, un tā vienlaicīga lietošana ar citām zālēm, kas ir šo enzīmu un/vai transportētāju substrāti, var paaugstināt šo zāļu koncentrāciju plazmā. Lietojot ciklosporīnu kopā ar šādām zālēm, jāievēro piesardzība vai jāizvairās no šo zāļu vienlaicīgas lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ciklosporīns pastiprina HMG-CoA reduktāzes inhibitoru (statīnu) iedarbību. Lietojot kopā ar ciklosporīnu, statīnu deva jāsamazina un jāizvairās no atsevišķu statīnu lietošanas kopā ar ciklosporīnu, saskaņā ar norādījumiem to zāļu aprakstos. Pacientiem, kuriem rodas miopātijas simptomi un pazīmes, vai kuriem ir predisponējoši sekundāri rabdomiolīzes izraisīti smagu nieru bojājumu, tajā skaitā nieru mazspējas, riska faktori, ārstēšana ar statīniem uz laiku jāpārtrauc vai jāatceļ (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pēc ciklosporīna lietošanas kopā ar *lerkanidipīnu*, lerkandipīna AUC palielinājās trīs reizes un ciklosporīna AUC palielinājās par 21%. Tādēļ jāizvairās no ciklosporīna lietošanas kopā ar lerkandipīnu. Ciklosporīna lietošana 3 stundas pēc lerkandipīna lietošanas neizmainīja lerkandipīna AUC, bet ciklosporīna AUC palielinājās par 27%. Tādēļ, lietojot šo kombināciju, jāievēro piesardzība un vismaz 3 stundu intervāls starp zāļu lietošanu.

Speciālas palīgvielas: polioksil-40 hidroģenēta rīcinella

Sandimmun satur polioksil-40 hidroģenētu rīcinellu, kas var izraisīt kuņģa darbības traucējumus un caureju.

Speciālas palīgvielas: etilspirts

Sandimmun satur aptuveni 12 tilp.% etilspirta. 500 mg Sandimmun deva satur 500 mg etilspirta, kas atbilst aptuveni 15 ml alus vai 5 ml vīna. Tas var kaitēt pacientiem, kuri slimo ar alkoholismu, un tas jāņem vērā grūtniecēm vai sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, pacientiem ar aknu slimību vai epilepsiju, vai, ja pacients ir bērns.

Īpašas palīgvielas: sorbīts

Ja Jums ir fruktozes nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas pastāstiet par to savam ārstam, jo šīs zāles satur sorbītu.

Papildus piesardzība ar transplantāciju nesaistītu indikāciju gadījumos

Ciklosporīnu nedrīkst ordinēt pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (izņemot pacientus ar nefrotisko sindromu un pieļaujamu nieru darbības traucējumu pakāpi), nekontrolētu hipertensiju un infekcijām, vai jebkādam ļaundabīgam slimībām.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas jāveic ticams nieru darbības novērtējums sākuma stāvoklī, izmantojot vismaz divus GFĀ mērījumus. Terapijas laikā bieži jākontrolē nieru darbība, lai varētu pielāgot devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Papildus piesardzība endogēnā uveīta gadījumā

Sandimmun jālieto piesardzīgi pacientiem ar neiroloģisku Behčeta sindromu. Šo pacientu neiroloģiskais stāvoklis ir rūpīgi jākontrolē.

Pieejama tikai ierobežoti dati par Sandimmun lietošanu bērniem ar endogēno uveītu.

Papildus piesardzība nefrotiskā sindroma gadījumā

Pacientiem ar sākotnējiem nieru darbības traucējumiem ārstēšana jāsāk ar 2,5 mg/kg dienā, un viņi ļoti rūpīgi jānovēro.

Dažiem pacientiem var būt grūti atšķirt Sandimmun izraisītus nieru darbības traucējumus no nieru darbības traucējumiem, kas saistīti ar nefrotisko sindromu. Tas izskaidro, kāpēc retos gadījumos novēroti ar Sandimmun saistīti strukturāli nieru bojājumi bez kreatinīna paaugstināšanās serumā. Pacientiem ar steroīdatkarīgo minimālo izmaiņu nefropātiju jāapsver nieru biopsijas nepieciešamība, ja Sandimmun terapija lietota vairāk nekā 1 gadu.

Pacientiem ar nefrotisko sindromu, kuri ārstēti ar imūnsupresīviem līdzekļiem (ieskaitot ciklosporīnu), reizēm ziņots par ļaundabīgiem audzējiem (ieskaitot Hodžkina limfomu).

Papildus piesardzība reimatoīdā artrīta gadījumā

Pēc 6 mēnešu terapijas nieru darbība jāpārbauda ik pēc 4-8 nedēļām atkarībā no slimības stabilitātes, vienlaicīgi lietotām zālēm un blakusslimībām. Biežākas pārbaudes nepieciešamas tad, kad tiek paaugstināta Sandimmun deva vai arī tiek uzsākta vienlaicīga terapija ar nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem, vai palielināta to deva. Zāļu lietošanas pārtraukšana var būt nepieciešama arī gadījumā, ja ārstēšanas laikā ar Sandimmun rodas hipertensija, ko nav iespējams kontrolēt ar atbilstošu terapiju.

Tāpat kā citu ilgstošu imūnsupresīvu (tajā skaitā ciklosporīna) terapiju laikā, jāpatur prātā paaugstinātais limfoproliferatīvo slimību risks. Īpaša piesardzība jāievēro, ordinējot Sandimmun kombinācijā ar metotreksātu nefrotoksiskās sinerģijas dēļ.

Papildus piesardzība psoriāzes gadījumā

Sandimmun lietošanas pārtraukšana ir ieteicama, ja ārstēšanas laikā ar Sandimmun rodas hipertensija, ko nav iespējams kontrolēt ar atbilstošu terapiju.

Gados vecākiem cilvēkiem šī ārstēšana jāordinē tikai invaliditāti izraisošas psoriāzes gadījumā, un īpaši rūpīgi jākontrolē nieru darbība.

Pieejami tikai ierobežoti dati par Sandimmun lietošanu bērniem ar psoriāzi.

Psoriāzes pacientiem, kuri saņem ciklosporīnu, kā arī tiem, kuri saņem standarta imūnsupresīvo terapiju, ziņots par ļaundabīgo audzēju (īpaši ādas) attīstību. Pirms sākt ārstēšanu ar Sandimmun, jāizdara ādas biopsija no tām ādas bojājumu vietām, kuras nav tipiskas psoriāzei, bet var būt ļaundabīgas vai priekšvēža stadijās. Pacienti ar ļaundabīgiem vai priekšvēža ādas bojājumiem jāārstē ar Sandimmun tikai pēc šādu ādas bojājumu atbilstošas ārstēšanas un ja nav citu sekmīgas terapijas izvēles iespēju.

Dažiem pacientiem ar psoriāzi, kuri saņēma Sandimmun, novērotas limfoproliferatīvas slimības. Stāvoklis uzlabojās, nekavējoties pārtraucot zāļu lietošanu.

Pacientiem, kuri lieto Sandimmun, nedrīkst vienlaicīgi nozīmēt ārstēšanu ar ultravioleto B apstarošanu vai PUVA fotoķīmijterapiju.

Papildus piesardzība atopiskā dermatīta gadījumā

Sandimmun lietošanas pārtraukšana ir ieteicama, ja ārstēšanas laikā ar Sandimmun rodas hipertensija, ko nav iespējams kontrolēt ar atbilstošu terapiju.

Pieredze par Sandimmun lietošanu bērniem atopiskā dermatīta gadījumā ir ierobežota.

Gados vecākiem cilvēkiem jāordinē šī ārstēšana tikai invaliditāti izraisīta atopiskā dermatīta gadījumā, un īpaši rūpīgi jākontrolē nieru darbība.

Labdabīga limfadenopātija ir bieži saistīta ar atopiskā dermatīta uzliesmojumu, un tā vienmēr beidzas spontāni vai saistībā ar vispārēju stāvokļa uzlabošanos.

Limfadenopātija, kas rodas ārstēšanas laikā ar ciklosporīnu, regulāri jākontrolē.

Limfadenopātija, kura saglabājas, neskatoties uz slimības aktivitātes samazināšanos, jāizmeklē ar biopsijas palīdzību, lai pārlicinātos, ka tā nav limfoma.

Pirms sākt ārstēšanu ar Sandimmun, jāizārstē aktīva *herpes simplex* infekcija, taču tā nav iemesls zāļu lietošanas pārtraukšanai, ja tā rodas ārstēšanas laikā, izņemot smagus gadījumus.

Staphylococcus aureus izraisītas ādas infekcijas nav absolūta kontrindikācija Sandimmun terapijai, taču tās nepieciešams ārstēt ar atbilstošu antibakteriālu terapiju. Jāizvairās no eritromicīna lietošanas iekšķīgi, jo tas var paaugstināt ciklosporīna koncentrāciju asinīs (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja nav citas iespējas, ieteicams rūpīgi novērot ciklosporīna līmeni asinīs, nieru darbību un iespējamās ciklosporīna blakusparādības.

Pacientiem, kuri lieto Sandimmun, nedrīkst vienlaicīgi nozīmēt ārstēšanu ar ultravioleto B apstarošanu vai PUVA fotoķīmijterapiju.

Lietošana bērniem ar transplantāciju nesaistītu indikāciju gadījumos

Izņemot nefrotiskā sindroma ārstēšanu, nav pieejami pietiekami dati par ārstēšanas pieredzi ar Sandimmun; tā lietošana bērniem vecumā līdz 16 gadiem ar transplantāciju nesaistītu indikāciju, izņemot nefrotisko sindromu, gadījumā nav ieteicama.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbība ar citām zālēm

Daudzas zāles, par ko saņemti mijiedarbības ziņojumi ar ciklosporīnu, un kam ir adekvāti pamatota mijiedarbība un klīniska ietekme, uzskaitītas zemāk.

Dažādi preparāti vai nu paaugstina vai pazemina ciklosporīna koncentrāciju plazmā, inhibējot vai inducējot enzīmus, kas iesaistīti ciklosporīna metabolismā, īpaši CYP3A4.

Ciklosporīns ir arī CYP3A4, daudzu zāļu transportētāja P-glikoproteīna un organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP) inhibitors, un tā vienlaicīga lietošana ar citām zālēm var paaugstināt šo enzīmu substrātu un/vai transportieru koncentrāciju plazmā.

Zāles, kas samazina vai palielina ciklosporīna biopieejamību: pacientiem ar transplantātiem nepieciešama bieža ciklosporīna koncentrācijas noteikšana un, ja nepieciešams, devas pielāgošana, īpaši, uzsākot zāļu lietošanu vai pārtraucot vienlaicīgi lietotās zāles. Pacientiem, kuriem nav veikta transplantācija, cēloņsakarība starp koncentrāciju asinīs un klīnisko iedarbību ir mazāk izpētīta. Ja zāles, kas paaugstina ciklosporīna koncentrāciju, lieto vienlaicīgi, lietderīgāka ir bieža nieru darbības kontrole un ar ciklosporīnu saistītu blakusparādību rūpīga uzraudzība nekā šo zāļu koncentrācijas noteikšana asinīs.

Zāles, kas pazemina ciklosporīna koncentrāciju

Ir sagaidāms, ka visi CYP3A4 un/vai P-glikoproteīna induktori pazemina ciklosporīna koncentrāciju. Piemēram, zāles, kas pazemina ciklosporīna koncentrāciju, ir: *barbiturāti, karbamazepīns, okskarbazepīns, fenitoīns, nafcilīns, sulfadimidīns i.v., probukols, orlistats, Hypericum perforatum (divšķautņu asinszāle), tiklopidīns, sulfīnpirazons, terbinafīns, bosentāns*.

Divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošus preparātus nedrīkst lietot kopā ar Sandimmun, jo pastāv risks, ka var samazināties ciklosporīna koncentrācija asinīs, kas savukārt var samazināt zāļu efektivitāti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Rifampicīns inducē ciklosporīna metabolismu zarnās un aknās. Vienlaicīgas lietošanas laikā var būt nepieciešams 3 līdz 5 reizes palielināt ciklosporīna devas .

Oktreotīds samazina ciklosporīna perorālo absorbciju, un var būt nepieciešams par 50% palielināt ciklosporīna devu vai pāriet uz intravenozu ievadīšanu.

Zāles, kas paaugstina ciklosporīna koncentrāciju

Visi CYP3A4 un/vai P-glikoproteīna inhibitori var paaugstināt ciklosporīna koncentrāciju. Piemēram, *nikardipīns, metoklopramīds, perorālie kontracepcijas līdzekļi, metilprednizolons (lielās devās), allopurinols, holskābe un tās atvasinājumi, proteāžu inhibitori, imatinībs, kolhicīns, nefazodons*.

Makrolīdu antibiotikas: eritromicīns var 4- līdz 7- kārt palielināt ciklosporīna iedarbību, dažreiz izraisot nefrotoksicitāti. Tika ziņots, ka *klaritromicīns* palielināja ciklosporīna iedarbību 2 reizes. *Azitromicīns* paaugstina ciklosporīna koncentrāciju aptuveni par 20%.

Azola grupas antibiotikas: ketokonazols, flukonazols, itrakonazols un vorikonazols var vairāk nekā 2 reizes palielināt ciklosporīna iedarbību.

Verapamils paaugstina ciklosporīna koncentrāciju asinīs 2 - 3 reizes.

Vienlaicīga ordinēšana ar *telaprevīru* izraisīja 4,64- kārtīgu ciklosporīna devas standartizētās iedarbības (*dose normalised exposure*) (AUC) palielināšanos.

Amiodarons būtiski paaugstina ciklosporīna koncentrāciju plazmā; vienlaicīgi paaugstinās kreatinīna līmenis serumā. Šī mijiedarbība var būt novērota ilgu laiku pēc amiodarona lietošanas pārtraukšanas, jo tam ir ļoti liels eliminācijas pusperiods (aptuveni 50 dienas).

Tika ziņots, ka *danazols* aptuveni par 50% paaugstina ciklosporīna koncentrāciju asinīs.

Diltiazēms (devās 90 mg/dienā) var paaugstināt ciklosporīna koncentrāciju plazmā līdz pat 50%.

Imatinībs var palielināt ciklosporīna iedarbību un C_{max} aptuveni par 20%.

Mijiedarbība ar uzturu

Ziņots, ka vienlaicīga greipfrūtu un greipfrūtu sulas lietošana paaugstina ciklosporīna biopieejamību.

Kombinācijas ar paaugstinātu nefrotoksicitātes risku

Piesardzība jāievēro, lietojot ciklosporīnu kopā ar citām aktīvām vielām, kurām ir nefrotoksisks sinerģisms, piemēram: *aminoglikozīdiem (t.sk., gentamicīnu, tobramicīnu), amfotericīnu B, ciprofloksacīnu, vankomicīnu, trimetoprimu (+ sulfametoksazolu); fibrīnskābes atvasinājumiem (piemēram, bezafibrātu, fenofibrātu) nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (t.sk., diklofenaku, naproksēnu, sulindaku); melfalanu histamīn-H₂-receptoru antagonistiem (piemēram, cimetidīnu, ranitidīnu); metotreksātu (skatīt 4.4. apakšpunktu).*

Vienlaicīgi lietojot zāles, kurām var būt nefrotoksisks sinerģisms, rūpīgi jākontrolē nieru darbība. Ja novēro būtiskus nieru darbības traucējumus, kombinētā terapijā lietoto zāļu deva jāsamazina vai jāapsver alternatīva terapija.

Nefrotoksicitātes risks un farmakokinētiskās mijiedarbības caur CYP3A4 un/vai P-gp dēļ jāizvairās no ciklosporīna lietošanas kopā ar takrolimu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ciklosporīna iedarbība uz citām zālēm

Ciklosporīns ir CYP3A4, vairāku zāļu transportētāja P-glikoproteīna (*multidrug efflux transporter P-glycoprotein*) (P-gp) un organiska anjona transportproteīnu (*organic anion transporter proteins*) inhibitors. Vienlaicīga lietošana ar citām zālēm, kas ir CYP3A4, P-gp un OATP substrāti, var paaugstināt šo zāļu koncentrāciju plazmā.

Daži piemēri ir minēti zemāk

Ciklosporīns var samazināt arī *digoksīna*, *kolhicīna*, *prednizolona*, *HMG-CoA reduktāzes inhibitoru (statīnu)* un *etopozīda* klīrensu. Ja kādas no šīm zālēm lieto kopā ar ciklosporīnu, ir nepieciešama rūpīga klīniska novērošana, lai varētu laicīgi noteikt zāļu toksisku iedarbību, kam seko šo zāļu devu samazināšana vai lietošanas pārtraukšana. Ordinējot vienlaicīgi ar ciklosporīnu, statīnu deva jāsamazina un jāizvairās no noteiktu statīnu lietošanas atbilstoši to zāļu apraksta norādījumiem. Iedarbības izmaiņas, lietojot ciklosporīnu kopā ar biežāk lietotajiem statīniem, apkopotas 1. tabulā. Statīnu terapiju nepieciešams uz laiku pārtraukt vai atcelt pacientiem, kuriem parādījušās miopātijas pazīmes un simptomi, vai pacientiem ar noslieci uz smagiem nieru bojājumiem, ieskaitot sekundāru nieru mazspēju rabdomiolīzes gadījumā.

1. tabula. Kopsavilkums par iedarbības izmaiņām, lietojot statīnus kopā ar ciklosporīnu

Statīns	Pieejamās devas	Cik reižu izmainās iedarbība, lietojot kopā ar ciklosporīnu
Atorvastatīns	10-80 mg	8-10
Simvastatīns	10-80 mg	6-8
Fluvastatīns	20-80 mg	2-4
Lovastatīns	20-40 mg	5-8
Pravastatīns	20-80 mg	5-10
Rosuvastatīns	5-40 mg	5-10
Pitavastatīns	1-4 mg	4-6

Lietojot vienlaicīgi ciklosporīnu un lerkanidipīnu, jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojot ciklosporīnu kopā ar *aliskirēnu*, kas ir P-gp substrāts, aliskirēna C_{max} palielinājās aptuveni 2,5 reizes un AUC palielinājās aptuveni 5 reizes. Tomēr ciklosporīna farmakokinētiskās īpašības būtiski nemainījās. Ciklosporīna lietošana kopā ar aliskirēnu nav ieteicama (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ciklosporīna inhibējošās iedarbības dēļ nav ieteicams to lietot kopā ar dabigatrāna eteksilātu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vienlaicīgi ordinējot *nifedipīnu* un ciklosporīnu, var paaugstināties smaganu hiperplāzijas rādītājs, salīdzinot ar ciklosporīnu monoterapijā novēroto rādītāju.

Vienlaicīga *diklofenaka* un ciklosporīna lietošana var izraisīt būtisku diklofenaka biopieejamības palielināšanos ar iespējamiem atgriezeniskiem nieru darbības traucējumiem. Diklofenaka biopieejamības palielināšanos visdrīzāk izraisa pirmā loka metabolisma samazināšanās. Ja *nesteroīdos*

pretiekaisuma līdzekļus ar zemu pirmā loka metabolismu (piem., acetilsalicilskābe) lieto vienlaicīgi ar ciklosporīnu, to biopieejamības palielināšanās nav sagaidāma.

Pētījumos, kuros lietoja *everolima* vai *sirolima* kombināciju ar ciklosporīna mikroemulsiju pilnā devā, novēroja kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā. Šī iedarbība bieži ir atgriezeniska, samazinot ciklosporīna devu. Everolims un sirolims tikai nedaudz ietekmē uz ciklosporīna farmakokinētiku. Ciklosporīna vienlaicīga lietošana ievērojami paaugstina everolima un sirolima līmeni asinīs.

Piesardzība jāievēro, vienlaicīgi lietojot *kāliju aizturošas zāles* (piemēram, *kāliju aizturošus diurētiskos līdzekļus, angiotenzīna konvertējošo enzīma inhibitorus, angiotenzīna II receptoru antagonistus*) vai *kāliju saturošas zāles*, jo tas var ievērojami paaugstināt kālija līmeni serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ciklosporīns var paaugstināt *repaglinīda* koncentrāciju plazmā un tādējādi paaugstināt hipoglikēmijas risku.

Veseliem brīvprātīgajiem, lietojot ciklosporīnu kopā ar *bosentānu*, bosentāna iedarbība palielinājās vairākas reizes un ciklosporīna iedarbība samazinājās par 35%. Ciklosporīna lietošana kopā ar bosentānu nav ieteicama (skatīt iepriekš apakšpunktu „Zāles, kas pazemina ciklosporīna koncentrāciju” un 4.3. apakšpunktu).

Veseliem brīvprātīgajiem, lietojot ciklosporīnu kopā ar vairākām *ambrisentāna* devām, ambrisentāna iedarbība palielinājās aptuveni 2 reizes, kamēr ciklosporīna iedarbība palielinājās nedaudz (aptuveni par 10%).

Onkoloģiskajiem pacientiem pēc lielu ciklosporīna devu intravenozas ievadīšanas kopā ar *antraciklīna grupas antibiotikām* (piemēram, *doksorubicīnu, mitoksantronu, daunorubicīnu*) novēroja būtisku antraciklīna grupas antibiotiku iedarbības palielināšanos.

Ārstēšanas laikā ar ciklosporīnu vakcinācija var būt mazāk efektīva, un jāizvairās no dzīvu novājinātu vakcīnu lietošanas.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi ir veikti vienīgi pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti žurkām un truši.

Pieredze ar Sandimmun lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežota. Grūtniecēm, kuras saņem imūnsupresantus (tajā skaitā ciklosporīnu un ciklosporīna saturošas shēmas) pēc orgānu transplantācijas, pastāv priekšlaicīgu dzemdību (<37 nedēļas) risks.

Pieejams ierobežots skaits novērojumu par ciklosporīna ietekmi uz bērniem *in utero* un līdz pat 7 gadu vecumam. Šiem bērniem nieru darbība un asinsspiediens bija normāls. Tomēr adekvāti un labi kontrolēti pētījumi grūtniecēm nav veikti, un tāpēc Sandimmun nav ieteicams lietot grūtniecības laikā, ja vien potenciālais ieguvums mātei atsver risku auglim. Grūtniecēm ir jāņem vērā etilspirta saturs Sandimmun zāļu formās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Ciklosporīns izdalās mātes pienā. Sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, jāņem vērā etilspirta saturs Sandimmun zāļu formās (skatīt 4.4. apakšpunktu). Sievietes, kuras lieto Sandimmun, nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo Sandimmun var izraisīt nopietnas nevēlamās blakusparādības jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kurus baro ar krūti. Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai atturēties no terapijas ar zālēm, jāpieņem izvērtējot ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Dati par Sandimmun ietekmi uz cilvēka fertilitāti ir ierobežoti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Datu par Sandimmun ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot iekārtas nav.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Galvenās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos un saistītas ar ciklosporīna lietošanu, ir nieru darbības traucējumi, trīce, hirsutisms, hipertensija, caureja, anoreksija, slikta dūša un vemšana.

Daudzas ar ciklosporīna terapiju saistītas blakusparādības ir atkarīgas no devas un reaģē uz devas samazināšanu. Dažādām indikācijām kopējais blakusparādību spektrs ir pamatā tas pats; tomēr var būt atšķirības to sastopamībā un smaguma pakāpē. Augstu sākuma devu un ilgstošas uzturošās terapijas, kas nepieciešama pēc transplantācijas, rezultātā pacientiem, kuriem veikta transplantācija, blakusparādības ir biežākas un parasti smagākas, salīdzinot ar pārējiem pacientiem citu indikāciju gadījumos.

Pēc ciklosporīna intravenozas ievadīšanas novērotas anafilaktiskas reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Infekcijas un infestācijas

Pacientiem, kuri saņem imūnsupresantu terapiju, tajā skaitā ciklosporīnu un ciklosporīnu saturošas shēmas, ir paaugstināts infekciju (vīrusu, bakterialo, sēnīšu, parazitisko) risks (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem var attīstīties gan ģeneralizētas, gan lokālas infekcijas. Esošās infekcijas var paasināties, un poliomvīrusa infekciju paasinājums var izraisīt ar poliomvīrusu saistītas nefropātijas (PVIN) vai ar JC vīrusu saistītas progresīvas multifokālas leukoencefalopātijas (PML) rašanos. Ziņots arī par smagas formas gadījumiem un/vai ar letālu iznākumu.

Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)

Pacientiem, kuri saņem imūnsupresantu terapiju, tajā skaitā ciklosporīnu un ciklosporīnu saturošas shēmas, ir paaugstināts limfomu vai limfoproliferatīvu traucējumu un citu ļaundabīgo (īpaši ādas) audzēju attīstības risks. Pieaugot ārstēšanas intensitātei un ilgumam, ļaundabīgo audzēju attīstības biežums palielinās (skatīt 4.4. apakšpunktu). Dažu ļaundabīgo audzēju gadījumā iznākums var būt letāls.

Tabulā apkopoto klīniskajos pētījumos novēroto nevēlamo blakusparādību saraksts

Klīniskajos pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības (1. tabula) sakārtotas pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas. Katrā orgānu sistēmas klasē nevēlamās blakusparādības ir sarindotas atbilstoši biežumam, vispirms minot biežāk sastopamās. Katrā biežuma grupā, nevēlamās blakusparādības sakārtotas nopietnības samazināšanās secībā. Turklāt atbilstošās biežuma kategorijas katrai nevēlamai blakusparādībai klasificētas šādi (CIOMS III): ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Klīniskajos pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Bieži	Leikopēnija
Retāk	Trombocitopēnija, anēmija
Reti	Hemolītiski urēmiskais sindroms, mikroangiopātiska hemolītiska anēmija
Nav zināmi*	Trombotiska mikroangiopātija, trombotiska trombocitopēniska purpura

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Ļoti bieži	Hiperlipidēmija
Bieži	Hiperglikēmija, anoreksija, hiperurikēmija, hiperkaliēmija, hipomagnēmija
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Trīce, galvassāpes
Bieži	Krampji, parestēzija
Retāk	Encefalopātija tajā skaitā mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms (PRES), tādas pazīmes un simptomi kā krampji, apjukums, dezorientācija, pavājināta reakcija, uzbudinājums, bezmiegs, redzes traucējumi, kortikāls aklums, koma, parēze un smadzenīšu ataksija
Reti	Motora polineuropātija
Ļoti reti	Redzes nerva tūska, ieskaitot papillas tūska, ar iespējamu redzes pavājināšanos, kas saistīta ar labdabīgu intrakraniālu hipertensiju
Nav zināmi*	Migrēna
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Hipertensija
Bieži	Pietvīkums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Bieži	Slikta dūša, vemšana, diskomforta sajūta/sāpes vēderā, caureja, smaganu hiperplāzija, peptiska čūla
Reti	Pankreatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
Bieži	Aknu darbības traucējumi (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Nav zināmi*	Hepatotoksicitāte un aknu bojājumi, tajā skaitā holestāze, dzelte, hepatīts un aknu mazspēja, kas atsevišķos gadījumos var būt letāla (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	Hirsutisms
Bieži	Akne, hipertrihoze
Retāk	Alerģiski izsitumi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Bieži	Mialģija, muskuļu krampji
Reti	Muskuļu vājums, miopātija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	Nieru darbības traucējumi (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Reti	Menstruālā cikla traucējumi, ginekomastija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Bieži	Drudzis, nogurums
Retāk	Tūska, ķermeņa masas pieaugums
* Par nevēlamajām blakusparādībām ziņots pēcreģistrācijas periodā, kur nevēlamo blakusparādību biežums nav zināms reāla denominatora trūkuma dēļ.	

Citas nevēlamas blakusparādības, kas reģistrētas pēcreģistrācijas periodā

Pēcreģistrācijas periodā saņemti atsevišķi un spontāni ziņojumi par hepatotoksicitāti un aknu bojājumu, tajā skaitā ar holestāzi, dzelti, hepatītu un aknu mazspēju pacientiem, kurus ārstēja ar ciklosporīnu. Vairumā gadījumu pacientiem konstatēja būtiskas blakusslimības, pamatslimības un citus jāucējfaktorus, tajā skaitā infekciju izraisītas komplikācijas un hepatotoksisku zāļu vienlaicīgu lietošanu. Dažos gadījumos, galvenokārt transplantācijas pacientiem, ziņots par letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Akūta un hroniska nefrotoksicitāte

Pacientiem, kuri saņem ārstēšanu ar kalcineirīna inhibitoriem (KNI), tajā skaitā ciklosporīnu un ciklosporīnu saturošas shēmas, ir paaugstināts akūtas un hroniskas nefrotoksicitātes risks. Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi saistībā ar Sandimmun lietošanu. Ziņots par akūtas nefrotoksicitātes jonu homeostāzes traucējumiem, piemēram, hiperkaliēmiju, hipomagnēmiju un hiperurikēmiju. Ziņots par hroniskām morfoloģiskām izmaiņām, tajā skaitā artēriju hialinozi, tubulāru atrofiju un intersticiālu fibrozi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Klīniskajos pētījumos tika iekļauti bērni no 1 gada vecuma, kuriem lietoja standarta ciklosporīna devu ar līdzīgu drošuma profilu kā pieaugušajiem.

4.9. Pārdozēšana

Ciklosporīna iekšķīgi lietojamā LD₅₀ pelēm ir 2 329 mg/kg, žurkām -1 480 mg/kg un trušiem >1 000 mg/kg. Ciklosporīna intravenozā LD₅₀ pelēm ir 148 mg/kg, žurkām -104 mg/kg un trušiem -46 mg/kg.

Simptomi

Pieredzes par akūtu ciklosporīna pārdozēšanu ir ierobežota. Lietojot ciklosporīnu iekšķīgi devās līdz 10 g (aptuveni 150 mg/kg) novērota laba panesamība ar relatīvi nebūtiskām klīniskajām sekām, piemēram, vemšanu, miegainību, galvassāpēm, tahikardiju, un, dažiem pacientiem ar vidēji smagiem, atgriezeniskiem nieru darbības traucējumiem. Tomēr dažiem priekšlaicīgi dzimušajiem pēc nejaušas, parenterālas ciklosporīna pārdozēšanas novēroti smagi intoksikācijas simptomi.

Ārstēšana

Visos pārdozēšanas gadījumos jāveic vispārēja uzturošā terapija un simptomātiska ārstēšana. Pēc iekšķīgas lietošanas pirmo stundu laikā var apsvērt iespēju izraisīt vemšanu un veikt kuņģa skalošanu. Ciklosporīns nav dializējams ievērojamā apjomā un tas netiek arī labi izvadīts ar aktīvās ogles hemoperfūziju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresīvie līdzekļi, kalcineirīna inhibitori, ATĶ kods: L04AD01

Ciklosporīns (pazīstams arī kā ciklosporīns A) ir ciklisks polipeptīds, kas sastāv no 11 aminoskābēm. Tas ir spēcīgs imūnsupresīvs līdzeklis, kas dzīvniekiem paildzina ādas, sirds, nieres, aizkuņģa dziedzeri, kaula smadzeņu, tievo zarnu un plaušu alogēnā transplantāta dzīvildzi. Pētījumi liecina, ka ciklosporīns nomāc šūnu pastarpinātas reakcijas, ieskaitot imunitāti pret citas sugas transplantātu, vēlīnu ādas paaugstināto jutību, eksperimentālo alerģisko encefalomielītu, Freinda adjuvanto artrītu, transplantāta reakciju pret saimnieku (GVHD), kā arī T-limfocītu atkarīgo antivielu ražošanu. Šūnu līmenī tas nomāc limfokīnu, ieskaitot interleikīna 2 (T-limfocītu augšanas faktora, TCGF), sintēzi un atbrīvošanos. Ciklosporīns bloķē atlikušos limfocītus šūnas cikla G₀ un G₁ fāzē un nomāc antigēna izraisīto limfokīnu atbrīvošanos no aktivētajiem T-limfocītiem.

Visi pieejamie pierādījumi liecina, ka ciklosporīns darbojas specifiski un atgriezeniski uz limfocītiem. Pretēji citiem citostātiskiem līdzekļiem tas nenomāc asinsradi un neietekmē fagocītu funkciju.

Veiksmīga norobežotu orgānu un kaula smadzeņu transplantācija cilvēkiem ir veikta, lietojot ciklosporīnu, lai novērstu un ārstētu tremi un GVHD. Ciklosporīnu sekmīgi izmantoja gan hepatīta C vīrusa (HCV) pozitīvu, gan HCV negatīvu aknu transplantācijas recipientu ārstēšanai. Pozitīvs ārstēšanas efekts ar ciklosporīnu novērots arī dažādu citu stāvokļu gadījumos, kuri ir zināmi vai uzskatāmi par autoimūnas izcelsmes slimībām.

Pediatriskā populācija

Ciklosporīns ir efektīvs steroīdatkarīga nefrotiskā sindroma gadījumā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas Sandimmun lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1-6 stundu laikā. Pēc Sandimmun lietošanas absolūtā perorālā biopieejamība ir no 20 līdz 50%. Ciklosporīna absorbcija ir mainīga un to var ietekmēt ēdiena uzņemšana. Ja Sandimmun lietoja vienlaicīgi ar treknu maltīti, novēroja AUC C_{max} palielināšanos par 37%. Terapeitiskajā devu intervālā maksimālā koncentrācija plazmā un laukums zem plazmas koncentrācijas/laika līknes bija proporcionāls devai; tomēr asinīs saistība ir nelineāra. Sandimmun šķīdums iekšķīgai lietošanai un mīkstās želatīna kapsulas ir bioekvivalenti. Individuālais mainīgums un mainīgums starp dažādiem indivīdiem (*inter- and intra-subject variability*) ir diapazonā no 18 līdz 74%.

Izkliede

Ciklosporīns izvietojas galvenokārt ārpus asinīm, ar šķietamo izklijes tilpumu 3,5 l/kg. Asinīs 33-47% sastopami plazmā, 4-9% limfocītos, 5-12% granulocītos un 41-58% eritrocītos. Plazmā aptuveni 90% saistās ar olbaltumvielām, galvenokārt lipoproteīniem.

Biotransformācija

Ciklosporīna intensīva metabolisma rezultātā veidojas apmēram 15 metabolīti. Metabolisms galvenokārt notiek aknās ar citohroma P450 3A4 (CYP3A4) palīdzību, un galvenie metabolisma ceļi ir mono- un dihidroksilēšana, kā arī un N-demetilēšana pie dažādām molekulas pozīcijām. Visi uz doto brīdi konstatēti metabolīti satur neskartu pamatsavienojuma peptīda struktūru; dažiem piemīt vāja imūnsupresīva aktivitāte (līdz pat vienai desmitdaļai no neizmainītām zālēm).

Eliminācija

Ziņas par ciklosporīna terminālo eliminācijas pusperiodu ir ļoti dažādas atkarībā no lietotas pārbaudes metodes un pārbaudes mērķa populācijas. Terminālais eliminācijas pusperiods ir no 6,3 stundām veseliem brīvprātīgajiem līdz 20,4 stundām pacientiem ar smagu aknu slimību. Ekskrēcija notiek galvenokārt ar žulti, tikai 6% no iekšķīgi lietotās devas izdalās ar urīnu, un 0,1% izdalās ar urīnu neizmainīta preparāta veidā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Pacientiem ar nieru transplantāciju eliminācijas pusperiods bija apmēram 11 stundas, ar intervālu no 4 līdz 25 stundām.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Veiktajā klīniskajā pacientiem ar terminālu nieru mazspēju sistēmiskais klīrenss bija aptuveni divas trešdaļas no vidējā sistēmiskā klīrensa pacientiem ar normālu nieru darbību. Mazāk nekā 1% no lietotās devas tiek izvadīts ar dialīzes palīdzību.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem var novērot aptuveni 2- līdz 3-kārtīgu ciklosporīna iedarbības palielināšanos. Veiktajā klīniskajā pētījumā pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem un ar biopsiju pierādītu cirozi, terminālais eliminācijas pusperiods bija 20,4 stundas (robežās no 10,8 līdz 48,0 stundām), salīdzinot ar 7,4 - 11,0 stundām veseliem subjektiem.

Pediatriskā populācija

Farmakokinētiskie dati par Sandimmun Neoral vai Sandimmun lietošanu pediatrijas pacientiem ir ļoti ierobežoti. 15 nieru transplantācijas pacientiem vecumā no 3 līdz 16 gadiem, pēc intravenozas Sandimmun ievadīšanas ciklosporīna kopējais klīrenss asinīs bija $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg (metode: *Cyclo-trac* specifiska RIA). Klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās 7 nieru transplantācijas pacienti vecumā no 2 līdz 16 gadiem, ciklosporīna klīrenss bija robežās no 9,8-15,5 ml/min/kg. 9 aknu transplantācijas pacientiem vecumā no 0,65 līdz 6 gadiem klīrenss bija $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (metode: *HPLC*). Salīdzinot ar pieaugušajiem transplantācijas pacientiem, Sandimmun Neoral un Sandimmun biopieejamības atšķirības pediatrijas pacientiem ir līdzīgas tām, ko novēroja pieaugušajiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Standarta testa sistēmās ciklosporīns, lietojot iekšķīgi, neuzrādīja mutagēnu vai teratogēnu ietekmi (lietojot iekšķīgi žurkām līdz 17 mg/kg un trušiem līdz 30 mg/kg dienā). Toksiskās devās (lietojot

iekšķīgi žurkām 30 mg/kg un trušiem 100 mg/kg dienā) ciklosporīns bija embriotoksisks un fetotoksisks, kā liecina paaugstināta pre- un postnatālā mirstība un samazināts augļa svars kopā ar skeleta attīstības aizkavēšanos.

Divos publicētos pētījumos, ciklosporīna ietekme uz trušu mazuļiem *in utero* (10 mg/kg/dienā subkutāni) liecināja par nefronu skaita samazināšanos, nieru hipertrofiju, sistēmisku hipertensiju un progresējošu nieru mazspēju līdz pat 35 nedēļu vecumam. Grūsnām žurkām, kuras saņēma 12 mg/kg/dienā ciklosporīna intravenozi (divreiz vairāk nekā ieteicamā deva cilvēkiem ievadot intravenozi), augļiem novēroja paaugstinātu ventrikulu septisko bojājumu sastopamību. Šīs atrades nekonstatēja citām sugām un to saistība ar cilvēkiem nav zināma. Pētījumos ar žurku tēviņiem un mātītēm netika novēroti fertilitātes traucējumi.

Ciklosporīnu pārbaudīja vairākos *in vitro* un *in vivo* genotoksicitātes pētījumos; nav pierādījumu par klīniski nozīmīgu mutagēno potenciālu.

Kancerogenitātes pētījumi tika veikti ar žurku un pelu tēviņiem un mātītēm. 78 nedēļu ilgā pētījumā ar pelēm, lietojot 1, 4 un 16 mg/kg dienā, mātītēm konstatēja statistiski ticamu noslieci uz limfocitārām limfomām, bet tēviņiem, lietojot vidējas devas, hepatocelulārās karcinomas sastopamība ievērojami pārsniedza rādītājus kontroles grupā. 24 mēnešu pētījumā ar žurkām, ievadot 0,5; 2 un 8 mg/kg dienā, aizkuņģa dziedzera saliņu šūnu adenomas ievērojami pārsniedza rādītājus kontroles grupā, kurai deva zemas devas. Hepatocelulārās karcinomas un aizkuņģa dziedzera saliņu šūnu adenomas nebija saistītas ar devas lielumu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Bezūdens etilspirts

Esterificēta kukurūzas eļļa

Rafinēta kukurūzas eļļa

Kapsulas apvalks

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Titāna dioksīds (E 171)

Glicerīns 85%

Sorbīta īpašais sīrups

Želatīns

Kapsulas saturs

Bezūdens etilspirts

Esterificēta kukurūzas eļļa

Rafinēta kukurūzas eļļa

Kapsulas apvalks

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Titāna dioksīds (E 171)

Glicerīns 85%

Sorbīta īpašais sīrups

Želatīns

Kapsulas saturs

Bezūdens etilspirts

Esterificēta kukurūzas eļļa

Rafinēta kukurūzas eļļa

Kapsulas apvalks

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Titāna dioksīds (E 171)

Glicerīns 85%

Sorbīta īpašais sīrups

Želatīns

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Kapsulas jāuzglabā blisteriepakojumā un jāizņem tikai tieši pirms lietošanas; kapsulas jāuzglabā temperatūrā, kas nepārsniedz 30°C. Kad blisteriepakojums tiek atvērts, sajūtama raksturīga smarža; tas ir normāli un neliecina par kapsulu bojāšanos.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Dubultas alumīnija folijas blisteriepakojumā sastāv no alumīnija folijas no apakšpuses un alumīnija folijas no augšpuses.

[Aizpilda nacionāli]

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[Skatīt I pielikumu - aizpilda nacionāli]

{ Nosaukums un adrese }

<{tel.}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

[Aizpilda nacionāli]

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama {dalībvalsts/Aģentūra} tīmekļa vietnē

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sandimmun sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 100 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai [Skatīt I pielikumu - aizpilda nacionāli]

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 100 mg ciklosporīna.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Etilspirts: 100 mg/ml. Sandimmun šķīdums iekšķīgai lietošanai satur 12.6 tilp.% etilspirta (10,0% etilspirta).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Nedaudz iedzeltens vai brūngani dzeltens šķīdums, dzidrs vai ar ļoti mazu daudzumu ļoti smalku nogulšņu.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Saistībā ar transplantāciju

Orgānu transplantācijas (Solid organ transplantation)

Transplantāta tremes profilaksei pēc norobežota orgāna transplantācijas.

Transplantāta tremes šūnu līmenī ārstēšanai pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši citus imūnsupresīvus preparātus.

Kaulu smadzeņu transplantācija

Transplantāta tremes profilaksei pēc alogēnas kaulu smadzeņu un cilmes šūnu transplantācijas.

Transplantāta reakcijas pret saimnieku (*GVHD-graft versus host disease*) profilaksei vai ārstēšanai.

Ar transplantāciju nesaistītas indikācijas

Endogēnais uveīts

Neinfekciozas etioloģijas, redzi apdraudoša panuveīta vai mugurējā uveīta ārstēšanai, ja parastā terapija nav efektīva vai arī tradicionālā terapija izraisa nepieņemamas blakusparādības.

Behčeta uveīta ar atkārtotām infekcijām, kuras skar tīkleni, ārstēšanai pacientiem bez neiroloģiskām izpausmēm.

Nefrotiskais sindroms

Steroīdatkarīgs un steroīdrezistents nefrotiskais sindroms pieaugušiem un bērniem, kas radies primāru glomerulāru patoloģiju dēļ, piemēram, minimālo izmaiņu nefropātija, fokāla un segmentāra glomeruloskleroze vai membranozs glomerulonefrīts.

Sandimmun var lietot remisiju indukcijai un uzturēšanai. To var lietot arī steroīdu inducētas remisijas uzturēšanai, kas ļauj pārtraukt terapiju ar glikokortikosteroīdiem.

Reimatoīdais artrīts

Smaga, aktīva reimatoīdā artrīta ārstēšanai.

Psoriāze

Smagas psoriāzes ārstēšanai pacientiem, kuriem parastā terapija ir neefektīva vai nepiemērota.

Atopiskais dermatīts

Sandimmun indicēts pacientiem ar smagu atopisko dermatītu, kad nepieciešama sistēmiska terapija.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Zemāk norādītie devu intervāli zāļu iekšķīgai lietošanai paredzēti vienīgi kā vadlīnijas.

Sandimmun dienas devas vienmēr jāsadala divās dalītās devās, tās vienmērīgi sadalot dienas laikā.

Sandimmun ieteicams lietot pēc konsekventas shēmas, ievērojot diennakts un maltīšu laiku.

Sandimmun jāordinē tikai ārstam vai ciešā sadarbībā ar tādu ārstu, kuram ir pieredze imūnsupresīvas terapijas ordinēšanā un/vai orgānu transplantācijā.

Transplantācija

Norobežota orgāna transplantācija

Ārstēšana ar Sandimmun jāsāk 12 stundas pirms operācijas devā 10-15 mg/kg, ievadot 2 dalītās devās. Šī deva jānodod kā dienas deva 1-2 nedēļas pēc operācijas, pakāpeniski pazeminot saskaņā ar koncentrāciju asinīs atbilstoši vietējiem imūnsupresijas protokoliem, līdz sasniegta ieteicamā uzturošā deva 2-6 mg/kg, ordinējot 2 dalītās devās.

Ievadot Sandimmun kopā ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem (piemēram, kortikosteroīdiem vai kā daļu no trīs vai četru zāļu shēmas), var izmantot zemākas devas (piemēram, 3-6 mg/kg 2 dalītās devās ārstēšanas sākumā).

Kaulu smadzeņu transplantācija

Sākotnējā deva jāievada vienu dienu pirms transplantācijas. Vairumā gadījumu šim mērķim piemērotāks ir Sandimmun koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Ieteicamā intravenozā deva ir 3-5 mg/kg dienā. Infūziju turpina šādā devā tūlīt pēc transplantācijas līdz 2 nedēļām, pirms pāriet uz uzturošo terapiju ar Sandimmun 12,5 mg/kg dienā, lietojot iekšķīgi 2 dalītās devās.

Uzturošā terapija jāturpina vismaz 3 mēnešus (vēlams 6 mēnešus), pirms devu pakāpeniski pazemina līdz nullei 1 gadu pēc transplantācijas.

Ja Sandimmun izmanto terapijas sākumā, ieteicamā dienas deva ir 12,5-15 mg/kg 2 dalītās devās, sākot ar dienu pirms transplantācijas.

Augstākas Sandimmun devas vai Sandimmun intravenozā ārstēšana var būt nepieciešama, ja ir kuņģa-zarnu trakta traucējumi, kuri var pazemināt zāļu absorbciju.

Dažiem pacientiem pēc ciklosporīna terapijas pārtraukšanas rodas GVHD, taču tas parasti labi padodas ārstēšanai, atsākot terapiju. Šādos gadījumos pacientiem jālieto iekšķīgi 10-12,5 mg/kg sākotnējā piesātinošā deva, kam seko iekšķīga uzturošā dienas deva, ar kuru iepriekš sasniegta pietiekamu efektivitāte. Viegla, hroniska GVHD gadījumā jālieto zemas Sandimmun devas.

Ar transplantāciju nesaistītas indikācijas

Lietojot Sandimmun jebkuras zemāk minētās ar transplantāciju nesaistītas indikācijas ārstēšanai, jāievēro šādi vispārēji nosacījumi.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas jānosaka nieru darbība sākuma stāvoklī, veicot vismaz divus mērījumus. Pēc MDRD formulas aprēķināto glomerulārās filtrācijas ātrumu (GFĀ) (*estimated glomerular filtration rate*) var izmantot nieru darbības noteikšanai pieaugušajiem, un, nosakot GFĀ bērniem, jāizmanto atbilstoša formula. Nepieciešams bieži pārbaudīt nieru darbības, jo Sandimmun var izraisīt nieru darbības traucējumus. Ja GFĀ samazinās vairāk nekā par 25% salīdzinot ar sākumstāvokli, veicot vairāk nekā vienu mērījumu pēc kārtas, Sandimmun deva jāsamazina par 25 līdz 50%. Ja GFĀ samazinās par vairāk nekā 35%, salīdzinot ar sākuma stāvokli, jāapsver tālāka Sandimmun devas samazināšana. Šie ieteikumi ir spēkā pat tad, ja pacienta mērījumu vērtības ir laboratorijas normas robežās. Ja viena mēneša laikā devas samazināšana nedod vēlamo rezultātu GFĀ uzlabošanā, ārstēšana ar Sandimmun jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nepieciešama regulāra asinsspiediena kontrole.

Pirms terapijas uzsākšanas ir nepieciešams noteikt bilirubīna līmeni un novērtēt aknu darbību darbību, un ārstēšanas laikā ir ieteicama rūpīga kontrole. Ieteicams noteikt lipīdu, kālija, magnija un urīnskābes līmeni asinīs pirms ārstēšanas uzsākšanas un periodiski ārstēšanas laikā.

Neregulāra ciklosporīna līmeņa asinīs kontrole var būt noderīga ar transplantāciju nesaistītu indikāciju gadījumā, piemēram, ja Sandimmun lieto vienlaikus ar vielām, kuras var mijiedarboties ar ciklosporīna farmakokinētiku, vai neparedzētas klīniskas atbildes reakcijas gadījumā (piemēram, terapeitiska efekta trūkums vai zāļu nepanesamība, kas izpaužas kā nieru darbības traucējumi).

Parastais lietošanas veids ir iekšķīgi. Ja lieto koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai, rūpīgi jāaprēķina piemērota intravenozi ievadāmā zāļu deva, kas atbilst iekšķīgi lietotajai devai. Ieteicams konsultēties ar ārstu, kuram ir pieredze ciklosporīna lietošanā.

Izņemot pacientus ar redzi apdraudošu endogēno uveītu un bērniem ar nefrotisko sindromu, citiem pacientiem kopējā dienas deva nedrīkst pārsniegt 5 mg/kg.

Uzturošajai ārstēšanai zemākā efektīvā un vislabāk panesamā deva jānosaka individuāli.

Pacientiem, kuriem noteiktajā laikā (sīkāku informāciju skatīt zemāk) nav sasniegta adekvāta atbildes reakcija vai efektīvā deva neatbilst noteiktajām drošuma vadlīnijām, ārstēšana ar Sandimmun jāpārtrauc.

Endogēnais uveīts

Lai panāktu remisiju, sākumā iesaka 5 mg/kg dienā iekšķīgi 2 dalītās devās, līdz tiek sasniegta aktīvā uveālā iekaisuma remisija un uzlabojas redzes asums. Rezistences gadījumos uz ierobežotu laiku devu var paaugstināt līdz 7 mg/kg dienā.

Lai sasniegtu sākotnējo remisiju vai lai darbotos pret iekaisumu acī, ja Sandimmun nepietiekami uzlabo situāciju, var pievienot sistēmisko kortikosteroīdu terapiju - prednizonu 0,2-0,6 mg/kg dienā vai līdzvērtīgu līdzekli. Pēc 3 mēnešiem kortikosteroīdu devu var samazināt līdz zemākajai efektīvajai devai.

Uzturošai terapijai deva pakāpeniski jāpazemina līdz zemākajam efektīvajam līmenim, kas remisijas fāzēs nedrīkst pārsniegt 5 mg/kg dienā.

Pirms imūnsupresantu lietošanas uzsākšanas jāizslēdz uveītu izraisošas infekcijas.

Nefrotiskais sindroms

Lai panāktu remisiju, ieteicamā dienas deva jālieto 2 dalītās devās.

Ja nieru darbība ir normāla (izņemot proteīnūriju), ieteicamā dienas deva ir:

- pieaugušajiem: 5 mg/kg;
- bērniem: 6 mg/kg.

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem sākuma deva nedrīkst pārsniegt 2,5 mg/kg dienā.

Sandimmun kombinācija ar zemām iekšķīgi lietojamo kortikosteroīdu devām ieteicama tad, ja Sandimmun monoterapijas iedarbība nav pietiekama, īpaši pacientiem, kuri ir steroīdrezistenti.

Atkarībā no glomerulopātijas veida, laiks līdz uzlabojumam variē no 3 līdz 6 mēnešiem. Ja pēc šī laika nav vērojama uzlabošanās, ārstēšana ar Sandimmun jāpārtrauc.

Devas jāpielāgo individuāli atkarībā no efektivitātes (proteīnūrija) un drošības, bet tās nedrīkst pārsniegt 5 mg/kg dienā pieaugušajiem un 6 mg/kg dienā bērniem.

Uzturošai terapijai deva pakāpeniski jāpazemina līdz zemākajam efektīvajam līmenim.

Reimatoīdais artrīts

Pirmās 6 ārstēšanas nedēļas ieteicamā deva ir 3 mg/kg dienā iekšķīgi 2 dalītās devās. Ja iedarbība nav pietiekama, dienas devu var pakāpeniski palielināt atkarībā no panesamības, bet tā nedrīkst pārsniegt 5 mg/kg. Lai sasniegtu pilnu efektivitāti, var būt nepieciešama līdz 12 nedēļas ilga ārstēšana ar Sandimmun.

Uzturošai terapijai deva jāpielāgo individuāli līdz zemākajam efektīvajam līmenim atkarībā no panesamības.

Sandimmun var lietot kombinācijā ar kortikosteroīdiem mazās devās un/vai nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Sandimmun var kombinēt arī ar mazu metotreksāta devu vienreiz nedēļā pacientiem, kuriem ir nepietiekama atbildes reakcija tikai uz metotreksātu, sākumā izmantojot 2,5 mg/kg Sandimmun dienā 2 dalītās devās ar iespēju paaugstināt devu, ja to atļauj panesamība.

Psoriāze

Ārstēšana ar Sandimmun jāuzsāk ārstam ar pieredzi psoriāzes diagnosticēšanā un ārstēšanā. Šī stāvokļa dažādības dēļ ārstēšanai jābūt individuālai. Remisijas indukcijai ieteicamā sākuma deva ir 2,5 mg/kg dienā iekšķīgi 2 dalītās devās. Ja pēc 1 mēneša nav uzlabošanās, dienas devu var pakāpeniski palielināt, bet tā nedrīkst pārsniegt 5 mg/kg. Ārstēšana jāpārtrauc, ja 6 nedēļas, lietojot 5 mg/kg nevar panākt psoriātisko bojājumu uzlabošanos vai arī ja efektīvā deva neatbilst noteiktajām drošības normām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sākuma deva 5 mg/kg dienā ir pamatota pacientiem, kuriem nepieciešama strauja stāvokļa uzlabošana. Sasniedzot apmierinošu atbildes reakciju, Sandimmun lietošanu var pārtraukt, un turpmāku recidīvu var ārstēt ar atkārtotu Sandimmun lietošanu tādā pašā efektīvā devā. Dažiem pacientiem var būt nepieciešama ilgstoša uzturošā terapija.

Uzturošai terapijai deva jāpielāgo individuāli līdz zemākajam efektīvajam līmenim, un tā nedrīkst pārsniegt 5 mg/kg dienā.

Atopiskais dermatīts

Ārstēšana ar Sandimmun jāuzsāk ārstam ar pieredzi atopiskā dermatīta diagnosticēšanā un ārstēšanā. Šīs slimības dažādības dēļ ārstēšanai jābūt individuālai. Ieteicamā deva ir 2,5-5 mg/kg dienā 2 dalītās devās iekšķīgi. Ja ar sākuma devu 2,5 mg/kg dienā nesasniedz apmierinošu atbildes reakciju 2 terapijas nedēļu laikā, dienas devu var strauji palielināt līdz maksimālajai - 5 mg/kg. Ļoti smagos gadījumos strauju un adekvātu slimības kontroli panāk, ārstēšanu sākot ar 5 mg/kg dienā. Tad, kad sasniegta apmierinoša atbildes reakcija, deva pakāpeniski jāsamazina un, ja iespējams, Sandimmun lietošana jāpārtrauc. Iespējamo recidīvu var ārstēt ar atkārtotu Sandimmun kursu.

Lai gan uzlabošanos var panākt ar 8 nedēļu ilgu ārstēšanas kursu, pierādīts, ka 1 gadu ilga ārstēšana ir efektīva un to labi panes, ievērojot ārstēšanas vadlīnijas.

Dažādu ciklosporīnu saturošu iekšķīgi lietojamu zāļu formu savstarpējā nomaina

Vienas ciklosporīnu saturošas iekšķīgi lietojamās zāļu formas nomaina ar citām jāveic ārsta uzraudzībā, tajā skaitā transplantācijas pacientiem jākontrolē ciklosporīna līmenis asinīs.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Visas indikācijas

Ciklosporīns minimāli izdalās ar urīnu un tā farmakokinētiku būtiski neietekmē nieru darbības traucējumi (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tomēr iespējamās nefrotoksicitātes dēļ (skatīt 4.8. apakšpunktu) ieteicams rūpīgi kontrolēt nieru darbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar transplantāciju nesaistītas indikācijas

Izņemot pacientus, kuriem tiek ārstēts nefrotiskais sindroms, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nevajadzētu lietot ciklosporīnu (skatīt apakšpunktu par papildus piesardzību ar transplantāciju nesaistītu indikāciju gadījumā 4.4 apakšpunktā). Pacientiem ar nefrotisko sindromu un nieru darbības traucējumiem sākuma deva nedrīkst pārsniegt 2,5 mg/kg/dienā.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Ciklosporīns plaši metabolizējas aknās. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem var novērot aptuveni 2- līdz 3- kārtīgu ciklosporīna iedarbības palielināšanos. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem var būt nepieciešams pielāgot devu, lai asinīs saglabātu koncentrāciju ieteicamās mērķa koncentrācijas robežās, (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu) un ieteicams kontrolēt ciklosporīna koncentrāciju asinīs, līdz sasniegts stabils līmenis.

Pediātriskā populācija

Klīniskos pētījumos piedalījās bērni, kas vecāki par 1 gadu. Vairākos pētījumos konstatēts, ka pediātriskiem pacientiem nepieciešamas un arī viņi panes lielākas Sandimmun devas uz kg ķermeņa masas nekā pieaugušie.

Sandimmun lietošana bērniem nav ieteicama citu ar transplantāciju nesaistītu indikāciju gadījumā, izņemot nefrotiskā sindroma ārstēšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti (vecumā no 65 gadiem un vecāki)

Pieredze ar Sandimmun lietošanu gados vecākiem cilvēkiem ir ierobežota.

Reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos ar ciklosporīnu, terapijas laikā pacientiem vecumā no 65 gadiem un vecākiem daudz biežāk novēroja sistoliskās hipertensijas attīstību un seruma kreatinīna līmeņa paaugstināšanos $\geq 50\%$, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, pēc 3-4 mēnešu terapijas.

Izvēloties devas gados vecākiem cilvēkiem, jāievēro piesardzība, parasti sākot ar devas diapazona zemāko devu un ņemot vērā biežāku aknu, nieru darbības vai sirds funkcijas pazemināšanos un citas blakus saslimšanas, vai citu zāļu lietošanu un paaugstinātu jutību pret infekcijām.

Lietošanas veids

Iekšķīgi lietošanai

Sandimmun šķīdums iekšķīgi lietošanai jāatšķaida stikla glāzē (ne plastmasas) ar aukstu šokolādes dzērienu, pienu, augļu sulu vai kolu tieši pirms lietošanas, tas labi jāapmaisa un uzreiz jāizdzer. Nevajag lietot greipfrūtu sulu atšķaidīšanai, jo tā, iespējams, mijiedarbojas ar citohroma P450 atkarīgo enzīmu sistēmu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Šļircei nedrīkst saskarties ar šķīdinātāju. Glāze labi jāizskalo ar nelielu daudzumu šķīdinātāja, lai nodrošinātu, ka ir iedzerta visa deva. Šļirci nevajag skalot, bet gan noslaucīt no ārpusē ar sausu drāniņu, lai notīrītu atlikušos šķīduma pilienus (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Lietošana kombinācijā ar divšķautņu asinszāles (*Hypericum perforatum*) preparātiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana kombinācijā ar zālēm, kas ir vairāku zāļu transportētāja P-glikoproteīna vai organisko anjonu transportproteīnu (OATP) substrāti, un kuru koncentrācijas paaugstināšanās plazmā ir saistīta ar smagiem un/vai dzīvībai bīstamiem gadījumiem, piemēram, bosentānu, dabigatrāna eteksilātu un aliskirēnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Medicīniskā uzraudzība

Sandimmun drīkst izrakstīt tikai ārsti, kuriem ir pieredze imūnsupresīvajā terapijā un kuri var veikt nepieciešamo ārstēšanu, ieskaitot regulāru pacienta izmeklēšanu, asinsspiediena mērīšanu un laboratorisko drošības rādītāju kontroli. Transplantācijas pacientiem, kuri saņem šīs zāles, jāārstē iestādēs, kur pieejami adekvāti laboratoriskie un citi medicīniskie izmeklējumi. Ārstam, kas atbild par uzturošo terapiju, jābūt pilnai informācijai par pacienta stāvokli.

Limfomas un citi ļaundabīgie audzēji

Tāpat kā citi imūnsupresanti, ciklosporīns paaugstina limfomu un citu ļaundabīgo audzēju (īpaši ādas) risku. Paaugstinātais risks vairāk ir saistīts ar imūnsupresijas pakāpi un ilgumu, nekā ar specifisku līdzekļu lietošanu.

Tādēļ piesardzīgi jāordinē ārstēšanas shēma, kas satur vairākus imūnsupresantus (tajā skaitā ciklosporīna), jo tas var izraisīt limfoproliferatīvus traucējumus un norobežotu orgānu audzējus (ir ziņojumi par gadījumiem ar letālu iznākumu).

Ņemot vērā ādas ļaundabīgo audzēju attīstības risku, pacientus, kuri lieto Sandimmun, it īpaši tos, kuriem ārstē psoriāzi vai atopisko dermatītu, jābrīdina, ka jāizvairās no pārlieku uzturēšanās saulē bez aizsarglīdzekļiem, un šādiem pacientiem nedrīkst vienlaicīgi nozīmēt ārstēšanu ar ultravioleto B apstarošanu vai PUVA fotoķīmijterapiju.

Infekcijas

Tāpat kā citi imūnsupresanti, ciklosporīns predisponē pacientus dažādu bakteriālu, sēnīšu, parazitisku un vīrusu infekciju, bieži oportūnistisku patogēnu attīstībai. Pacientiem, kuri lietoja ciklosporīnu, novēroja latentas poliomvīrusa infekcijas, kas var izraisīt ar poliomvīrusu saistītu nefropātiju (PVIN), it īpaši BK vīrusa izraisītu nefropātiju (BKVIN), vai ar *John Cunningham* (JC) vīrusu saistītas progresīvas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) aktivāciju. Šie stāvokļi visbiežāk saistīti ar vispārēju imūnās sistēmas nomākumu un jāņem vērā, nosakot diagnozi pacientiem ar imūnsupresiju un nieru darbības pasliktināšanos vai neiroloģiskiem simptomiem. Ziņots arī par smagiem gadījumiem un/vai gadījumiem ar letālu iznākumu. Pacientiem, kuri pakļauti ilgstošai kombinētai imūnsupresīvai terapijai, jāizmanto efektīvas profilaktiskas un terapeitiskas stratēģijas metodes.

Nieru toksicitāte

Ārstēšanas laikā ar Sandimmun var rasties bieža un potenciāli bīstama komplikācija - kreatinīna un urīnvielas līmeņa paaugstināšanās serumā. Šīs funkcionālās izmaiņas ir atkarīgas no devas un, terapiju uzsākot, ir atgriezeniskas, parasti tām ir atbildes reakcija uz devas pazemināšanu. Ilgstošas ārstēšanas laikā daži pacientiem var rasties strukturālas izmaiņas nierēs (piemēram, intersticiāla fibroze), kas pacientiem ar nieres transplantāciju jāatšķir no pārmaiņām, ko rada hroniska treme. Tādēļ nepieciešams bieži kontrolēt nieru darbību saskaņā ar vietējām vadlīnijām konkrētai indikācijai (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte

Sandimmun var arī izraisīt no devas atkarīgu atgriezenisku bilirubīna un atsevišķos gadījumos aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos serumā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēcreģistrācijas periodā saņemti atsevišķi spontāni ziņojumi par hepatotoksicitāti un aknu bojājumu, tajā skaitā ar holestāzi, dzelti, hepatītu un aknu darbības traucējumiem, gadījumiem pacientiem, kurus ārstēja ar ciklosporīnu. Vairumā gadījumu pacientiem konstatēja būtiskas blakusslimības, pamatslimības un citus jaucējfaktorus, tajā skaitā infekciju izraisītas komplikācijas un hepatotoksisku zāļu vienlaicīgu lietošanu. Atsevišķos gadījumos, galvenokārt transplantācijas pacientiem, ziņots par letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Nepieciešams rūpīgi kontrolēt rādītājus, kuri atspoguļo aknu darbības un patoloģisku rādītāju gadījumā var būt nepieciešams pazemināt devu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti (vecumā no 65 gadiem un vecāki)

Gados vecākiem pacientiem īpaši rūpīgi jākontrolē nieru darbība.

Ciklosporīna koncentrācijas kontrole (skatīt 4.2. apakšpunktu)

Lietojot Sandimmun transplantācijas pacientiem, būtisks drošības pasākums ir regulāra ciklosporīna koncentrācijas asinīs kontrole. Lai kontrolētu ciklosporīna koncentrāciju asinīs, priekšroka dodama specifiskām monoklonālām antivielām (priekšzāļu noteikšana). Tāpat var izmantot arī augstspiediena šķidruma hromatogrāfijas (HPLC-*high pressure liquid chromatography*) metodi, kura arī nosaka priekšzāles. Ja lieto plazmu vai serumu, jāievēro standarta separācijas protokols (laiks un temperatūra). Sākotnējai aknu transplantācijas pacientu kontrolei jālieto vai nu specifiskās monoklonālās antivielas, vai paralēlie mērījumi, izmantojot gan specifiskās monoklonālās antivielas, gan nespecifiskās monoklonālās antivielas, lai nodrošinātu tādu devu, kas nodrošina atbilstošu imūnsupresiju.

Pacientiem ar indikācijām, kas nav saistītas ar transplantāciju, ir ieteicams periodiski kontrolēt ciklosporīna līmeni asinīs, piemēram, ja Sandimmun lieto vienlaicīgi ar vielām, kuras var mijiedarboties ar ciklosporīna farmakokinētiku, vai neparedzētas klīniskas atbildes reakcijas gadījumā (piemēram, terapeitiska efekta trūkums vai zāļu nepanesamība, kas izpaužas kā nieru darbības traucējumi).

Jāatceras, ka ciklosporīna koncentrācija asinīs, plazmā un serumā ir tikai viens no daudzajiem faktoriem, kas ietekmē pacienta klīnisko stāvokli. Tāpēc rezultāti jāizmanto tikai kā vadlīnija devai saistībā ar pārējiem klīniskajiem un laboratoriskajiem rādītājiem.

Hipertensija

Terapijas laikā ar Sandimmun regulāri jākontrolē asinsspiediens. Ja attīstās hipertensija, jāordinē hipotensīva terapija. Priekšroka jādod tādām antihipertensīvajām līdzekļiem, kas neietekmē ciklosporīna farmakokinētiku, piemēram, isradipīnam (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lipīdu līmeņa paaugstināšanās asinīs

Tā kā ziņots, ka Sandimmun izraisa atgriezenisku nelielu lipīdu līmeņa paaugstināšanos asinīs, ieteicams noteikt lipīdu līmeni pirms ārstēšanas un vienu mēnesi pēc ārstēšanas uzsākšanas. Ja konstatēts paaugstināts lipīdu līmenis, jāapsver tauku ierobežošana diētā un vajadzības gadījumā arī zāļu devas pazemināšana.

Hiperkaliēmija

Ciklosporīns paaugstina hiperkaliēmijas risku, īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Piesardzība nepieciešama arī vienlaicīgi lietojot ciklosporīnu un kāliju aizturošas zāles, (piemēram, kāliju aizturošus diurētiskos līdzekļus, angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitorus, angiotenzīna II receptoru antagonistus) un kāliju saturošas zāles, kā arī pacientiem, kas lieto ar kāliju bagātu diētu. Šādās situācijās ieteicama kālija līmeņa kontrole.

Hipomagnēmija

Ciklosporīns paaugstina magnija klīrensu. Tas var izraisīt simptomātisku hipomagnēmiju, galvenokārt peri-transplantācijas periodā. Peri-transplantācijas periodā ieteicama magnija līmeņa kontrole, it

sevišķi neiroloģisku simptomu/pazīmju gadījumā. Ja ir nepieciešams, jāordinē magniju papildinoša terapija.

Hiperurikēmija

Ārstējot pacientus ar hiperurikēmiju, jāievēro piesardzība.

Dzīvas novājinātas vakcīnas

Ciklosporīna terapijas laikā vakcinācija var būt mazāk efektīva; jāizvairās no dzīvu novājinātu vakcīnu lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Mijiedarbība

Lietojot ciklosporīnu vienlaicīgi ar zālēm, kas var būtiski paaugstināt vai samazināt ciklosporīna koncentrāciju plazmā, inhibējot vai inducējot CYP3A4 un/vai P-glikoproteīnu, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Uzsākot ciklosporīna lietošanu kopā ar aktīvām vielām, kas paaugstina ciklosporīna koncentrāciju, vai vielām, kurām ir nefrotoksisks sinerģisms, jākontrolē nieru toksicitāte (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Jāizvairās no ciklosporīna lietošanas kopā ar takrolimu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ciklosporīns ir CYP3A4, vairāku zāļu transportētāja P-glikoproteīna un organiska anjona transportproteīnu (*organic anion transporter proteins*) inhibitors, un tā vienlaicīga lietošana ar citām zālēm, kas ir šo enzīmu un/vai transportētāju substrāti, var paaugstināt šo zāļu koncentrāciju plazmā. Lietojot ciklosporīnu kopā ar šādām zālēm, jāievēro piesardzība vai jāizvairās no šo zāļu vienlaicīgas lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ciklosporīns pastiprina HMG-CoA reduktāzes inhibitoru (statīnu) iedarbību. Lietojot kopā ar ciklosporīnu, statīnu deva jāsamazina un jāizvairās no atsevišķu statīnu lietošanas kopā ar ciklosporīnu, saskaņā ar norādījumiem to zāļu aprakstos. Pacientiem, kuriem rodas miopātijas simptomi un pazīmes, vai kuriem ir predisponējoši sekundāri rabdomiolīzes izraisīti smagu nieru bojājumu, tajā skaitā nieru mazspējas, riska faktori, ārstēšana ar statīniem uz laiku jāpārtrauc vai jāatceļ (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pēc ciklosporīna lietošanas kopā ar *lerkanidipīnu*, *lerkanidipīna* AUC palielinājās trīs reizes un ciklosporīna AUC palielinājās par 21%. Tādēļ jāizvairās no ciklosporīna lietošanas kopā ar *lerkanidipīnu*. Ciklosporīna lietošana 3 stundas pēc *lerkanidipīna* lietošanas neizmainīja *lerkanidipīna* AUC, bet ciklosporīna AUC palielinājās par 27%. Tādēļ, lietojot šo kombināciju, jāievēro piesardzība un vismaz 3 stundu intervāls starp zāļu lietošanu.

Speciālas palīgvielas: polioksil-40 hidroģenēta rīcinella

Sandimmun satur polioksil-40 hidroģenētu rīcinellu, kas var izraisīt kuņģa darbības traucējumus un caureju.

Speciālas palīgvielas: etilspirts

Sandimmun satur aptuveni 12 tilp.% etilspirta. 500 mg Sandimmun deva satur 500 mg etilspirta, kas atbilst aptuveni 15 ml alus vai 5 ml vīna. Tas var kaitēt pacientiem, kuri slimo ar alkoholismu, un tas jāņem vērā grūtniecēm vai sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, pacientiem ar aknu slimību vai epilepsiju, vai, ja pacients ir bērns.

Papildus piesardzība ar transplantāciju nesaistītu indikāciju gadījumos

Ciklosporīnu nedrīkst ordinēt pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (izņemot pacientus ar nefrotisko sindromu un pieļaujamu nieru darbības traucējumu pakāpi), nekontrolētu hipertensiju un infekcijām, vai jebkādām ļaundabīgām slimībām.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas jāveic ticams nieru darbības novērtējums sākuma stāvoklī, izmantojot vismaz divus GFĀ mērījumus. Terapijas laikā bieži jākontrolē nieru darbība, lai varētu pielāgot devu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Papildus piesardzība endogēnā uveīta gadījumā

Sandimmun jālieto piesardzīgi pacientiem ar neiroloģisku Behčeta sindromu. Šo pacientu neiroloģiskais stāvoklis ir rūpīgi jākontrolē.

Pieejama tikai ierobežoti dati par Sandimmun lietošanu bērniem ar endogēno uveītu.

Papildus piesardzība nefrotiskā sindroma gadījumā

Pacientiem ar sākotnējiem nieru darbības traucējumiem ārstēšana jāsāk ar 2,5 mg/kg dienā, un viņi ļoti rūpīgi jānovēro.

Dažiem pacientiem var būt grūti atšķirt Sandimmun izraisītus nieru darbības traucējumus no nieru darbības traucējumiem, kas saistīti ar nefrotisko sindromu. Tas izskaidro, kāpēc retos gadījumos novēroti ar Sandimmun saistīti strukturāli nieru bojājumi bez kreatinīna paaugstināšanās serumā. Pacientiem ar steroīdatkarīgo minimālo izmaiņu nefropātiju jāapsver nieru biopsijas nepieciešamība, ja Sandimmun terapija lietota vairāk nekā 1 gadu.

Pacientiem ar nefrotisko sindromu, kuri ārstēti ar imūnsupresīviem līdzekļiem (ieskaitot ciklosporīnu), reizēm ziņots par ļaundabīgiem audzējiem (ieskaitot Hodžkina limfomu).

Papildus piesardzība reimatoīdā artrīta gadījumā

Pēc 6 mēnešu terapijas nieru darbība jāpārbauda ik pēc 4-8 nedēļām atkarībā no slimības stabilitātes, vienlaicīgi lietotām zālēm un blakusslimībām. Biežākas pārbaudes nepieciešamas tad, kad tiek paaugstināta Sandimmun deva vai arī tiek uzsākta vienlaicīga terapija ar nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem, vai palielināta to deva. Zāļu lietošanas pārtraukšana var būt nepieciešama arī gadījumā, ja ārstēšanas laikā ar Sandimmun rodas hipertensija, ko nav iespējams kontrolēt ar atbilstošu terapiju.

Tāpat kā citu ilgstošu imūnsupresīvu (tajā skaitā ciklosporīna) terapiju laikā, jāpatur prātā paaugstinātais limfoproliferatīvo slimību risks. Īpaša piesardzība jāievēro, ordinējot Sandimmun kombinācijā ar metotreksātu nefrotoksiskās sinerģijas dēļ.

Papildus piesardzība psoriāzes gadījumā

Sandimmun lietošanas pārtraukšana ir ieteicama, ja ārstēšanas laikā ar Sandimmun rodas hipertensija, ko nav iespējams kontrolēt ar atbilstošu terapiju.

Gados vecākiem cilvēkiem šī ārstēšana jāordinē tikai invaliditāti izraisošas psoriāzes gadījumā, un īpaši rūpīgi jākontrolē nieru darbība.

Pieejami tikai ierobežoti dati par Sandimmun lietošanu bērniem ar psoriāzi.

Psoriāzes pacientiem, kuri saņem ciklosporīnu, kā arī tiem, kuri saņem standarta imūnsupresīvo terapiju, ziņots par ļaundabīgo audzēju (īpaši ādas) attīstību. Pirms sākt ārstēšanu ar Sandimmun, jāizdara ādas biopsija no tām ādas bojājumu vietām, kuras nav tipiskas psoriāzei, bet var būt ļaundabīgas vai priekšvēža stadijās. Pacienti ar ļaundabīgiem vai priekšvēža ādas bojājumiem jāārstē ar Sandimmun tikai pēc šādu ādas bojājumu atbilstošas ārstēšanas un ja nav citu sekmīgas terapijas izvēles iespēju.

Dažiem pacientiem ar psoriāzi, kuri saņēma Sandimmun, novērotas limfoproliferatīvas slimības. Stāvoklis uzlabojās, nekavējoties pārtraucot zāļu lietošanu.

Pacientiem, kuri lieto Sandimmun, nedrīkst vienlaicīgi nozīmēt ārstēšanu ar ultravioleto B apstarošanu vai PUVA fotoķīmijterapiju.

Papildus piesardzība atopiskā dermatīta gadījumā

Sandimmun lietošanas pārtraukšana ir ieteicama, ja ārstēšanas laikā ar Sandimmun rodas hipertensija, ko nav iespējams kontrolēt ar atbilstošu terapiju.

Pieredze par Sandimmun lietošanu bērniem atopiskā dermatīta gadījumā ir ierobežota.

Gados vecākiem cilvēkiem jāordinē šī ārstēšana tikai invaliditāti izraisoša atopiskā dermatīta gadījumā, un īpaši rūpīgi jākontrolē nieru darbība.

Labdabīga limfadenopātija ir bieži saistīta ar atopiskā dermatīta uzliesmojumu, un tā vienmēr beidzas spontāni vai saistībā ar vispārēju stāvokļa uzlabošanos.

Limfadenopātija, kas rodas ārstēšanas laikā ar ciklosporīnu, regulāri jākontrolē.

Limfadenopātija, kura saglabājas, neskatoties uz slimības aktivitātes samazināšanos, jāizmeklē ar biopsijas palīdzību, lai pārliecinātos, ka tā nav limfoma.

Pirms sākt ārstēšanu ar Sandimmun, jāizārstē aktīva *herpes simplex* infekcija, taču tā nav iemesls zāļu lietošanas pārtraukšanai, ja tā rodas ārstēšanas laikā, izņemot smagus gadījumus.

Staphylococcus aureus izraisītas ādas infekcijas nav absolūta kontrindikācija Sandimmun terapijai, taču tās nepieciešams ārstēt ar atbilstošu antibakteriālu terapiju. Jāizvairās no eritromicīna lietošanas iekšķīgi, jo tas var paaugstināt ciklosporīna koncentrāciju asinīs (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja nav citas iespējas, ieteicams rūpīgi novērot ciklosporīna līmeni asinīs, nieru darbību un iespējamās ciklosporīna blakusparādības.

Pacientiem, kuri lieto Sandimmun, nedrīkst vienlaicīgi nozīmēt ārstēšanu ar ultravioleto B apstarošanu vai PUVA fotoķīmijterapiju.

Lietošana bērniem ar transplantāciju nesaistītu indikāciju gadījumos

Izņemot nefrotiskā sindroma ārstēšanu, nav pieejami pietiekami dati par ārstēšanas pieredzi ar Sandimmun; tā lietošana bērniem vecumā līdz 16 gadiem ar transplantāciju nesaistītu indikāciju, izņemot nefrotisko sindromu, gadījumā nav ieteicama.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbība ar citām zālēm

Daudzas zāles, par ko saņemti mijiedarbības ziņojumi ar ciklosporīnu, un kam ir adekvāti pamatoti mijiedarbība un klīniska ietekme, uzskaitītas zemāk.

Dažādi preparāti vai nu paaugstina vai pazemina ciklosporīna koncentrāciju plazmā, inhibējot vai inducējot enzīmus, kas iesaistīti ciklosporīna metabolismā, īpaši CYP3A4.

Ciklosporīns ir arī CYP3A4, daudzu zāļu transportētāja P-glikoproteīna un organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP) inhibitors, un tā vienlaicīga lietošana ar citām zālēm var paaugstināt šo enzīmu substrātu un/vai transportieru koncentrāciju plazmā.

Zāles, kas samazina vai paaugstina ciklosporīna biopieejamību: pacientiem ar transplantātiem nepieciešama bieža ciklosporīna koncentrācijas noteikšana un, ja nepieciešams, devas pielāgošana, īpaši, uzsākot zāļu lietošanu vai pārtraucot vienlaicīgi lietotās zāles. Pacientiem, kuriem nav veikta transplantācija, cēloņsakarība starp koncentrāciju asinīs un klīnisko iedarbību ir mazāk izpētīta. Ja zāles, kas paaugstina ciklosporīna koncentrāciju, lieto vienlaicīgi, lietderīgāka ir bieža nieru darbības kontrole un ar ciklosporīnu saistītu blakusparādību rūpīga uzraudzība nekā šo zāļu koncentrācijas noteikšana asinīs.

Zāles, kas pazemina ciklosporīna koncentrāciju

Ir sagaidāms, ka visi CYP3A4 un/vai P-glikoproteīna induktori pazemina ciklosporīna koncentrāciju. Piemēram, zāles, kas pazemina ciklosporīna koncentrāciju, ir:

barbiturāti, karbamazepīns, okskarbazepīns, fenitoīns, nafcilīns, sulfadimidīns i.v., probukols, orlistats, Hypericum perforatum (divšķautņu asinszāle), tiklopidīns, sulfīnpirazons, terbinafīns, bosentāns.

Divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošus preparātus nedrīkst lietot kopā ar Sandimmun, jo pastāv risks, ka var samazināties ciklosporīna koncentrācija asinīs, kas savukārt var samazināt zāļu efektivitāti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Rifampicīns inducē ciklosporīna metabolismu zarnās un aknās. Vienlaicīgas lietošanas laikā var būt nepieciešams 3 līdz 5 reizes palielināt ciklosporīna devas.

Oktreotīds samazina ciklosporīna perorālo absorbciju, un var būt nepieciešams par 50% palielināt ciklosporīna devu vai pāriet uz intravenozu ievadīšanu.

Zāles, kas paaugstina ciklosporīna koncentrāciju

Visi CYP3A4 un/vai P-glikoproteīna inhibitori var paaugstināt ciklosporīna koncentrāciju. Piemēram, *nikardipīns, metoklopramīds, perorālie kontracepcijas līdzekļi, metilprednizolons (lielās devās), allopurinols, holskābe un tās atvasinājumi, proteāžu inhibitori, imatinībs, kolhicīns, nefazodons.*

Makrolīdu antibiotikas: eritromicīns var 4- līdz 7- kārt palielināt ciklosporīna iedarbību, dažreiz izraisot nefrotoksicitāti. Tika ziņots, ka *klaritromicīns* palielināja ciklosporīna iedarbību 2 reizes. *Azitromicīns* paaugstina ciklosporīna koncentrāciju par aptuveni 20%.

Azola grupas antibiotikas: ketokonazols, flukonazols, itrakonazols un vorikonazols var vairāk nekā 2 reizes palielināt ciklosporīna iedarbību.

Verapamils paaugstina ciklosporīna koncentrāciju asinīs 2 līdz 3 reizes.

Vienlaicīga ordinēšana ar *telaprevīru* izraisīja 4,64- kārtīgu ciklosporīna devas standartizētās iedarbības (*dose normalised exposure*) (AUC) palielināšanos.

Amiodarons būtiski paaugstina ciklosporīna koncentrāciju plazmā; vienlaicīgi paaugstinās kreatinīna līmenis serumā. Šī mijiedarbība var būt novērota ilgu laiku pēc amiodarona lietošanas pārtraukšanas, jo tam ir ļoti liels eliminācijas pusperiods (aptuveni 50 dienas).

Tika ziņots, ka *danazols* aptuveni par 50% paaugstina ciklosporīna koncentrāciju asinīs.

Diltiazēms (devās 90 mg/dienā) var paaugstināt ciklosporīna koncentrāciju plazmā līdz pat 50%.

Imatinībs var palielināt ciklosporīna iedarbību un C_{max} aptuveni par 20%.

Mijiedarbība ar uzturu

Ziņots, ka vienlaicīga greipfrūtu un greipfrūtu sulas lietošana paaugstina ciklosporīna biopieejamību.

Kombinācijas ar paaugstinātu nefrotoksicitātes risku

Piesardzība jāievēro, lietojot ciklosporīnu kopā ar citām aktīvām vielām, kurām ir nefrotoksisks sinerģisms, piemēram: *aminoglikozīdiem (t.sk., gentamicīnu, tobramicīnu), amfotericīnu B, ciprofloksacīnu, vankomicīnu, trimetoprimu (+ sulfametoksazolu); fibrīnskābes atvasinājumiem (piemēram, bezafibrātu, fenofibrātu) nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (t.sk., diklofenaku, naproksēnu, sulindaku); melfalanu histamīn- H_2 -receptoru antagonistiem (piemēram, cimetidīnu, ranitidīnu); metotreksātu (skatīt 4.4. apakšpunktu).*

Vienlaicīgi lietojot zāles, kurām var būt nefrotoksisks sinerģisms, rūpīgi jākontrolē nieru darbība. Ja novēro būtiskus nieru darbības traucējumus, kombinētā terapijā lietoto zāļu deva jāsamazina vai jāapsver alternatīva terapija.

Nefrotoksicitātes riska un farmakokinētiskās mijiedarbības caur CYP3A4 un/vai P-gp dēļ jāizvairās no ciklosporīna lietošanas kopā ar takrolimu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ciklosporīna iedarbība uz citām zālēm

Ciklosporīns ir CYP3A4, vairāku zāļu transportētāja P-glikoproteīna (*multidrug efflux transporter P-glycoprotein*) (P-gp) un organiska anjona transportproteīnu (*organic anion transporter proteins*) inhibitors. Vienlaicīga lietošana ar citām zālēm, kas ir CYP3A4, P-gp un OATP substrāti, var paaugstināt šo zāļu koncentrāciju plazmā.

Daži piemēri ir minēti zemāk.

Ciklosporīns var samazināt arī *digoksīna, kolhicīna, prednizolona, HMG-CoA reduktāzes inhibitoru (statīnu)* un *etopozīda* klīrensu. Ja kādas no šīm zālēm lieto kopā ar ciklosporīnu, ir nepieciešama rūpīga klīniska novērošana, lai varētu laicīgi noteikt zāļu toksisko iedarbību, kam seko šo zāļu devu samazināšana vai lietošanas pārtraukšana. Ordinējot vienlaicīgi ar ciklosporīnu, statīnu deva jāsamazina un jāizvairās no noteiktu statīnu lietošanas atbilstoši to zāļu apraksta norādījumiem. Iedarbības izmaiņas, lietojot ciklosporīnu kopā ar biežāk lietotajiem statīniem, apkopotas 1. tabulā. Statīnu terapiju nepieciešams uz laiku pārtraukt vai atcelt pacientiem, kuriem parādījušās miopātijas pazīmes un simptomi, vai pacientiem ar noslieci uz smagiem nieru bojājumiem, ieskaitot sekundāru nieru mazspēju rabdomiolīzes gadījumā.

1. tabula. Kopsavilkums par iedarbības izmaiņām, lietojot statīnus kopā ar ciklosporīnu

Statīns	Pieejamās devas	Cik reižu izmainās iedarbība, lietojot kopā ar ciklosporīnu
Atorvastatīns	10-80 mg	8-10
Simvastatīns	10-80 mg	6-8
Fluvastatīns	20-80 mg	2-4
Lovastatīns	20-40 mg	5-8
Pravastatīns	20-80 mg	5-10
Rosuvastatīns	5-40 mg	5-10
Pitavastatīns	1-4 mg	4-6

Lietoja vienlaicīgi ciklosporīnu un lerkanidipīnu, jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietoja ciklosporīnu kopā ar *aliskirēnu*, kas ir P-gp substrāts, aliskirēna $C_{\max}$ palielinājās aptuveni 2,5 reizes un AUC palielinājās aptuveni 5 reizes. Tomēr ciklosporīna farmakokinētiskās īpašības būtiski nemainījās. Ciklosporīna lietošana kopā ar aliskirēnu nav ieteicama (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ciklosporīna inhibējošās iedarbības dēļ nav ieteicams to lietot kopā ar dabigatrāna eteksilātu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vienlaicīgi ordinējot *nifedipīnu* un ciklosporīnu, var paaugstināties smaganu hiperplāzijas rādītājs, salīdzinot ar ciklosporīna monoterapijā novēroto rādītāju.

Vienlaicīga *diklofenaka* un ciklosporīna lietošana var izraisīt būtisku diklofenaka biopieejamības palielināšanos ar iespējamiem atgriezeniskiem nieru darbības traucējumiem. Diklofenaka biopieejamības palielināšanos visdrīzāk izraisa pirmā loka metabolisma samazināšanās. Ja *nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus* ar zemu pirmā loka metabolismu (piem., acetilsalicilskābe) lieto vienlaicīgi ar ciklosporīnu, to biopieejamības palielināšanās nav sagaidāma.

Pētījumos, kuros lietoja *everolima* vai *sirolima* kombināciju ar ciklosporīna mikroemulsiju pilnā devā, novēroja kreatinīna līmeņa paaugstināšanos serumā. Šī iedarbība bieži ir atgriezeniska, samazinot ciklosporīna devu. Everolims un sirolims tikai nedaudz ietekmē ciklosporīna farmakokinētiku. Ciklosporīna vienlaicīga lietošana ievērojami paaugstina everolima un sirolima līmeni asinīs.

Piesardzība jāievēro vienlaicīgi lietojot *kāliju aizturošas zāles* (piemēram, *kāliju aizturošus diurētiskos līdzekļus, angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitorus, angiotenzīna II receptoru antagonistus*) vai *kāliju saturošas zāles*, jo tas var ievērojami paaugstināt kālija līmeni serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ciklosporīns var paaugstināt *repaglinīda* koncentrāciju plazmā un tādējādi paaugstināt hipoglikēmijas risku.

Veseliem brīvprātīgajiem, lietojot ciklosporīnu kopā ar *bosentānu*, bosentāna iedarbība palielinājās vairākas reizes un ciklosporīna iedarbība samazinājās par 35%. Ciklosporīna lietošana kopā ar bosentānu nav ieteicama (skatīt iepriekš apakšpunktu „Zāles, kas pazemina ciklosporīna koncentrāciju” un 4.3. apakšpunktu).

Veseliem brīvprātīgajiem, lietojot ciklosporīnu kopā ar vairākām *ambrisentāna* devām, ambrisentāna iedarbība palielinājās aptuveni 2 reizes, kamēr ciklosporīna iedarbība palielinājās nedaudz (aptuveni par 10%).

Onkoloģiskajiem pacientiem pēc lielu ciklosporīna devu intravenozas ievadīšanas kopā ar *antraciklīna grupas antibiotikām* (piemēram, *doksorubicīnu, mitoksantronu, daunorubicīnu*) novēroja būtisku antraciklīna grupas antibiotiku iedarbības palielināšanos.

Ārstēšanas laikā ar ciklosporīnu vakcinācija var būt mazāk efektīva, un jāizvairās no dzīvu novājinātu vakcīnu lietošanas.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi ir veikti vienīgi pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti žurkām un trušiem.

Pieredze ar Sandimmun lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežota. Grūtniecēm, kuras saņem imūnsupresantus (tajā skaitā ciklosporīnu un ciklosporīnu saturošas shēmas) pēc orgānu transplantācijas, pastāv priekšlaicīgu dzemdību (<37 nedēļas) risks.

Pieejams ierobežots skaits novērojumu par ciklosporīna ietekmi uz bērniem *in utero* un līdz pat 7 gadu vecumam. Šiem bērniem nieru darbība un asinsspiediens bija normāls. Tomēr adekvāti un labi kontrolēti pētījumi grūtniecēm nav veikti, un tāpēc Sandimmun nav ieteicams lietot grūtniecības laikā, ja vien potenciālais ieguvums mātei atsver risku auglim. Grūtniecēm ir jāņem vērā etilspirta saturs Sandimmun zāļu formās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Ciklosporīns izdalās mātes pienā. Sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, jāņem vērā etilspirta saturs Sandimmun zāļu formās (skatīt 4.4. apakšpunktu). Sievietes, kuras lieto Sandimmun, nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo Sandimmun var izraisīt nopietnas nevēlamās blakusparādības jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kurus baro ar krūti. Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai atturēties no terapijas ar zālēm, jāpieņem izvērtējot ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Dati par Sandimmun ietekmi uz cilvēka fertilitāti ir ierobežoti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Datu par Sandimmun ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot iekārtas nav.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Galvenās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos un saistītas ar ciklosporīna lietošanu, ir nieru darbības traucējumi, trīce, hirsutisms, hipertensija, caureja, anoreksija, slikta dūša un vemšana.

Daudzas ar ciklosporīna terapiju saistītas blakusparādības ir atkarīgas no devas un reaģē uz devas samazināšanu. Dažādām indikācijām kopējais blakusparādību spektrs ir pamatā tas pats; tomēr var būt atšķirības to sastopamībā un smaguma pakāpē. Augstu sākuma devu un ilgstošas uzturošās terapijas, kas nepieciešama pēc transplantācijas, rezultātā pacientiem, kuriem veikta transplantācija, blakusparādības ir biežākas un parasti smagākas, salīdzinot ar pārējiem pacientiem citu indikāciju gadījumos.

Pēc ciklosporīna intravenozas ievadīšanas novērotas anafilaktiskas reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Infekcijas un infestācijas

Pacientiem, kuri saņem imūnsupresantu terapiju (tajā skaitā ciklosporīnu un ciklosporīnu saturošas shēmas, ir paaugstināts infekciju (vīrusu, bakteriālo, sēnīšu, parazitisko) risks (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem var attīstīties gan ģeneralizētas, gan lokālas infekcijas. Esošās infekcijas var paasināties, un poliomvīrusa infekciju paasinājums var izraisīt ar poliomvīrusu saistītas nefropātijas (PVIN) vai ar JC vīrusa saistītas progresīvas multifokālas leukoencefalopātijas (PML) rašanos. Ziņots arī par smagas formas gadījumiem un/vai ar letālu iznākumu.

Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)

Pacientiem, kuri saņem imūnsupresantu terapiju (tajā skaitā ciklosporīnu un ciklosporīnu saturošas shēmas, ir paaugstināts limfomu vai limfoproliferatīvu traucējumu un citu ļaundabīgo (īpaši ādas) audzēju attīstības risks. Pieaugot ārstēšanas intensitātei un ilgumam, ļaundabīgo audzēju attīstības biežums palielinās (skatīt 4.4. apakšpunktu). Dažu ļaundabīgo audzēju gadījumā iznākums var būt letāls.

Tabulā apkopoto klīniskajos pētījumos novēroto nevēlamo blakusparādību saraksts

Klīniskajos pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības (1. tabula) sakārtotas pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas. Katrā orgānu sistēmas klasē nevēlamās blakusparādības ir sarindotas atbilstoši biežumam, vispirms minot biežāk sastopamās. Katrā biežuma grupā, nevēlamās blakusparādības sakārtotas nopietnības samazināšanās secībā. Turklāt atbilstošās biežuma kategorijas katrai nevēlamai blakusparādībai klasificētas šādi (CIOMS III): ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Klīniskajos pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Bieži	Leikopēnija
Retāk	Trombocitopēnija, anēmija
Reti	Hemolītiski urēmiskais sindroms, mikroangiopātiska hemolītiska anēmija
Nav zināmi*	Trombotiska mikroangiopātija, trombotiska trombocitopēniska purpura

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Ļoti bieži	Hiperlipidēmija
Bieži	Hiperglikēmija, anoreksija, hiperurikēmija, hiperkaliēmija, hipomagnēmija

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži	Trīce, galvassāpes
Bieži	Krampji, parestēzija
Retāk	Encefalopātija tajā skaitā mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms (PRES), tādas pazīmes un simptomi kā krampji, apjukums, dezorientācija, pavājināta reakcija, uzbudinājums, bezmiegs, redzes traucējumi, kortikāls aklums, koma, parēze un smadzenīšu ataksija
Reti	Motora polineuropātija
Ļoti reti	Redzes nerva tūska, ieskaitot papillas tūsku, ar iespējamu redzes pavājināšanos, kas saistīta ar labdabīgu intrakraniālu hipertensiju
Nav zināmi*	Migrēna

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži	Hipertensija
Bieži	Pietvīkums

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži	Slikta dūša, vemšana, diskomforta sajūta/sāpes vēderā, caureja, smaganu hiperplāzija, peptiska čūla
Reti	Pankreatīts

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Bieži	Aknu darbības traucējumi (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Nav zināmi*	Hepatotoksicitāte un aknu bojājumi, tajā skaitā holestāze, dzelte, hepatīts un aknu mazspēja, kas atsevišķos gadījumos var būt letāla (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ļoti bieži	Hirsutisms
Bieži	Akne, hipertrihoze
Retāk	Alerģiski izsitumi

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži	Mialģija, muskuļu krampji
Reti	Muskuļu vājums, miopātija,

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Ļoti bieži	Nieru darbības traucējumi (skatīt 4.4. apakšpunktu)
------------	---

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Reti	Menstruālā cikla traucējumi, ginekomastija
------	--

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži	Drudzis, nogurums
Retāk	Tūska, ķermeņa masas pieaugums

* Par nevēlamajām blakusparādībām ziņots pēcreģistrācijas periodā, kur nevēlamo blakusparādību biežums nav zināms reāla denominatora trūkuma dēļ.

Citas nevēlamas blakusparādības, kas reģistrētas pēcreģistrācijas periodā

Pēcreģistrācijas periodā saņemti atsevišķi un spontāni ziņojumi par hepatotoksicitāti un aknu bojājumu, tajā skaitā ar holestāzi, dzelti, hepatītu un aknu mazspēju pacientiem, kurus ārstēja ar ciklosporīnu. Vairumā gadījumu pacientiem konstatēja būtiskas blakusslimības, pamatslimības un citus jaucējfaktorus, tajā skaitā infekciju izraisītas komplikācijas un hepatotoksisku zāļu vienlaicīgu lietošanu. Dažos gadījumos, galvenokārt transplantācijas pacientiem, ziņots par letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Akūta un hroniska nefrotoksicitāte

Pacientiem, kuri saņem ārstēšanu ar kalcineirīna inhibitoriem (KNI), tajā skaitā ciklosporīnu un ciklosporīnu saturošas shēmas, ir paaugstināts akūtas un hroniskas nefrotoksicitātes risks. Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi saistībā ar Sandimmun lietošanu. Ziņots par akūtas nefrotoksicitātes jonu homeostāzes traucējumiem, piemēram, hiperkaliēmiju, hipomagnēmiju un hiperurikēmiju. Ziņots par hroniskām morfoloģiskām izmaiņām, tajā skaitā artēriju hialinozi, tubulāru atrofiju un intersticiālu fibrozi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Klīniskajos pētījumos tika iekļauti bērni no 1 gada vecuma, kuriem lietoja standarta ciklosporīna devu ar līdzīgu drošuma profilu kā pieaugušajiem.

4.9. Pārdozēšana

Ciklosporīna iekšķīgi lietojamā LD₅₀ pelēm ir 2 329 mg/kg, žurkām -1 480 mg/kg un trušiem >1 000 mg/kg. Ciklosporīna intravenozā LD₅₀ pelēm ir 148 mg/kg, žurkām -104 mg/kg un trušiem -46 mg/kg.

Simptomi

Pieredzes par akūtu ciklosporīna pārdozēšanu ir ierobežota. Lietojot ciklosporīnu iekšķīgi devās līdz 10 g (aptuveni 150 mg/kg) novērota laba panesamība ar relatīvi nebūtiskām klīniskajām sekām, piemēram, vemšanu, miegainību, galvassāpēm, tahikardiju, un, dažiem pacientiem ar vidēji smagiem, atgriezeniskiem nieru darbības traucējumiem. Tomēr dažiem priekšlaicīgi dzimušajiem pēc nejaušas parenterālas ciklosporīna pārdozēšanas novēroti smagi intoksikācijas simptomi.

Ārstēšana

Visos pārdozēšanas gadījumos jāveic vispārēja uzturošā terapija un simptomātiska ārstēšana. Pēc iekšķīgas lietošanas pirmo stundu laikā var apsvērt iespēju izraisīt vemšanu un veikt kuņģa skalošanu. Ciklosporīns nav dializējams ievērojamā apjomā un netiek arī labi izvadīts ar aktīvās ogles hemoperfūziju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresīvie līdzekļi, kalcineirīna inhibitori, ATĶ kods: L04AD01

Ciklosporīns (pazīstams arī kā ciklosporīns A) ir ciklisks polipeptīds, kas sastāv no 11 aminoskābēm. Tas ir spēcīgs imūnsupresīvs līdzeklis, kas dzīvniekiem paildzina ādas, sirds, nieres, aizkuņģa dziedzeri, kaula smadzeņu, tievo zarnu un plaušu alogēnā transplantāta dzīvildzi. Pētījumi liecina, ka ciklosporīns nomāc šūnu pastarpinātas reakcijas, ieskaitot imunitāti pret citas sugas transplantātu, vēlīnu ādas paaugstināto jutību, eksperimentālo alerģisko encefalomyelītu, Freinda adjuvanto artrītu, transplantāta reakciju pret saimnieku (GVHD), kā arī T-limfocītu atkarīgo antivielu ražošanu. Šūnu līmenī tas nomāc limfocītu, ieskaitot interleikīna 2 (T-limfocītu augšanas faktors, TCGF), sintēzi un atbrīvošanos. Ciklosporīns bloķē atlikušos limfocītus šūnas cikla G₀ un G₁ fāzē un nomāc antigēna izraisīto limfocītu atbrīvošanos no aktivētajiem T-limfocītiem.

Visi pieejamie pierādījumi liecina, ka ciklosporīns darbojas specifiski un atgriezeniski uz limfocītiem. Pretēji citiem citostātiskiem līdzekļiem tas nenomāc asinsradi un neietekmē fagocītu funkciju.

Veiksmīga norobežotu orgānu un kaula smadzeņu transplantācija cilvēkiem ir veikta, lietojot ciklosporīnu, lai novērstu un ārstētu tremi un GVHD. Ciklosporīnu sekmīgi izmantoja gan hepatīta C vīrusa (HCV) pozitīvu, gan HCV negatīvu aknu transplantācijas recipientu ārstēšanai. Pozitīvs ārstēšanas efekts ar ciklosporīnu novērots arī dažādu citu stāvokļu gadījumos, kuri ir zināmi vai uzskatāmi par autoimūnas izcelsmes slimībām.

Pediatriskā populācija

Ciklosporīns ir efektīvs steroīdatkarīga nefrotiskā sindroma gadījumā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas Sandimmun lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1-6 stundu laikā. Pēc Sandimmun lietošanas absolūtā perorālā biopieejamība ir no 20 līdz 50%. Ciklosporīna absorbcija ir mainīga un to var ietekmēt ēdiena uzņemšana. Ja Sandimmun lietoja vienlaicīgi ar treknu maltīti, novēroja AUC C_{max} palielināšanos par 37%. Terapeitiskajā devu intervālā maksimālā koncentrācija plazmā un laukums zem plazmas koncentrācijas/laika līknes bija proporcionāls devai; tomēr asinīs saistība ir nelineāra. Sandimmun šķīdums iekšķīgai lietošanai un mīkstās želatīna kapsulas ir bioekvivalenti. Individuālais mainīgums un mainīgums starp dažādiem indivīdiem (*inter- and intra-subject variability*) ir diapazonā no 18 līdz 74%.

Izkliede

Ciklosporīns izvietojas galvenokārt ārpus asinīm, ar šķietamo izklijes tilpumu 3,5 l/kg. Asinīs 33-47% sastopami plazmā, 4-9% limfocītos, 5-12% granulocītos un 41-58% eritrocītos. Plazmā aptuveni 90% saistās ar olbaltumvielām, galvenokārt lipoproteīniem.

Biotransformācija

Ciklosporīna intensīva metabolisma rezultātā veidojas apmēram 15 metabolīti. Metabolisms galvenokārt notiek aknās ar citohroma P450 3A4 (CYP3A4) palīdzību, un galvenie metabolisma ceļi ir mono- un dihidroksilēšana, kā arī un N-demetilēšana pie dažādām molekulas pozīcijām. Visi uz doto brīdi konstatēti metabolīti satur neskartu pamatsavienojuma peptīda struktūru; dažiem piemīt vāja imūnsupresīva aktivitāte (līdz pat vienai desmitdaļai no neizmainītām zālēm).

Eliminācija

Ziņas par ciklosporīna terminālo eliminācijas pusperiodu ir ļoti dažādas atkarībā no lietotas pārbaudes metodes un pārbaudes mērķa populācijas. Terminālais eliminācijas pusperiods ir no 6,3 stundām veseliem brīvprātīgajiem līdz 20,4 stundām pacientiem ar smagu aknu slimību. Ekskrēcija notiek galvenokārt ar žulti, tikai 6% no iekšķīgi lietotās devas izdalās ar urīnu, un 0,1% izdalās ar urīnu neizmainīta preparāta veidā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Pacientiem ar nieru transplantāciju eliminācijas pusperiods bija apmēram 11 stundas, ar intervālu no 4 līdz 25 stundām.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Veiktajā klīniskajā pacientiem ar terminālu nieru mazspēju sistēmiskais klīrenss bija aptuveni divas trešdaļas no vidējā sistēmiskā klīrensa, ko novēro pacientiem ar normālu nieru darbību. Mazāk nekā 1% no lietotās devas tiek izvadīts ar dialīzes palīdzību.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem var novērot aptuveni 2- līdz 3-kārtīgu ciklosporīna iedarbības palielināšanos. Veiktajā klīniskajā pētījumā pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem un ar biopsiju pierādītu cirozi, terminālais eliminācijas pusperiods bija 20,4 stundas (robežās no 10,8 līdz 48,0 stundām), salīdzinot ar 7,4 - 11,0 stundām veseliem subjektiem.

Pediatriskā populācija

Farmakokinētiskie dati par Sandimmun Neoral vai Sandimmun lietošanu pediatrijas pacientiem ir ļoti ierobežoti. 15 nieru transplantācijas pacientiem vecumā no 3 līdz 16 gadiem, pēc intravenozas Sandimmun ievadīšanas ciklosporīna kopējais klīrenss asinīs bija $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg (metode: *Cyclo-trac* specifiska RIA). Klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās 7 nieru transplantācijas pacienti vecumā no 2 līdz 16 gadiem, ciklosporīna klīrenss bija robežās no 9,8-15,5 ml/min/kg. 9 aknu transplantācijas pacientiem vecumā no 0,65 līdz 6 gadiem klīrenss bija $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (metode: *HPLC*). Salīdzinot ar pieaugušajiem transplantācijas pacientiem, Sandimmun Neoral un Sandimmun biopieejamības atšķirības pediatrijas pacientiem ir līdzīgas tām, ko novēroja pieaugušajiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Standarta testa sistēmās ciklosporīns, lietojot iekšķīgi, neuzrādīja mutagēnu vai teratogēnu ietekmi (lietojot iekšķīgi žurkām līdz 17 mg/kg un trušiem līdz 30 mg/kg dienā). Toksiskās devās (lietojot

iekšķīgi žurkām 30 mg/kg un trušiem 100 mg/kg dienā) ciklosporīns bija embriotoksisks un fetotoksisks, kā liecina paaugstināta pre- un postnatālā mirstība un samazināts augļa svars kopā ar skeleta attīstības aizkavēšanos.

Divos publicētos pētījumos, ciklosporīna ietekme uz trušu mazuļiem *in utero* (10 mg/kg/dienā subkutāni) liecināja par nefronu skaita samazināšanos, nieru hipertrofiju, sistēmisku hipertensiju un progresējošu nieru mazspēju līdz pat 35 nedēļu vecumam. Grūsnām žurkām, kuras saņēma 12 mg/kg/dienā ciklosporīna intravenozi (divreiz vairāk nekā ieteicamā deva cilvēkiem ievadot intravenozi), augļiem novēroja paaugstinātu ventrikulu septisko bojājumu sastopamību. Šīs atrades nekonstatēja citām sugām, un to saistība ar cilvēkiem nav zināma. Pētījumos ar žurku tēviņiem un mātītēm netika novēroti fertilitātes traucējumi.

Ciklosporīnu pārbaudīja vairākos *in vitro* un *in vivo* genotoksicitātes pētījumos; nav pierādījumu par klīniski nozīmīgu mutagēno potenciālu.

Kancerogenitātes pētījumi tika veikti ar žurku un pelu tēviņiem un mātītēm. 78 nedēļu ilgā pētījumā ar pelēm, lietojot 1, 4 un 16 mg/kg dienā, mātītēm konstatēja statistiski ticamu noslieci uz limfocitārām limfomām, bet tēviņiem, lietojot vidējas devas, hepatocelulārās karcinomas sastopamība ievērojami pārsniedza rādītājus kontroles grupā. 24 mēnešu pētījumā ar žurkām, ievadot 0,5; 2 un 8 mg/kg dienā, aizkuņģa dziedzera saliņu šūnu adenomas ievērojami pārsniedza rādītājus kontroles grupā, kurai deva zemas devas. Hepatocelulārās karcinomas un aizkuņģa dziedzera saliņu šūnu adenomas nebija saistītas ar devas lielumu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Bezūdens etilspirts
Esterificēta kukurūzas eļļa
Rafinēta kukurūzas eļļa

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šķīdumu iekšķīgai lietošanai nedrīkst uzglabāt ledusskapī. To var uzglabāt istabas temperatūrā, kas nepārsniedz 30°C. Var novērot nelielas pārsļas vai nogulsnes, bet tās neietekmē zāļu efektivitāti vai drošumu. Ja pudele tika atvērta, tās saturs jāizlieto 2 mēnešu laikā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

50 ml dzintara krāsas stikla pudeles ar gumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu. Pievienota arī dozēšanas ierīce.

[Aizpilda nacionāli]

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

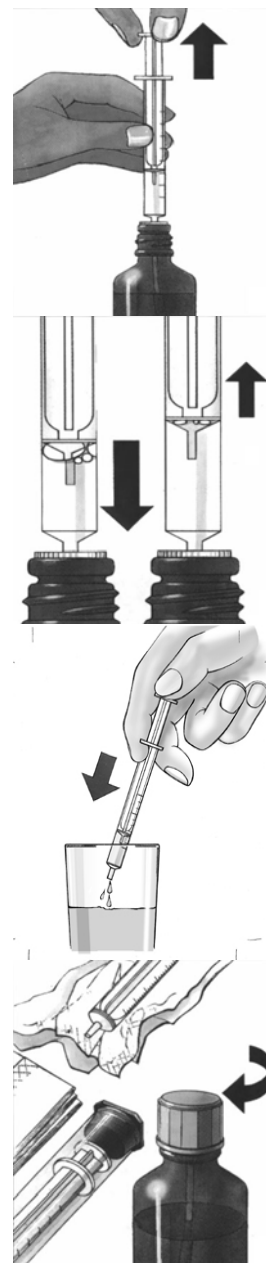
Sandimmun šķīdums iekšķīgai lietošanai pieejams ar divām šļircēm devas nomērīšanai. 1 ml šļirce paredzēta devu mērīšanai, kas mazākas par vai vienādas ar 1 ml (katra 0,05 ml atzīme atbilst 5 mg ciklosporīna). 4 ml šļirce paredzēta devu mērīšanai, kas lielākas par 1 ml un mazākas par 4 ml (katra 0,1 ml atzīme atbilst 10 mg ciklosporīna).

Sandimmun šķīduma iekšķīgai lietošanai lietošanas uzsākšana

1. Paceliet vāciņu metāla aizvākojuma centrā.
2. Noraujiet pilnībā aizzīmogoto malu.
3. Noņemiet melno aizbāzni un izmetiet to.
4. Stingri iespiediet caurulīti ar balto aizbāzni pudeles kaklā.
5. Atkarībā no parakstītā tilpuma izvēlieties atbilstošu šļirci. Ja tilpums ir mazāks vai vienāds ar 1 ml, izmantojiet 1 ml šļirci. Ja tilpums ir lielāks par 1 ml, izmantojiet 4 ml šļirci. Ievadiet šļirces galu baltajā aizbāznī.



6. Ievelciet tajā norādīto šķidruma daudzumu (atvelciet virzuļa apakšējo malu vienā līmenī ar atzīmi, kas atbilst parakstītajam tilpumam).
7. Izvadiet no šļirces lielus gaisa burbuļus, vairākas reizes uzspiežot un atvelkot virzuli pirms izrakstītās devas iztukšošanas no šļirces. Dažu sīku gaisa burbuļu klātbūtnei nav nozīmes un tā nekādi neietekmē devu.
8. Izvadiet zāles no šļirces mazā trauciņā ar nelielu šķidruma daudzumu (tikai ne ar greipfrūta sulu). Izvairieties no šļirces saskares ar šķidrumu trauciņā. Zāles var samaisīt tieši pirms lietošanas. Samaisiet un uzreiz izdzeriet visu maisījumu. Pēc pagatavošanas, tiklīdz zāles ir samaisītas, tās nekavējoties ir jāizdzer!
9. Pēc lietošanas noslaukiet šļirci no ārpuses tikai ar sausu drāniņu un atlieciet iepakojumā. Baltajam aizbāznim un caurulītei jāpaliek pudelē. Aiztaisiet pudeli ar pievienoto vāciņu.



Turpmākā lietošana

Sākt ar 5. punktu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[Skatīt I pielikumu - aizpilda nacionāli]

{ Nosaukums un adrese }

<{tel.}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

[Aizpilda nacionāli]

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama {dalībvalsts/Aģentūra} tīmekļa vietnē

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sandimmun sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 50 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
[Skatīt I pielikumu - aizpilda nacionāli]

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai satur 50 mg/ml. Katra ampula ar tilpumu 1 ml satur 50 mg ciklosporīna. Katra ampula ar tilpumu 5 ml satur 250 mg ciklosporīna.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Etilspirts: 278 mg/ml. Sandimmun 50 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai satur aptuveni 34 tilp.% etilspirta (27,8% etilspirta).

Polietoksilēta rīcinellā: 650 mg/ml.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Dzidrs, brūngani - dzeltens eļļains koncentrāts.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Saistībā ar transplantāciju

Orgānu transplantācijas (Solid organ transplantation)

Transplantāta tremes profilaksei pēc norobežota orgāna transplantācijas.

Transplantāta tremes šūnu līmenī ārstēšanai pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši citus imūnsupresīvus preparātus.

Kaulu smadzeņu transplantācija

Transplantāta tremes profilaksei pēc alogēnas kaulu smadzeņu un cilmes šūnu transplantācijas.

Transplantāta reakcijas pret saimnieku (*GVHD-graft versus host disease*) profilaksei vai ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Zemāk norādītie devu intervāli zāļu iekšķīgai lietošanai paredzēti vienīgi kā vadlīnijas.

Sandimmun dienas devas vienmēr jāsadala divās dalītās devās, tās vienmērīgi sadalot dienas laikā. Sandimmun ieteicams lietot pēc konsekvantas shēmas, ievērojot diennakts un maltīšu laiku.

Sandimmun jāordinē tikai ārstam vai ciešā sadarbībā ar tādu ārstu, kuram ir pieredze imūnsupresīvas terapijas ordinēšanā un/vai orgānu transplantācijā.

Transplantācija

Norobežota orgāna transplantācija

Ārstēšana ar Sandimmun jāsāk 12 stundas pirms operācijas devā 10-15 mg/kg, ievadot 2 dalītās devās. Šī deva jānodod kā dienas deva 1-2 nedēļas pēc operācijas, pakāpeniski pazeminot saskaņā ar koncentrāciju asinīs atbilstoši vietējiem imūnsupresijas protokoliem, līdz sasniegta ieteicamā uzturošā deva 2-6 mg/kg, ordinējot 2 dalītās devās.

Ievadot Sandimmun kopā ar citiem imūnsupresīviem līdzekļiem (piemēram, kortikosteroīdiem vai kā daļu no trīs vai četru zāļu shēmas), var izmantot zemākas devas (piemēram, 3-6 mg/kg 2 dalītās devās ārstēšanas sākumā).

Ja lieto Sandimmun koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai, ieteicamā deva ir apmēram viena trešdaļa no attiecīgas Sandimmun iekšķīgi lietojamās devas, un ir ieteicams, ka pacienti pēc iespējas ātrāk pāriet uz iekšķīgi lietojamu terapiju.

Kaulu smadzeņu transplantācija

Sākotnējā deva jāievada vienu dienu pirms transplantācijas. Vairumā gadījumu šim mērķim piemērotāks ir Sandimmun koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai. Ieteicamā intravenozā deva ir 3-5 mg/kg dienā. Infūziju turpina šādā devā tūlīt pēc transplantācijas līdz 2 nedēļām, pirms pāriet uz uzturošo terapiju ar Sandimmun 12,5 mg/kg dienā, lietojot iekšķīgi 2 dalītās devās.

Uzturošā terapija jāturpina vismaz 3 mēnešus (vēlams 6 mēnešus), pirms devu pakāpeniski pazemina līdz nullei 1 gadu pēc transplantācijas.

Ja Sandimmun izmanto terapijas sākumā, ieteicamā dienas deva ir 12,5-15 mg/kg 2 dalītās devās, sākot ar dienu pirms transplantācijas.

Augstākas Sandimmun devas vai Sandimmun intravenozā ārstēšana var būt nepieciešama, ja ir kuņģa-zarnu trakta traucējumi, kuri var pazemināt zāļu absorbciju.

Dažiem pacientiem pēc ciklosporīna terapijas pārtraukšanas rodas GVHD, taču tas parasti labi padodas ārstēšanai, atsākot terapiju. Šādos gadījumos pacientiem jālieto iekšķīgi 10-12,5 mg/kg sākotnējā deva, kam seko iekšķīga uzturošā dienas deva, ar kuru iepriekš sasniegta pietiekamu efektivitāte. Viegla, hroniska GVHD gadījumā jālieto zemas Sandimmun devas.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Visas indikācijas

Ciklosporīns minimāli izdalās ar urīnu un tā farmakokinētiku būtiski neietekmē nieru darbības traucējumi (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tomēr iespējamās nefrotoksicitātes dēļ (skatīt 4.8. apakšpunktu) ieteicams rūpīgi kontrolēt nieru darbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Ciklosporīns plaši metabolizējas aknās. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem var novērot aptuveni 2- līdz 3- kārtīgu ciklosporīna iedarbības palielināšanos. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem var būt nepieciešams pielāgot devu, lai asinīs saglabātu koncentrāciju ieteicamās mērķa koncentrācijas robežās, (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu) un ieteicams kontrolēt ciklosporīna koncentrāciju asinīs, līdz sasniegts stabils līmenis.

Pediatriskā populācija

Klīniskos pētījumos piedalījās bērni, kas vecāki par 1 gadu. Vairākos pētījumos konstatēts, ka pediatriskiem pacientiem nepieciešamas un arī viņi panes lielākas Sandimmun devas uz kg ķermeņa masas nekā pieaugušie.

Sandimmun lietošana bērniem nav ieteicama citu ar transplantāciju nesaistītu indikāciju gadījumā, izņemot nefrotiskā sindroma ārstēšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti (vecumā no 65 gadiem un vecāki)

Pieredze ar Sandimmun lietošanu gados vecākiem cilvēkiem ir ierobežota.

Reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos ar ciklosporīnu, terapijas laikā pacientiem vecumā no 65 gadiem un vecākiem daudz biežāk novēroja sistoliskās hipertensijas attīstību un seruma kreatinīna līmeņa paaugstināšanos $\geq 50\%$, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli pēc 3-4 mēnešu terapijas.

Izvēloties devas gados vecākiem cilvēkiem, jāievēro piesardzība, parasti sākot ar devas diapazona zemāko devu un ņemot vērā biežāku aknu, nieru darbības vai sirds funkcijas pazemināšanos un citas blakus saslimšanas, vai citu zāļu lietošanu un paaugstinātu jutību pret infekcijām.

Lietošanas veids

Intravenoza lietošana.

Trauku tipi, kas ir piemēroti infūziju šķīduma pagatavošanai, ir minēti 6.2. apakšpunktā.

Anafilakses riska dēļ (skatīt 4.4. apakšpunktu) Sandimmun koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai jāordinē orgānu transplantācijas pacientiem, kuri nespēj lietot iekšķīgi lietojamās zāles (piemēram, uzreiz pēc operācijas) vai tiem, kuriem ir traucēta iekšķīgi lietojamo zāļu formu absorbcija kuņģa-zarnu trakta traucējumu laikā. Šādos gadījumos ir ieteicams pāriet uz iekšķīgu lietošanu cik vien ātri tas ir iespējams. Cits plašs koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai pielietojums ir terapijas uzsākšanai pacientiem ar kaulu smadzeņu transplantāciju.

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai jāatšķaida 1:20 līdz 1:100 ar parastu sāls šķīdumu vai 5% glikozes šķīdumu un jāievada lēnas intravenozas infūzijas veidā 2 līdz 6 stundu laikā.

Tikko ampula ir atvērta, tās saturs jāizmanto nekavējoties. Atšķaidīts infūziju šķīdums jāizmet pēc 24 stundām.

Piesardzības pasākumi pirms rīkošanos ar zālēm vai zāļu lietošanas

Norādījumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana kombinācijā ar divšķautņu asinszāles (*Hypericum perforatum*) preparātiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošana kombinācijā ar zālēm, kas ir vairāku zāļu transportētāja P-glikoproteīna vai organisko anjonu transportproteīnu (OATP) substrāti, un kuru koncentrācijas paaugstināšanās plazmā ir saistīta ar smagiem un/vai dzīvībai bīstamiem gadījumiem, piemēram, bosentānu, dabigatrāna eteksilātu un aliskirēnu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Medicīniskā uzraudzība

Sandimmun drīkst izrakstīt tikai ārsti, kuriem ir pieredze imūnsupresīvajā terapijā un kuri var veikt nepieciešamo ārstēšanu, ieskaitot regulāru pacienta izmeklēšanu, asinsspiediena mērīšanu un laboratorisko drošības rādītāju kontroli. Transplantācijas pacientiem, kuri saņem šīs zāles, jāārstē iestādēs, kur pieejami adekvāti laboratoriskie un citi medicīniskie izmeklējumi. Ārstam, kas atbild par uzturošo terapiju, jābūt pilnai informācijai par pacienta stāvokli.

Polietoksilēta rīcinēļa un anafilaktoīdas reakcijas

Sandimmun koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai satur polietoksilētu rīcinēļu, un ziņots, ka tā var izraisīt anafilaktoīdas reakcijas pēc intravenozas lietošanas. Šīs reakcijas var ietvert sejas un krūškurvja augšdaļas pietūkumu un nekardiālo plaušu tūsku ar akūtu respiratoru distresu, elpas

trūkumu, sēkšanu, asinsspiediena izmaiņām un tahikardiju. Līdz ar to īpaša uzmanība ir nepieciešama pacientiem, kuri iepriekš bija saņēmuši intravenozas injekcijas vai infūzijas veidā šķīdumus, kas satur polietoksilētu rīcinellu (piemēra, šķīdumus, kas satur Cremophor® EL), un pacientiem ar noslieci uz alerģiju. Tāpēc pacienti, kuri saņem Sandimmun koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai pastāvīgi jāuzrauga pirmo 30 minūšu laikā pēc infūzijas uzsākšanas un ar biežiem intervāliem pēc tam. Ja rodas anafilaktiska reakcija, infūzija jāpārtrauc. Adrenālīna ūdens šķīdumam 1:1000 un skābekļa avotam jābūt blakus gultai. Profilaktisku antihistamīna lietošanu (H₁ + H₂ blokators) veiksmīgi pielietoja pirms Sandimmun koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai ievadīšanas, lai novērstu anafilaktoīdu reakciju rašanos.

Limfomas un citi ļaundabīgie audzēji

Tāpat kā citi imūnsupresanti, ciklosporīns paaugstina limfomu un citu ļaundabīgo audzēju (īpaši ādas) risku. Paaugstinātais risks vairāk ir saistīts ar imūnsupresijas pakāpi un ilgumu, nekā ar specifisku līdzekļu lietošanu.

Tādēļ piesardzīgi jāordinē ārstēšanas shēma, kas satur vairākus imūnsupresantus (tajā skaitā ciklosporīna), jo tas var izraisīt limfoproliferatīvus traucējumus un norobežotu orgānu audzējus (ir ziņojumi par gadījumiem ar letālu iznākumu).

Ņemot vērā ādas ļaundabīgo audzēju attīstības risku, pacientus, kuri lieto Sandimmun, it īpaši tos, kuriem ārstē psoriāzi vai atopisko dermatītu, jābrīdina, ka jāizvairās no pārlieku uzturēšanās saulē bez aizsarglīdzekļiem, un šādiem pacientiem nedrīkst vienlaicīgi nozīmēt ārstēšanu ar ultravioleto B apstarošanu vai PUVA fotoķīmijterapiju.

Infekcijas

Tāpat kā citi imūnsupresanti, ciklosporīns predisponē pacientus dažādu bakteriālu, sēnīšu, parazitisku un vīrusu infekciju, bieži oportūnistisku patogēnu attīstībai. Pacientiem, kuri lietoja ciklosporīnu, novēroja latentas poliomvīrusa infekcijas, kas var izraisīt ar poliomvīrusu saistītu nefropātiju (PVIN), it īpaši BK vīrusa izraisītu nefropātiju (BKVIN), vai ar *John Cunningham* (JC) vīrusu saistītas progresīvas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) aktivāciju. Šie stāvokļi visbiežāk saistīti ar vispārēju imūnās sistēmas nomākumu un jāņem vērā, nosakot diagnozi pacientiem ar imūnsupresiju un nieru darbības pasliktināšanos vai neiroloģiskiem simptomiem. Ziņots arī par smagiem gadījumiem un/vai gadījumiem ar letālu iznākumu. Pacientiem, kuri pakļauti ilgstošai kombinētai imūnsupresīvai terapijai, jāizmanto efektīvas profilaktiskas un terapeitiskas stratēģijas metodes.

Nieru toksicitāte

Ārstēšanas laikā ar Sandimmun var rasties bieža un potenciāli bīstama komplikācija - kreatinīna un urīnvielas līmeņa paaugstināšanās serumā. Šīs funkcionālās izmaiņas ir atkarīgas no devas un, terapiju uzsākot, ir atgriezeniskas, parasti tām ir atbildes reakcija uz devas pazemināšanu. Ilgstošas ārstēšanas laikā dažiem pacientiem var rasties strukturālas izmaiņas nierēs (piemēram, intersticiāla fibroze), kas pacientiem ar nieres transplantāciju jāatšķir no pārmaiņām, ko rada hroniska treme. Tādēļ nepieciešams bieži kontrolēt nieru darbību saskaņā ar vietējām vadlīnijām konkrētai indikācijai (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte

Sandimmun var arī izraisīt no devas atkarīgu atgriezenisku bilirubīna un atsevišķos gadījumos aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos serumā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēcreģistrācijas periodā saņemti atsevišķi spontāni ziņojumi par hepatotoksicitāti un aknu bojājumu, tajā skaitā ar holestāzi, dzelti, hepatītu un aknu darbības traucējumiem, gadījumiem pacientiem, kurus ārstēja ar ciklosporīnu. Vairumā gadījumu pacientiem konstatēja būtiskas blakusslimības, pamatslimības un citus jaucējfaktorus, tajā skaitā infekciju izraisītas komplikācijas un hepatotoksisku zāļu vienlaicīgu lietošanu. Atsevišķos gadījumos, galvenokārt transplantācijas pacientiem, ziņots par letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Nepieciešams rūpīgi kontrolēt rādītājus, kuri atspoguļo aknu darbības un patoloģisku rādītāju gadījumā var būt nepieciešams pazemināt devu (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti (vecumā no 65 gadiem un vecāki)

Gados vecākiem pacientiem īpaši rūpīgi jākontrolē nieru darbība.

Ciklosporīna koncentrācijas kontrole (skatīt 4.2. apakšpunktu)

Lietojot Sandimmun transplantācijas pacientiem, būtisks drošības pasākums ir regulāra ciklosporīna koncentrācijas asinīs kontrole. Lai kontrolētu ciklosporīna koncentrāciju asinīs, priekšroka dodama specifiskām monoklonālām antivielām (priekšzāļu noteikšana). Tāpat var izmantot arī augstspiediena šķidrums hromatogrāfijas (HPLC-*high pressure liquid chromatography*) metodi, kura arī nosaka priekšzāles. Ja lieto plazmu vai serumu, jāievēro standarta separācijas protokols (laiks un temperatūra). Sākotnējai aknu transplantācijas pacientu kontrolei jālieto vai nu specifiskās monoklonālās antivielas, vai paralēlie mērījumi, izmantojot gan specifiskās monoklonālās antivielas, gan nespecifiskās monoklonālās antivielas, lai nodrošinātu tādu devu, kas nodrošina atbilstošu imūnsupresiju.

Pacientiem ar indikācijām, kas nav saistītas ar transplantāciju, ir ieteicams periodiski kontrolēt ciklosporīna līmeni asinīs, piemēram, ja Sandimmun lieto vienlaikus ar vielām, kuras var mijiedarboties ar ciklosporīna farmakokinētiku, vai neparedzētas klīniskas atbildes reakcijas gadījumā (piemēram, terapeitiska efekta trūkums vai zāļu nepanesamība, kas izpaužas kā nieru darbības traucējumi).

Jāatceras, ka ciklosporīna koncentrācija asinīs, plazmā un serumā ir tikai viens no daudzajiem faktoriem, kas piedalās pacienta klīniskā stāvokļa noteikšanā. Tāpēc rezultāti jāizmanto tikai kā vadlīnija devai, ņemot vērā pārējos klīniskos un laboratoriskos rādītājus.

Hipertensija

Terapijas laikā ar Sandimmun regulāri jākontrolē asinsspiediens. Ja attīstās hipertensija, jāordinē hipotensīva terapija. Priekšroka jādod tādām antihipertensīvajām līdzekļiem, kas neietekmē ciklosporīna farmakokinētiku, piemēram, isradipīnam (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lipīdu līmeņa paaugstināšanās asinīs

Tā kā ziņots, ka Sandimmun izraisa atgriezenisku nelielu lipīdu līmeņa paaugstināšanos asinīs, ieteicams noteikt lipīdu līmeni pirms ārstēšanas un vienu mēnesi pēc ārstēšanas uzsākšanas. Ja konstatēts paaugstināts lipīdu līmenis, jāapsver tauku ierobežošana diētā un vajadzības gadījumā arī zāļu devas pazemināšana.

Hiperkaliēmija

Ciklosporīns paaugstina hiperkaliēmijas risku, īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Piesardzība nepieciešama arī vienlaicīgi lietojot ciklosporīnu un kāliju aizturošas zāles, (piemēram, kāliju aizturošus diurētiskos līdzekļus, angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitorus, angiotenzīna II receptoru antagonistus) un kāliju saturošas zāles, kā arī pacientiem, kas lieto ar kāliju bagātu diētu. Šādās situācijās ieteicama kālija līmeņa kontrole.

Hipomagnēmija

Ciklosporīns paaugstina magnija klīrensu. Tas var izraisīt simptomātisku hipomagnēmiju, galvenokārt peri-transplantācijas periodā. Peri-transplantācijas periodā ieteicama magnija līmeņa kontrole, it sevišķi neiroloģisku simptomu/pazīmju gadījumā. Ja ir nepieciešams, jāordinē magniju papildinoša terapija.

Hiperurikēmija

Ārstējot pacientus ar hiperurikēmiju, jāievēro piesardzība.

Dzīvas novājinātas vakcīnas

Ciklosporīna terapijas laikā vakcinācija var būt mazāk efektīva; jāizvairās no dzīvu novājinātu vakcīnu lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Mijiedarbība

Lietojot ciklosporīnu vienlaicīgi ar zālēm, kas var būtiski paaugstināt vai samazināt ciklosporīna koncentrāciju plazmā, inhibējot vai inducējot CYP3A4 un/vai P-glikoproteīnu, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Uzsākot ciklosporīna lietošanu kopā ar aktīvām vielām, kas paaugstina ciklosporīna koncentrāciju, vai vielām, kurām ir nefrotoksisks sinerģisms, jākontrolē nieru toksicitāte (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Jāizvairās no ciklosporīna lietošanas kopā ar takrolimu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ciklosporīns ir CYP3A4, vairāku zāļu transportētāja P-glikoproteīna un organiska anjona transportproteīnu (*organic anion transporter proteins*) inhibitors, un tā vienlaicīga lietošana ar citām zālēm, kas ir šo enzīmu un/vai transportētāju substrāti, var paaugstināt šo zāļu koncentrāciju plazmā. Lietojot ciklosporīnu kopā ar šādām zālēm, jāievēro piesardzība vai jāizvairās no šo zāļu vienlaicīgas lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ciklosporīns pastiprina HMG-CoA reduktāzes inhibitoru (statīnu) iedarbību. Lietojot kopā ar ciklosporīnu, statīnu deva jāsamazina un jāizvairās no atsevišķu statīnu lietošanas kopā ar ciklosporīnu, saskaņā ar norādījumiem to zāļu aprakstos. Pacientiem, kuriem rodas miopātijas simptomi un pazīmes, vai kuriem ir predisponējoši sekundāri rabdomiolīzes izraisīti smagu nieru bojājumu, tajā skaitā nieru mazspējas, riska faktori, ārstēšana ar statīniem uz laiku jāpārtrauc vai jāatceļ (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pēc ciklosporīna lietošanas kopā ar *lerkanidipīnu*, lerkanidipīna AUC palielinājās trīs reizes un ciklosporīna AUC palielinājās par 21%. Tādēļ jāizvairās no ciklosporīna lietošanas kopā ar lerkanidipīnu. Ciklosporīna lietošana 3 stundas pēc lerkanidipīna lietošanas neizmainīja lerkanidipīna AUC, bet ciklosporīna AUC palielinājās par 27%. Tādēļ, lietojot šo kombināciju, jāievēro piesardzība un vismaz 3 stundu intervāls starp zāļu lietošanu.

Speciālas palīgvielas: polioksil-40 hidroģenēta rīcinella

Sandimmun satur polioksil-40 hidroģenētu rīcinellu, kas var izraisīt kuņģa darbības traucējumus un caureju.

Speciālas palīgvielas: etilspirts

Sandimmun satur aptuveni 12 tilp.% etilspirta. 500 mg Sandimmun deva satur 500 mg etilspirta, kas atbilst aptuveni 15 ml alus vai 5 ml vīna. Tas var kaitēt pacientiem, kuri slimo ar alkoholismu, un tas jāņem vērā grūtniecēm vai sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, pacientiem ar aknu slimību vai epilepsiju, vai, ja pacients ir bērns.

Lietošana bērniem ar transplantāciju nesaistītu indikāciju gadījumos

Izņemot nefrotiskā sindroma ārstēšanu, nav pieejami pietiekami dati par ārstēšanas pieredzi ar Sandimmun; tā lietošana bērniem vecumā līdz 16 gadiem ar transplantāciju nesaistītu indikāciju, izņemot nefrotisko sindromu, gadījumā nav ieteicama.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbība ar citām zālēm

Daudzas zāles, par ko saņemti mijiedarbības ziņojumi ar ciklosporīnu, un kam ir adekvāti pamatota mijiedarbība un klīniska ietekme, uzskaitītas zemāk.

Dažādi preparāti vai nu paaugstina vai pazemina ciklosporīna koncentrāciju plazmā, inhibējot vai inducējot enzīmus, kas iesaistīti ciklosporīna metabolismā, īpaši CYP3A4.

Ciklosporīns ir arī CYP3A4, daudzu zāļu transportētāja P-glikoproteīna un organisko anjonu transporta polipeptīdu (OATP) inhibitors, un tā vienlaicīga lietošana ar citām zālēm var paaugstināt šo enzīmu substrātu un/vai transportieru koncentrāciju plazmā.

Zāles, kas samazina vai palielina ciklosporīna biopieejamību: pacientiem ar transplantātiem nepieciešama bieža ciklosporīna koncentrācijas noteikšana un, ja nepieciešams, devas pielāgošana,

īpaši, uzsākot zāļu lietošanu vai pārtraucot vienlaicīgi lietotās zāles Pacienti, kuriem nav veikta transplantācija, cēloņsakarība starp koncentrāciju asinīs un klīnisko iedarbību ir mazāk izpētīta. Ja zāles, kas paaugstina ciklosporīna koncentrāciju, lieto vienlaicīgi, lietderīgāka ir bieža nieru darbības kontrole un ar ciklosporīnu saistītu blakusparādību rūpīga uzraudzība nekā šo zāļu koncentrācijas noteikšana asinīs.

Zāles, kas pazemina ciklosporīna koncentrāciju

Ir sagaidāms, ka visi CYP3A4 un/vai P-glikoproteīna induktori pazemina ciklosporīna koncentrāciju. Piemēram, zāles, kas pazemina ciklosporīna koncentrāciju, ir: *barbiturāti, karbamazepīns, okskarbazepīns, fenitoīns, nafcilīns, sulfadimidīns i.v., probukols, orlistats, Hypericum perforatum (divšķautņu asinszāle), tiklopidīns, sulfīnpirazons, terbinafīns, bosentāns.*

Divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošus preparātus nedrīkst lietot kopā ar Sandimmun, jo pastāv risks, ka var samazināties ciklosporīna koncentrācija asinīs, kas savukārt var samazināt zāļu efektivitāti (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Rifampicīns inducē ciklosporīna metabolismu zarnās un aknās. Vienlaicīgas lietošanas laikā var būt nepieciešams 3 līdz 5 reizes palielināt ciklosporīna devas.

Oktreotīds samazina ciklosporīna perorālo absorbciju, un var būt nepieciešams par 50% palielināt ciklosporīna devu vai pāriet uz intravenozu ievadīšanu.

Zāles, kas paaugstina ciklosporīna koncentrāciju

Visi CYP3A4 un/vai P-glikoproteīna inhibitori var paaugstināt ciklosporīna koncentrāciju. Piemēram, *nikardipīns, metoklopramīds, perorālie kontracepcijas līdzekļi, metilprednizolons (lielās devās), allopurinols, holskābe un tās atvasinājumi, proteāžu inhibitori, imatinībs, kolhicīns, nefazodons.*

Makrolīdu antibiotikas: eritromicīns var 4- līdz 7- kārt palielināt ciklosporīna iedarbību, dažreiz izraisot nefrotoksicitāti. Tika ziņots, ka *klaritromicīns* palielināja ciklosporīna iedarbību 2 reizes. *Azitromicīns* paaugstina ciklosporīna koncentrāciju aptuveni par 20%.

Azola grupas antibiotikas: ketokonazols, flukonazols, itrakonazols un vorikonazols var vairāk nekā 2 reizes palielināt ciklosporīna iedarbību.

Verapamils paaugstina ciklosporīna koncentrāciju asinīs 2 - 3 reizes.

Vienlaicīga ordinēšana ar *telaprevīru* izraisīja 4,64- kārtīgu ciklosporīna devas standartizētās iedarbības (*dose normalised exposure*) (AUC) palielināšanos.

Amiodarons būtiski paaugstina ciklosporīna koncentrāciju plazmā; vienlaicīgi paaugstinās kreatinīna līmenis serumā. Šī mijiedarbība var būt novērota ilgu laiku pēc amiodarona lietošanas pārtraukšanas, jo tam ir ļoti liels eliminācijas pusperiods (aptuveni 50 dienas).

Tika ziņots, ka *danazols* aptuveni par 50% paaugstina ciklosporīna koncentrāciju asinīs.

Diltiazēms (devās 90 mg/dienā) var paaugstināt ciklosporīna koncentrāciju plazmā līdz pat 50%.

Imatinībs var palielināt ciklosporīna iedarbību un C_{max} aptuveni par 20%.

Mijiedarbība ar uzturu

Ziņots, ka vienlaicīga greipfrūtu un greipfrūtu sulas lietošana paaugstina ciklosporīna biopieejamību.

Kombinācijas ar paaugstinātu nefrotoksicitātes risku

Piesardzība jāievēro, lietojot ciklosporīnu kopā ar citām aktīvām vielām, kurām ir nefrotoksisks sinerģisms, piemēram: *aminoglikozīdiem (t.sk., gentamicīnu, tobramicīnu), amfotericīnu B,*

ciprofloksacīnu, vankomicīnu, trimetoprimu (+ sulfametoksazolu); fibrīnskābes atvasinājumiem (piemēram, bezafibrātu, fenofibrātu) nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (t.sk., diklofenaku, naproksēnu, sulindaku); melfalanu histamīn-H₂-receptoru antagonistiem (piemēram, cimetidīnu, ranitidīnu); metotreksātu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaicīgi lietojot zāles, kurām var būt nefrotoksisks sinerģisms, rūpīgi jākontrolē nieru darbība. Ja novēro būtiskus nieru darbības traucējumus, kombinētā terapijā lietoto zāļu deva jāsamazina vai jāapsver alternatīva terapija.

Nefrotoksicitātes riska un farmakokinētiskās mijiedarbības caur CYP3A4 un/vai P-gp dēļ jāizvairās no ciklosporīna lietošanas kopā ar takrolimu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ciklosporīna iedarbība uz citām zālēm

Ciklosporīns ir CYP3A4, vairāku zāļu transportētāja P-glikoproteīna (*multidrug efflux transporter P-glycoprotein*) (P-gp) un organiska anjona transportproteīnu (*organic anion transporter proteins*) inhibitors. Vienlaicīga lietošana ar citām zālēm, kas ir CYP3A4, P-gp un OATP substrāti, var paaugstināt šo zāļu koncentrāciju plazmā.

Daži piemēri ir minēti zemāk

Ciklosporīns var samazināt arī *digoksīna, kolhicīna, prednizolona, HMG-CoA reduktāzes inhibitoru (statīnu) un etopozīda* klīrensu. Ja kādas no šīm zālēm lieto kopā ar ciklosporīnu, ir nepieciešama rūpīga klīniska novērošana, lai varētu laicīgi noteikt zāļu toksisku iedarbību, kam seko šo zāļu devu samazināšana vai lietošanas pārtraukšana. Ordinējot vienlaicīgi ar ciklosporīnu, statīnu deva jāsamazina un jāizvairās no noteiktu statīnu lietošanas atbilstoši to zāļu apraksta norādījumiem. Iedarbības izmaiņas, lietojot ciklosporīnu kopā ar biežāk lietotajiem statīniem, apkopotas 1. tabulā. Statīnu terapiju nepieciešams uz laiku pārtraukt vai atcelt pacientiem, kuriem parādījušās miopātijas pazīmes un simptomi, vai pacientiem ar noslieci uz smagiem nieru bojājumiem, ieskaitot sekundāru nieru mazspēju rhabdmiolīzes gadījumā.

1. tabula. Kopsavilkums par iedarbības izmaiņām, lietojot statīnus kopā ar ciklosporīnu

Statīns	Pieejamās devas	Cik reizu izmainās iedarbība, lietojot kopā ar ciklosporīnu
Atorvastatīns	10-80 mg	8-10
Simvastatīns	10-80 mg	6-8
Fluvastatīns	20-80 mg	2-4
Lovastatīns	20-40 mg	5-8
Pravastatīns	20-80 mg	5-10
Rosuvastatīns	5-40 mg	5-10
Pitavastatīns	1-4 mg	4-6

Lietojot vienlaicīgi ciklosporīnu un lerkanidipīnu, jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojot ciklosporīnu kopā ar *aliskirēnu*, kas ir P-gp substrāts, aliskirēna C_{max} palielinājās aptuveni 2,5 reizes un AUC palielinājās aptuveni 5 reizes. Tomēr ciklosporīna farmakokinētiskās īpašības būtiski nemainījās. Ciklosporīna lietošana kopā ar aliskirēnu nav ieteicama (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ciklosporīna inhibējošās iedarbības dēļ nav ieteicams to lietot kopā ar dabigatrāna eteksilātu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vienlaicīgi ordinējot *nifedipīnu* un ciklosporīnu, var paaugstināties smaganu hiperplāzijas rādītājs, salīdzinot ar ciklosporīnu monoterapijā novēroto rādītāju.

Vienlaicīga *diklofenaka* un ciklosporīna lietošana var izraisīt būtisku diklofenaka biopieejamības palielināšanos ar iespējamiem atgriezeniskiem nieru darbības traucējumiem. Diklofenaka biopieejamības palielināšanos visdrīzāk izraisa pirmā loka metabolisma samazināšanās. Ja *nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus* ar zemu pirmā loka metabolismu (piem., acetilsalicilskābe) lieto vienlaicīgi ar ciklosporīnu, to biopieejamības palielināšanās nav sagaidāma.

Pētījumos, kuros lietoja *everolima* vai *sirolima* kombināciju ar ciklosporīna mikroemulsiju pilnā devā, novēroja kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā. Šī iedarbība bieži ir atgriezeniska, samazinot ciklosporīna devu. Everolims un sirolims tikai nedaudz ietekmē uz ciklosporīna farmakokinētiku. Ciklosporīna vienlaicīga lietošana ievērojami paaugstina everolima un sirolima līmeni asinīs.

Piesardzība jāievēro, vienlaicīgi lietojot *kāliju aizturošas zāles* (piemēram, *kāliju aizturošus diurētiskos līdzekļus, angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitorus, angiotenzīna II receptoru antagonistus*) vai *kāliju saturošas zāles*, jo tas var ievērojami paaugstināt kālija līmeni serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ciklosporīns var paaugstināt *repaglinīda* koncentrāciju plazmā un tādējādi paaugstināt hipoglikēmijas risku.

Veseliem brīvprātīgajiem, lietojot ciklosporīnu kopā ar *bosentānu*, bosentāna iedarbība palielinājās vairākas reizes un ciklosporīna iedarbība samazinājās par 35%. Ciklosporīna lietošana kopā ar bosentānu nav ieteicama (skatīt iepriekš apakšpunktu „Zāles, kas pazemina ciklosporīna koncentrāciju” un 4.3. apakšpunktu).

Veseliem brīvprātīgajiem, lietojot ciklosporīnu kopā ar vairākām *ambrisentāna* devām, ambrisentāna iedarbība palielinājās aptuveni 2 reizes, kamēr ciklosporīna iedarbība palielinājās nedaudz (aptuveni par 10%).

Onkoloģiskajiem pacientiem pēc lielu ciklosporīna devu intravenozas ievadīšanas kopā ar *antraciklīna grupas antibiotikām* (piemēram, *doksorubicīnu, mitoksantronu, daunorubicīnu*) novēroja būtisku antraciklīna grupas antibiotiku iedarbības palielināšanos.

Ārstēšanas laikā ar ciklosporīnu vakcinācija var būt mazāk efektīva, un jāizvairās no dzīvu novājinātu vakcīnu lietošanas.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi ir veikti vienīgi pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti žurkām un trušiem.

Pieredze ar Sandimmun lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežota. Grūtniecēm, kuras saņem imūnsupresantus (tajā skaitā ciklosporīnu un ciklosporīna saturošas shēmas) pēc orgānu transplantācijas, pastāv priekšlaicīgu dzemdību (<37 nedēļas) risks.

Pieejams ierobežots skaits novērojumu par ciklosporīna ietekmi uz bērniem *in utero* un līdz pat 7 gadu vecumam. Šiem bērniem nieru darbība un asinsspiediens bija normāls. Tomēr adekvāti un labi kontrolēti pētījumi grūtniecēm nav veikti, un tāpēc Sandimmun nav ieteicams lietot grūtniecības laikā, ja vien potenciālais ieguvums mātei atsver risku auglim. Grūtniecēm ir jāņem vērā etilspirta saturs Sandimmun zāļu formās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Ciklosporīns izdalās mātes pienā. Sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, jāņem vērā etilspirta saturs Sandimmun zāļu formās (skatīt 4.4. apakšpunktu). Sievietes, kuras lieto Sandimmun, nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo Sandimmun var izraisīt nopietnas nevēlamās blakusparādības jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kurus baro ar krūti. Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai atturēties no terapijas ar zālēm, jāpieņem izvērtējot ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Dati par Sandimmun ietekmi uz cilvēka fertilitāti ir ierobežoti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Datu par Sandimmun ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot iekārtas nav.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Galvenās nevēlamās blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos un saistītas ar ciklosporīna lietošanu, ir nieru darbības traucējumi, trīce, hirsutisms, hipertensija, caureja, anoreksija, slikta dūša un vemšana.

Daudzas ar ciklosporīna terapiju saistītas blakusparādības ir atkarīgas no devas un reaģē uz devas samazināšanu. Dažādām indikācijām kopējais blakusparādību spektrs ir pamatā tas pats; tomēr var būt atšķirības to sastopamībā un smaguma pakāpē. Augstu sākuma devu un ilgstošas uzturošās terapijas, kas nepieciešama pēc transplantācijas, rezultātā pacientiem, kuriem veikta transplantācija, blakusparādības ir biežākas un parasti smagākas, salīdzinot ar pārējiem pacientiem citu indikāciju gadījumos.

Pēc ciklosporīna intravenozas ievadīšanas novērotas anafilaktiskas reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Infekcijas un infestācijas

Pacientiem, kuri saņem imūnsupresantu terapiju, tajā skaitā ciklosporīnu un ciklosporīnu saturošas shēmas, ir paaugstināts infekciju (vīrusu, bakteriālo, sēnīšu, parazitisko) risks (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem var attīstīties gan ģeneralizētas, gan lokālas infekcijas. Esošās infekcijas var paasināties, un poliomvīrusa infekciju paasinājums var izraisīt ar poliomvīrusu saistītas nefropātijas (PVIN) vai ar JC vīrusu saistītas progresīvas multifokālas leukoencefalopātijas (PML) rašanos. Ziņots arī par smagas formas gadījumiem un/vai ar letālu iznākumu.

Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)

Pacientiem, kuri saņem imūnsupresantu terapiju, tajā skaitā ciklosporīnu un ciklosporīnu saturošas shēmas, ir paaugstināts limfomu vai limfoproliferatīvu traucējumu un citu ļaundabīgo (īpaši ādas) audzēju attīstības risks. Pieaugot ārstēšanas intensitātei un ilgumam, ļaundabīgo audzēju attīstības biežums palielinās (skatīt 4.4. apakšpunktu). Dažu ļaundabīgo audzēju gadījumā iznākums var būt letāls.

Tabulā apkopoto klīniskajos pētījumos novēroto nevēlamo blakusparādību saraksts

Klīniskajos pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības (1. tabula) sakārtotas pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas. Katrā orgānu sistēmas klasē nevēlamās blakusparādības ir sarindotas atbilstoši biežumam, vispirms minot biežāk sastopamās. Katrā biežuma grupā, nevēlamās blakusparādības sakārtotas nopietnības samazināšanās secībā. Turklāt atbilstošās biežuma kategorijas katrai nevēlamai blakusparādībai klasificētas šādi (CIOMS III): ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); reti ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Klīniskajos pētījumos novērotās nevēlamās blakusparādības

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Bieži	Leikopēnija
Retāk	Trombocitopēnija, anēmija
Reti	Hemolītiski urēmiskais sindroms, mikroangiopātiska hemolītiska anēmija
Nav zināmi*	Trombotiska mikroangiopātija, trombotiska trombocitopēniska purpura

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Ļoti bieži	Hiperlipidēmija
Bieži	Hiperglikēmija, anoreksija, hiperurikēmija, hiperkaliēmija, hipomagnēmija

Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži	Trīce, galvassāpes
Bieži	Krampji, parestēzija
Retāk	Encefalopātija tajā skaitā mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms (PRES), tādas pazīmes un simptomi kā krampji, apjukums, dezorientācija, pavājināta reakcija, uzbudinājums, bezmiegs, redzes traucējumi, kortikāls aklums, koma, parēze un smadzenīšu ataksija
Reti	Motora polineuropātija
Ļoti reti	Redzes nerva tūska, ieskaitot papillas tūsku, ar iespējamu redzes pavājināšanos, kas saistīta ar labdabīgu intrakraniālu hipertensiju
Nav zināmi*	Migrēna

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži	Hipertensija
Bieži	Pietvīkums

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži	Slikta dūša, vemšana, diskomforta sajūta/sāpes vēderā, caureja, smaganu hiperplāzija, peptiska čūla
Reti	Pankreatīts

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Bieži	Aknu darbības traucējumi (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Nav zināmi*	Hepatotoksicitāte un aknu bojājumi, tajā skaitā holestāze, dzelte, hepatīts un aknu mazspēja, kas atsevišķos gadījumos var būt letāla (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ļoti bieži	Hirsutisms
Bieži	Akne, hipertrihoze
Retāk	Alerģiski izsitumi

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži	Mialģija, muskuļu krampji
Reti	Muskuļu vājums, miopātija

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Ļoti bieži	Nieru darbības traucējumi (skatīt 4.4. apakšpunktu)
------------	---

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības

Reti	Menstruālā cikla traucējumi, ginekomastija
------	--

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Bieži	Drudzis, nogurums
Retāk	Tūska, ķermeņa masas pieaugums

* Par nevēlamajām blakusparādībām ziņots pēcreģistrācijas periodā, kur nevēlamo blakusparādību biežums nav zināms reāla denominatorsa trūkuma dēļ.

Citas nevēlamas blakusparādības, kas reģistrētas pēcreģistrācijas periodā

Pēcreģistrācijas periodā saņemti atsevišķi un spontāni ziņojumi par hepatotoksicitāti un aknu bojājumu, tajā skaitā ar holestāzi, dzelti, hepatītu un aknu mazspēju pacientiem, kurus ārstēja ar ciklosporīnu. Vairumā gadījumu pacientiem konstatēja būtiskas blakusslimības, pamatslimības un citus jaucējfaktorus, tajā skaitā infekciju izraisītas komplikācijas un hepatotoksisku zāļu vienlaicīgu lietošanu. Dažos gadījumos, galvenokārt transplantācijas pacientiem, ziņots par letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Akūta un hroniska nefrotoksicitāte

Pacientiem, kuri saņem ārstēšanu ar kalcineirīna inhibitoriem (KNI), tajā skaitā ciklosporīnu un ciklosporīnu saturošas shēmas, ir paaugstināts akūtas un hroniskas nefrotoksicitātes risks. Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā saņemti ziņojumi saistībā ar Sandimmun lietošanu. Ziņots par akūtas nefrotoksicitātes jonu homeostāzes traucējumiem, piemēram, hiperkaliēmiju, hipomagnēmiju un hiperurikēmiju. Ziņots par hroniskām morfoloģiskām izmaiņām, tajā skaitā artēriju hialinozi, tubulāru atrofiju un intersticiālu fibrozi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Klīniskajos pētījumos tika iekļauti bērni no 1 gada vecuma, kuriem lietoja standarta ciklosporīna devu ar līdzīgu drošuma profilu kā pieaugušajiem.

4.9. Pārdozēšana

Ciklosporīna iekšķīgi lietojamā LD₅₀ pelēm ir 2 329 mg/kg, žurkām -1 480 mg/kg un trušiem >1 000 mg/kg. Ciklosporīna intravenozā LD₅₀ pelēm ir 148 mg/kg, žurkām -104 mg/kg un trušiem -46 mg/kg.

Simptomi

Pieredzes par akūtu ciklosporīna pārdozēšanu ir ierobežota. Lietojot ciklosporīnu iekšķīgi devās līdz 10 g (aptuveni 150 mg/kg) novērota laba panesamība ar relatīvi nebūtiskām klīniskajām sekām, piemēram, vemšanu, miegainību, galvassāpēm, tahikardiju, un, dažiem pacientiem ar vidēji smagiem, atgriezeniskiem nieru darbības traucējumiem. Tomēr dažiem priekšlaicīgi dzimušajiem pēc nejaušas, parenterālas ciklosporīna pārdozēšanas novēroti smagi intoksikācijas simptomi.

Ārstēšana

Visos pārdozēšanas gadījumos jāveic vispārēja uzturošā terapija un simptomātiska ārstēšana. Pēc iekšķīgas lietošanas pirmo stundu laikā var apsvērt iespēju izraisīt vemšanu un veikt kuņģa skalošanu. Ciklosporīns nav dializējams ievērojamā apjomā un tas netiek arī labi izvadīts ar aktīvās ogles hemoperfūziju.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresīvie līdzekļi, kalcineirīna inhibitori, ATĶ kods: L04AD01

Ciklosporīns (pazīstams arī kā ciklosporīns A) ir ciklisks polipeptīds, kas sastāv no 11 aminoskābēm. Tas ir spēcīgs imūnsupresīvs līdzeklis, kas dzīvniekiem paildzina ādas, sirds, nieres, aizkuņģa dziedzeru, kaula smadzeņu, tievo zarnu un plaušu alogēnā transplantāta dzīvildzi. Pētījumi liecina, ka ciklosporīns nomāc šūnu pastarpinātas reakcijas, ieskaitot imunitāti pret citas sugas transplantātu, vēlīnu ādas paaugstināto jutību, eksperimentālo alerģisko encefalomielītu, Freinda adjuvanto artrītu, transplantāta reakciju pret saimnieku (GVHD), kā arī T-limfocītu atkarīgo antivielu ražošanu. Šūnu līmenī tas nomāc limfokīnu, ieskaitot interleikīna 2 (T-limfocītu augšanas faktora, TCGF), sintēzi un atbrīvošanos. Ciklosporīns bloķē atlikušos limfocītus šūnas cikla G₀ un G₁ fāzē un nomāc antigēna izraisīto limfokīnu atbrīvošanos no aktivētajiem T-limfocītiem.

Visi pieejamie pierādījumi liecina, ka ciklosporīns darbojas specifiski un atgriezeniski uz limfocītiem. Pretēji citiem citostātiskiem līdzekļiem tas nenomāc asinsradi un neietekmē fagocītu funkciju.

Veiksmīga norobežotu orgānu un kaula smadzeņu transplantācija cilvēkiem ir veikta, lietojot ciklosporīnu, lai novērstu un ārstētu tremi un GVHD. Ciklosporīnu sekmīgi izmantoja gan hepatīta C vīrusa (HCV) pozitīvu, gan HCV negatīvu aknu transplantācijas recipientu ārstēšanai. Pozitīvs ārstēšanas efekts ar ciklosporīnu novērots arī dažādu citu stāvokļu gadījumos, kuri ir zināmi vai uzskatāmi par autoimūnas izcelsmes slimībām.

Pediatriskā populācija

Ciklosporīns ir efektīvs steroīdatkarīga nefrotiskā sindroma gadījumā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Izkliede

Ciklosporīns izvietojas galvenokārt ārpus asinīm, ar šķietamo izklijes tilpumu 3,5 l/kg. Asinīs 33-47% sastopami plazmā, 4-9% limfocītos, 5-12% granulocītos un 41-58% eritrocītos. Plazmā aptuveni 90% saistās ar olbaltumvielām, galvenokārt lipoproteīniem.

Biotransformācija

Ciklosporīna intensīva metabolisma rezultātā veidojas apmēram 15 metabolīti. Metabolisms galvenokārt notiek aknās ar citohroma P450 3A4 (CYP3A4) palīdzību, un galvenie metabolisma ceļi ir mono- un dihidroksilēšana, kā arī un N-demetilēšana pie dažādām molekulas pozīcijām. Visi uz doto brīdi konstatēti metabolīti satur neskartu pamatsavienojuma peptīda struktūru; dažiem piemīt vāja imūnsupresīva aktivitāte (līdz pat vienai desmitdaļai no neizmainītām zālēm).

Eliminācija

Ziņas par ciklosporīna terminālo eliminācijas pusperiodu ir ļoti dažādas, kas atkarīgas no lietotas pārbaudes metodes un pārbaudes mērķa populācijas. Terminālais eliminācijas pusperiods ir no 6,3 stundām veseliem brīvprātīgajiem līdz 20,4 stundām pacientiem ar smagu aknu slimību. Eliminācija notiek galvenokārt ar žulti, tikai 6% no iekšķīgi lietotās devas izdalās ar urīnu, un 0,1% izdalās ar urīnu neizmainīta preparāta veidā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu). Pacientiem ar nieru transplantāciju eliminācijas pusperiods bija apmēram 11 stundas, ar intervālu no 4 līdz 25 stundām.

Īpašas pacientu grupas

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Veiktajā klīniskajā pacientiem ar terminālu nieru mazspēju sistēmiskais klīrenss bija aptuveni divas trešdaļas no vidējā sistēmiskā klīrensa pacientiem ar normālu nieru darbību. Mazāk nekā 1% no lietotās devas tiek izvadīts ar dialīzes palīdzību.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem var novērot aptuveni 2- līdz 3-kārtīgu ciklosporīna iedarbības palielināšanos. Veiktajā klīniskajā pētījumā pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem un ar biopsiju pierādītu cirozi, terminālais eliminācijas pusperiods bija 20,4 stundas (robežās no 10,8 līdz 48,0 stundām), salīdzinot ar 7,4 - 11,0 stundām veseliem subjektiem.

Pediatriskā populācija

Farmakokinētiskie dati par Sandimmun Neoral vai Sandimmun lietošanu pediatrijas pacientiem ir ļoti ierobežoti. 15 nieru transplantācijas pacientiem vecumā no 3 līdz 16 gadiem, pēc intravenozas Sandimmun ievadīšanas ciklosporīna kopējais klīrenss asinīs bija $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg (metode: *Cyclo-trac* specifiska *RIA*). Klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās 7 nieru transplantācijas pacienti vecumā no 2 līdz 16 gadiem, ciklosporīna klīrenss bija robežās no 9,8-15,5 ml/min/kg. 9 aknu transplantācijas pacientiem vecumā no 0,65 līdz 6 gadiem klīrenss bija $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (metode: *HPLC*). Salīdzinot ar pieaugušajiem transplantācijas pacientiem, Sandimmun Neoral un Sandimmun biopieejamības atšķirības pediatrijas pacientiem ir līdzīgas tām, ko novēroja pieaugušajiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Standarta testa sistēmās ciklosporīns, lietojot iekšķīgi, neuzrādīja mutagēnu vai teratogēnu ietekmi (lietojot iekšķīgi žurkām līdz 17 mg/kg un trušiem līdz 30 mg/kg dienā). Toksiskās devās (lietojot iekšķīgi žurkām 30 mg/kg un trušiem 100 mg/kg dienā) ciklosporīns bija embriotoksisks un fetotoksisks, kā liecina paaugstināta pre- un postnatālā mirstība un samazināts augļa svars kopā ar skeleta attīstības aizkavēšanos.

Divos publicētos pētījumos, ciklosporīna ietekme uz trušu mazuļiem *in utero* (10 mg/kg/dienā subkutāni) liecināja par nefronu skaita samazināšanos, nieru hipertrofiju, sistēmisku hipertensiju un progresējošu nieru mazspēju līdz pat 35 nedēļu vecumam. Grūsnām žurkām, kuras saņēma 12 mg/kg/dienā ciklosporīna intravenozi (divreiz vairāk nekā ieteicamā deva cilvēkiem ievadot intravenozi), augļiem novēroja paaugstinātu ventrikulu septisko bojājumu sastopamību. Šīs atrades nekonstatēja citām sugām un to saistība ar cilvēkiem nav zināma. Pētījumos ar žurku tēviņiem un mātītēm netika novēroti fertilitātes traucējumi.

Ciklosporīnu pārbaudīja vairākos *in vitro* un *in vivo* genotoksicitātes pētījumos; nav pierādījumu par klīniski nozīmīgu mutagēno potenciālu.

Kancerogenitātes pētījumi tika veikti ar žurku un peļu tēviņiem un mātītēm. 78 nedēļu ilgā pētījumā ar pelēm, lietojot 1, 4 un 16 mg/kg dienā, mātītēm konstatēja statistiski ticamu noslieci uz limfocitārām limfomām, bet tēviņiem, lietojot vidējas devas, hepatocelulārās karcinomas sastopamība ievērojami pārsniedza rādītājus kontroles grupā. 24 mēnešu pētījumā ar žurkām, ievadot 0,5; 2 un 8 mg/kg dienā, aizkuņģa dziedzera saliņu šūnu adenomas ievērojami pārsniedza rādītājus kontroles grupā, kurai deva zemas devas. Hepatocelulārās karcinomas un aizkuņģa dziedzera saliņu šūnu adenomas nebija saistītas ar devas lielumu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Bezūdens etilspirts

Makrogolglicerīna rīcinoleāts/polietoksilēta rīcinelļa

6.2. Nesaderība

Sandimmun koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai satur makrogolglicerīna rīcinoleātu/polietoksilētu rīcinelļu, kas var izraisīt ftalātu izdali no polivinilhlorīda. Infūzijai jāizmanto stikla konteineri, ja tie ir pieejami. Plastmasas pudeles jāizmanto tikai tad, ja tās atbilst spēkā esošās Eiropas Farmakopejas monogrāfiju “Sterilie plastmasas konteineri cilvēka asinīm un asins komponentiem” vai “Tukši sterilie konteineri no plastificēta polivinilhlorīda cilvēka asinīm un asins komponentiem” prasībām. Konteineriem un aizbāžņiem jābūt bez silikoneļļas un taukus saturošām vielām.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Tikko ampula ir atvērta, tās saturs jāizmanto nekavējoties. Pēc atšķaidīšanas šķīdums jāizmanto nekavējoties. Ja tas netiek izmantots nekavējoties, uzglabāšanas ilgums un apstākļi ir lietotāja atbildība, un uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2-8°C temperatūrā, ja pagatavošana ir veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Bezkrāsainais ampulu stikls (I klases).

[Aizpilda nacionāli]

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai jāatšķaida 1:20 līdz 1:100 ar parastu sāls šķīdumu vai 5% glikozes šķīdumu un jāievada lēnas intravenozas infūzijas veidā aptuveni 2 līdz 6 stundu laikā. Atšķaidīts infūziju šķīdums jāizmet pēc 24 stundām.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[Skatīt I pielikumu - aizpilda nacionāli]

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

[Aizpilda nacionāli]

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama {dalībvalsts/Aģentūra} tīmekļa vietnē

MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sandimmun sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 25 mg mīkstās kapsulas
Sandimmun sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 50 mg mīkstās kapsulas
Sandimmun sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 100 mg mīkstās kapsulas

[Skatīt I pielikumu - aizpilda nacionāli]

Ciclosporin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Ciklosporīns

[Aizpilda nacionāli]

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur etilspirtu (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

[Aizpilda nacionāli]

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Mīkstā kapsula

[Aizpilda nacionāli]

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

[Aizpilda nacionāli]

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

[Aizpilda nacionāli]

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

[Aizpilda nacionāli]

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

[Aizpilda nacionāli]

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

[Aizpilda nacionāli]

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

[Aizpilda nacionāli]

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[Skatīt I pielikumu – aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese }

{tel.}

{fakss}

{e-pasts}

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS

[Aizpilda nacionāli]

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

[Aizpilda nacionāli]

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

[Aizpilda nacionāli]

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**BLISTERI****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Sandimmun sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 25 mg mīkstās kapsulas

Sandimmun sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 50 mg mīkstās kapsulas

Sandimmun sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 100 mg mīkstās kapsulas

[Skatīt I pielikumu - aizpilda nacionāli]

Ciklosporin

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

[Skatīt I pielikumu - aizpilda nacionāli]

{Nosaukums}

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

[Aizpilda nacionāli]

4. SĒRIJAS NUMURS

[Aizpilda nacionāli]

5. CITA

[Aizpilda nacionāli]

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE UN PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sandimmun sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 100 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai
[Skatīt I pielikumu - aizpilda nacionāli]

Ciclosporin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

1 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 100 mg ciklosporīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur etilspirtu (sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā).

[Aizpilda nacionāli]

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums iekšķīgai lietošanai satur 100 mg ciklosporīna 1 ml.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

[Aizpilda nacionāli]

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

[Aizpilda nacionāli]

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

[Aizpilda nacionāli]

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

[Aizpilda nacionāli]

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

[Aizpilda nacionāli]

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

[Aizpilda nacionāli]

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[Skatīt I pielikumu – aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese }

{tel.}

{fakss}

{e-pasts}

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS

[Aizpilda nacionāli]

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

[Aizpilda nacionāli]

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

[Aizpilda nacionāli]

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sandimmun sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 50 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
[Skatīt I pielikumu - aizpilda nacionāli]

Ciclosporin

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra ampula satur 50 mg/ml ciklosporīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Sastāvā ir arī bezūdens etilspirts, makrogolglicerīna rīcinoleāts/polietoksilēta rīcineļļa.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai satur 50 mg ciklosporīna vienā ml.

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

[Aizpilda nacionāli]

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

[Aizpilda nacionāli]

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

[Aizpilda nacionāli]

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

[Aizpilda nacionāli]

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

[Aizpilda nacionāli]

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

[Aizpilda nacionāli]

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[Skatīt I pielikumu – aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese }

{tel.}

{fakss}

{e-pasts}

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS

[Aizpilda nacionāli]

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

[Aizpilda nacionāli]

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

[Aizpilda nacionāli]

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Sandimmun sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 50 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

[Skatīt I pielikumu - aizpilda nacionāli]

Ciklosporin
Intravenozai lietošanai

2. LIETOŠANAS METODE

[Aizpilda nacionāli]

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

[Aizpilda nacionāli]

4. SĒRIJAS NUMURS

[Aizpilda nacionāli]

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

[Aizpilda nacionāli]

6. CITA

[Aizpilda nacionāli]

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Sandimmun 25 mg mīkstās kapsulas

Sandimmun 50 mg mīkstās kapsulas

Sandimmun 100 mg mīkstās kapsulas

ciklosporin

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāji ar ārstu vai farmaceitu.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Sandimmun un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Sandimmun lietošanas
3. Kā lietot Sandimmun
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Sandimmun
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Sandimmun un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Sandimmun

Jūsu zāļu nosaukums ir Sandimmun. Tās satur aktīvo vielu ciklosporīnu. Šī viela pieder zāļu grupai, ko sauc par imūnsupresantiem. Šīs zāles lieto, lai samazinātu organisma imūnās reakcijas.

Kādam nolūkam lieto Sandimmun, un kā tas iedarbojas

- **Ja Jums ir transplantēts orgāns, ir bijusi kaulu smadzeņu un cilmes šūnu transplantācija,** Sandimmun uzdevums ir kontrolēt Jūsu organisma imūno sistēmu. Sandimmun nepieļauj transplantēto orgānu atgrūšanu, traucējot attīstīties noteiktām šūnām, kas parasti uzbrūk transplantētiem audiem.
- **Ja Jums ir autoimūna slimība,** kuras gadījumā organisma imūnās reakcijas dēļ notiek uzbrukums Jūsu organisma šūnām, Sandimmun pārtrauc šo imūno reakciju. Šādas slimības ir acu patoloģijas, kas apdraud Jūsu redzi (endogēns uveīts, tostarp Behčeta uveīts), smagi dažu ādas slimību (atopiskā dermatīta, ekzēmas un psoriāzes) gadījumi, smags reimatoīdais artrīts un nieru slimība, ko sauc par nefrotisko sindromu.

2. Kas Jums jāzina pirms Sandimmun lietošanas

Ja Sandimmun jālieto pēc orgāna transplantācijas, to Jums nozīmēs tikai ārsts, kuram ir pieredze transplantoloģijā un/vai autoimūno slimību ārstēšanā.

Ieteikumi šajā lietošanas instrukcijā var atšķirties atkarībā no tā, vai Jums šīs zāles jālieto transplantāta vai autoimūnas slimības dēļ.

Precīzi ievērojiet visus sava ārsta norādījumus. Tie var atšķirties no vispārīgās informācijas, kas iekļauta šajā lietošanas instrukcijā.

Nelietojiet Sandimmun šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret ciklosporīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ar divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošiem preparātiem.
- ar dabigatrāna eteksilātu (lieto, lai novērstu asins recekļu veidošanos pēc ķirurģiskām operācijām) vai bosentānu un aliskirēnu (lietot, lai samazinātu paaugstinātu asinsspiedienu) saturošām zālēm.

Ja kaut kas no iepriekšminētā attiecas uz Jums, nelietojiet Sandimmun un **pastāstiet par to savam ārstam**. Ja Jums ir šaubas, pirms Sandimmun lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**Pirms ārstēšanas ar Sandimmun un ārstēšanas laikā nekavējoties pastāstiet savam ārstam:**

- ja Jums ir jebkuras infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis vai kakla iekaisums. Sandimmun nomāc imūno sistēmu un var arī ietekmēt Jūsu organisma spēju cīnīties pret infekciju;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi. Jūsu ārsts veiks regulāras asinsanalīzes un nepieciešamības gadījumā var mainīt Jums nozīmēto devu;
- ja Jums rodas augsts asinsspiediens. Ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu asinsspiedienu un nepieciešamības gadījumā var Jums nozīmēt zāles asinsspiediena pazemināšanai;
- ja Jūsu organismā ir zems magnija līmenis. Ārsts Jums var nozīmēt magniju saturošus uztura bagātinātājus, visbiežāk tūlīt pēc orgāna transplantācijas;
- ja Jūsu asinīs ir augsts kālija līmenis;
- ja Jums ir podagra;
- ja Jums nepieciešama vakcinācija.

Ja pirms ārstēšanas ar Sandimmun vai ārstēšanas laikā uz Jums attiecas kaut kas no iepriekšminētā, nekavējoties informējiet par to savu ārstu.

Saules gaisma un aizsardzība pret to

Sandimmun nomāc Jūsu imūno sistēmu. Tas Jums paaugstina vēža, īpaši ādas un limfoīdās sistēmas vēža, attīstības risku. Jums jāierobežo saules un UV gaismas iedarbība:

- valkājot piemērotu aizsargājošu apģērbu;
- bieži lietojot saules aizsargkrēmu ar lielu aizsardzības faktoru.

Pirms Sandimmun lietošanas konsultējieties ar savu ārstu:

- ja Jums ir bijušas ar alkoholisko dzērienu lietošanu saistītas problēmas;
- ja Jums ir epilepsija;
- ja Jums ir kādi aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir grūtniecība;
- ja barojat bērnu ar krūti;
- ja šīs zāles nozīmētas bērnam.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai ja par kaut ko neesat pārliecināts), pirms Sandimmun lietošanas pastāstiet par to savam ārstam. Tas nepieciešams tādēļ, ka šīs zāles satur etilspirtu (skatīt turpmāk punktā "Sandimmun satur etilspirtu").

Uzraudzība Sandimmun lietošanas laikā

Jūsu ārsts pārbaudīs:

- **ciklosporīna līmeni Jūsu asinīs**, īpaši tad, ja Jums ir transplantāts;
- **asinsspiedienu** – pirms ārstēšanas sākuma un regulāri ārstēšanas laikā;
- Jūsu **aknu un nieru** darbību;
- **lipīdu (taukvielu) līmeni** Jūsu asinīs.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Sandimmun iedarbību vai to, kādēļ Jums nozīmētas šīs zāles, vaicājiet savam ārstam.

Turklāt, ja Sandimmun lietojat pret slimību, kas nav saistīta ar transplantātu (intermediāru, mugurējo vai Behčeta uveītu, atopisko dermatītu, smagu reimatoīdo artrītu vai nefrotisko sindromu), nelietojiet Sandimmun:

- ja Jums ir nieru darbības traucējumi (izņemot nefrotisko sindromu);
- ja Jums ir infekcija, kas netiek kontrolēta ar zālēm;
- ja Jums ir jebkāds vēža veids;
- ja Jums ir augsts asinsspiediens (hipertensija), kas netiek kontrolēta ar zālēm. Ja ārstēšanas laikā Jums parādās augsts asinsspiediens, ko nav iespējams kontrolēt, ārstam jāliek Jums pārtraukt lietot Sandimmun.

Nelietojiet Sandimmun, ja uz Jums attiecas kaut kas no iepriekšminētā. Ja Jums ir šaubas, pirms Sandimmun lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja Jums ārstē Behčeta uveīts, ārsts Jūs novēros īpaši rūpīgi, ja Jums būs neiroloģiski simptomi (piemēram, pastiprināti atmiņas traucējumi, laika gaitā radušās personības pārmaiņas, psihiski traucējumi vai garastāvokļa maiņas, dedzināšanas sajūta rokās un kājās, roku un kāju jutības samazināšanās, tirpšanas sajūta rokās un kājās, roku un kāju vājums, gaitas traucējumi, galvassāpes kopā ar sliktu dūšu un vemšanu vai bez tās un redzes traucējumi, tostarp ierobežota acs ābola kustība).

Ja esat gados vecāks pacients un Jums ārstē psoriāzi vai atopisko dermatītu, ārsts Jūs rūpīgi novēros. Ja Sandimmun Jums nozīmēts psoriāzes vai atopiskā dermatīta ārstēšanai, tās laikā Jūs nedrīkstat saņemt UVB starojumu vai fototerapiju.

Bērni un pusaudži

Sandimmun nedrīkst lietot bērniem, kuriem ir ar transplantāciju nesaistītas slimības, izņemot nefrotiskā sindroma ārstēšanu.

Gados vecāki pacienti (no 65 gadu vecuma)

Pieredze par Sandimmun lietošanu gados vecākiem pacientiem ir ierobežota. Ārstam jākontrolē Jūsu nieru darbību. Ja esat vecāks par 65 gadiem un Jums ir psoriāze vai atopiskais dermatīts, Jūs drīkst ārstēt ar Sandimmun tikai tad, ja stāvoklis ir īpaši smags.

Citas zāles un Sandimmun

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

It īpaši pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja pirms Sandimmun lietošanas vai tās laikā lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm:

- zāles, kas Jūsu organismā var ietekmēt kālija līmeni. Šādi preparāti ir kāliju saturošas zāles un uztura bagātinātāji, urīndzenošās tabletes (tā sauktie kāliju aizturošie diurētiskie līdzekļi) un dažas zāles, kas var pazemināt Jūsu asinsspiedienu;
- metotreksātu. To lieto audzēju, smagas psoriāzes un smaga reimatoīdā artrīta ārstēšanai;
- zāles, kas var paaugstināt vai pazemināt ciklosporīna (Sandimmun aktīvās vielas) līmeni Jūsu asinīs. Pirms sākt vai pārtraukt ārstēšanu ar citām zālēm, ārsts var pārbaudīt ciklosporīna līmeni Jūsu asinīs.
 - Zāles, kas var paaugstināt ciklosporīna līmeni Jūsu asinīs: antibiotiskie līdzekļi (piemēram, eritromicīns un azitromicīns), pretsēnīšu līdzekļi (vorikonazols un itrakonazols), zāles, ko lieto sirds darbības traucējumu vai augsta asinsspiediena ārstēšanai (diltiazēms, nikardipīns, verapamils un amiodarons), metoklopramīds (līdzeklis pret sliktu dūšu), iekšķīgi lietojamie kontracepcijas līdzekļi, danazols (lieto menstruālā cikla traucējumu ārstēšanai), zāles podagras ārstēšanai (allopurinols), žultsskābe un tās atvasinājumi (lieto žultsakmeņu ārstēšanai), proteāzes inhibitori HIV ārstēšanai, imatinibs (lieto leikozes vai audzēju ārstēšanai) un kolhicīns, telaprevīrs (lieto C hepatīta ārstēšanai);
 - Zāles, kas var pazemināt ciklosporīna līmeni Jūsu asinīs: barbiturāti (lieto, lai palīdzētu iemigt), daži pretkrampju līdzekļi (piemēram, karbamazepīns vai fenitoīns), oktreotīds

(lieto akromegālijas un zarnu neiroleikēmijas ārstēšanai), antibakteriālie līdzekļi tuberkulozes ārstēšanai, orlistats (lieto, lai palīdzētu samazināt ķermeņa masu), asinszāli saturoši augu preparāti, tiklopidīns (lieto pēc insulta), dažas zāles asinsspiediena pazemināšanai (bosentāns) un terbinafīns (pretsēnīšu līdzeklis kāju pirkstu un nagu infekciju ārstēšanai);

- zāles, kas var ietekmēt Jūsu nieres. Šādas zāles ir antibakteriālie līdzekļi (gentamicīns, tobramicīns un ciprofloksacīns), amfotericīnu B saturošie pretsēnīšu līdzekļi, trimetoprimu saturošas zāles, kas lieto urīnceļu infekciju ārstēšanai, melfalānu saturoši pretvēža līdzekļi, zāles kuņģa skābes daudzuma samazināšanai (H_2 receptoru antagonistu tipa skābes sekrēciju nomācošie līdzekļi), takrolims, pretsāpju līdzekļi (nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi, piemēram, diklofenaks) un fibrāti (lieto, lai samazinātu taukvielu daudzumu asinīs);
- nifedipīnu. To lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai un pret sāpēm sirdī. Jo laikā, kad tiek ārstēts ar nifedipīnu, Jums iespējama smaganu tūska, kas pārsež zobus;
- digoksīnu (lieto sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai), zāles, kas pazemina holesterīna līmeni (HMG-CoA reduktāzes inhibitori, ko sauc arī par statīniem), prednizolonu, etopozīdu (lieto vēža ārstēšanai), repaglinīdu (pretdiabēta līdzeklis), imūnsupresantus (everolīmu un sirolīmu) un ambrisentanu, kā arī noteiktus pretvēža līdzekļus, ko sauc par antraciklīniem (piemēram, doksorubicīnu).

Ja kaut kas no iepriekšminētā attiecas uz Jums (vai ja neesat pārliecināts), pirms Sandimmun lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Sandimmun kopā ar uzturu un dzērienu

Nelietojiet Sandimmun kopā ar greipfrūtiem vai greipfrūtu sulu, jo iespējama ietekme uz Sandimmun iedarbību.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Ārsts ar Jums pārrunās iespējamo risku, kas saistīts ar Sandimmun lietošanu grūtniecības laikā.

- **Ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai to plānojat, pastāstiet par to savam ārstam.** Pieredze par Sandimmun lietošanu grūtniecēm ir ierobežota. Parasti grūtniecības laikā Sandimmun lietot nedrīkst. Ja Jums jālieto šīs zāles, ārsts ar Jums pārrunās ieguvumu un iespējamo risku, kas saistīts ar šo zāļu lietošanu grūtniecības laikā.
- **Ja barojat bērnu ar krūti, pastāstiet par to savam ārstam.** Ārstējoties ar Sandimmun, barot ar krūti nav ieteicams. Tā kā aktīvā viela ciklosporīns izdalās pienā, tas var ietekmēt Jūsu bērnu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Sandimmun satur etilspirtu. Tas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus.

Sandimmun satur etilspirtu

Sandimmun satur aptuveni 12,0 % (tilp.) etilspirta, kas atbilst līdz 500 mg etilspirta vienā devā, ko lieto transplantāta pacientiem. Šāds daudzums atbilst aptuveni 15 ml alus vai 5 ml vīna.

Etilspirts var būt kaitīgs, ja Jums ir ar alkoholisko dzērienu lietošanu saistītas problēmas, epilepsija, smadzeņu trauma vai aknu darbības traucējumi, kā arī tad, ja Jums ir grūtniecība vai ja barojat bērnu ar krūti. Tādēļ šīs zāles var būt kaitīgas arī bērniem.

Sandimmun satur rīcinellu

Sandimmun satur rīcinellu, kas var izraisīt diskomforta sajūtu kuņģī un caureju.

Sandimmun satur sorbitolu

Ja Jums ir dažu cukuru nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas pastāstiet par to savam ārstam.

3. Kā lietot Sandimmun

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiņiet ārstam. Nepārsniedziet ieteicamo devu.

Ārsts rūpīgi pielāgos šo zāļu devu Jūsu individuālajām vajadzībām. Pārāk liela šo zāļu deva var ietekmēt Jūsu nieru darbību. Jums regulāri būs nepieciešamas asinsanalīzes un klīniskas apmeklējumi, īpaši pēc orgāna transplantācijas. Šie apmeklējumi Jums dos iespēju konsultēties ar savu ārstu par terapijas gaitu, kā arī pārrunāt visas iespējamās problēmas.

Cik daudz Sandimmun jālieto

Ārsts noteiks precīzu Jums nepieciešamo Sandimmun devu. Tā ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas un no tā, kādēļ Jums jālieto šīs zāles. Ārsts arī pateiks, cik bieži Jums jālieto šīs zāles.

- **Pieaugušajiem**

- Pēc orgāna, kaulu smadzeņu vai cilmes šūnu transplantācijas:**

- kopējā dienas deva parasti ir 2–15 mg/kg Jūsu ķermeņa masas, kas jāsadala divās devās;
 - parasti pirms transplantācijas, kā arī tūlīt pēc tās jālieto lielākas devas. Mazākas devas jālieto tiklīdz Jums transplantētā orgāna vai kaulu smadzeņu darbība stabilizējas;
 - ārsts piemeklēs Jums visvairāk piemēroto devu. Tādēļ Jūsu ārstam būs jāveic dažas asinsanalīzes.

- Endogēns uveīts:**

- kopējā dienas deva parasti ir 5–7 mg/kg Jūsu ķermeņa masas, kas jāsadala divās devās.

- Nefrotiskais sindroms:**

- pieaugušajiem kopējā dienas deva parasti ir 5 mg/kg ķermeņa masas, kas jāsadala divās devās. Pacienti ar nieru darbības traucējumiem sākotnējā dienas deva nedrīkst būt lielāka par 2,5 mg/kg ķermeņa masas.

- Smags reimatoīdais artrīts:**

- kopējā dienas deva parasti ir 3–5 mg/kg Jūsu ķermeņa masas, kas jāsadala divās devās.

- Psoriāze un atopiskais dermatīts:**

- kopējā dienas deva parasti ir 2,5–5 mg/kg Jūsu ķermeņa masas, kas jāsadala divās devās.

- **Bērniem**

- Nefrotiskais sindroms:**

- bērniem kopējā dienas deva parasti ir 6 mg uz kilogramu ķermeņa masas, kas jāsadala divās devās. Pacienti ar nieru darbības traucējumiem sākotnējā dienas deva nedrīkst būt lielāka par 2,5 mg/kg ķermeņa masas.

Precīzi ievērojiet sava ārsta norādījumus un nekādā gadījumā patstāvīgi nemainiet devu, pat ja jūtaties labi.

Ja Jūsu ārsts Jums nomaina vienu ciklosporīnu saturošu iekšķīgi lietojamo zāļu formu ar otru

Pēc tam kad vienas iekšķīgi lietojamās ciklosporīna formas vietā esat sācis lietot citu formu:

- ārsts kādu laiku Jūs kontrolēs biežāk;
- Jums iespējamas dažas blakusparādības. Ja tādas ir, pastāstiet par tām savam ārstam vai farmaceitam. Var būt jāmaina preparāta deva. Nekādā gadījumā nemainiet savu devu patstāvīgi, ja to nav ieteicis ārsts.

Kad lietot Sandimmun

Lietojiet Sandimmun **katru dienu vienā un tajā pašā laikā**. Tas ir ļoti svarīgi, ja Jums ir veikta transplantācija.

Kā lietot Sandimmun

Jūsu dienas deva vienmēr jālieto sadalot 2 daļās.

Izņemiet kapsulas no blistera. Norijiet kapsulas veselas, uzdzerot glāzi ūdens.

Cik ilgi jālieto Sandimmun

Ārsts Jums pateiks, cik ilgi jālieto Sandimmun. Tas ir atkarīgs no tā, vai zāles lietojat pēc orgāna transplantācijas vai arī smagas ādas patoloģijas, reimatoīdā artrīta, uveīta vai nefrotiskā sindroma ārstēšanai. Ārstējot smagus izsitumus, ārstēšanas ilgums parasti ir astoņas nedēļas.

Sandimmun jālieto tik ilgi, cik to noteicis ārsts.

Ja Jums ir jautājumi par to, cik ilgi jālieto Sandimmun, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja esat lietojis Sandimmun vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis pārāk lielu zāļu devu, nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam vai dodieties uz tuvākās slimnīcas pirmās palīdzības nodaļu. Jums var būt vajadzīga medicīniska palīdzība.

Ja esat aizmirsis lietot Sandimmun

- Ja esat aizmirsis lietot devu, izdariet to, tiklīdz par to atceraties. Tomēr tad, ja gandrīz jau ir pienācis laiks nākamās devas lietošanai, aizmirsto devu izlaidiet. Pēc tam turpiniet lietošanu kā parasti.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Sandimmun

Nepārtrauciet Sandimmun lietošanu, ja to nav ieteicis ārsts.

Turpiniet Sandimmun lietošanu pat tad, ja jūtaties labi. Sandimmun lietošanas pārtraukšana var paaugstināt Jums transplantētā orgāna atgrūšanas risku.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt kādas no turpmāk minētajām nopietnajām blakusparādībām.

- Tāpat kā citas zāles, kas iedarbojas uz imūno sistēmu, ciklosporīns var ietekmēt Jūsu organisma spēju cīnīties pret infekcijām, turklāt tas var izraisīt audzējus vai citas vēža formas, īpaši uz ādas. Infekcijas pazīmes var būt drudzis un kakla iekaisums.
- Redzes pārmaiņas, koordinācijas zudums, neveiklība, atmiņas zudums, runas vai citu teiktā sapratnes traucējumi un muskuļu vājums. Šīs pazīmes var liecināt par smadzeņu infekciju, ko sauc par progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju.
- Smadzeņu patoloģijas ar tādām pazīmēm kā krampju lēkmes, apjukums, orientācijas traucējumi, sajūtu traucējumi, personības pārmaiņas, miegainība, redzes pārmaiņas, aklums, koma, daļēja vai pilnīga ķermeņa paralīze, kakla stīvums, koordinācijas zudums, iespējams, kopā ar neparastu runu vai acu kustībām.
- Acs mugurējās daļas tūska. Tā var būt saistīta ar redzes miglošanos. Paaugstināta galvaskausa iekšējā spiediena (labdabīgas intrakraniālas hipertensijas) dēļ tā var ietekmēt arī Jūsu redzi.
- Aknu darbības traucējumi un aknu bojājumi, iespējams, kopā ar ādas un acu dzelti, sliktu dūšu, ēstgribas zudumu un tumšu urīnu.
- Nieru darbības traucējumi, kas var ievērojami samazināt Jūsu organisma izvadītā urīna daudzumu.
- Mazs eritrocītu vai trombocītu skaits. Pazīmes ir ādas bālums, noguruma sajūta, elpas trūkums, tumšs urīns (tā ir eritrocītu noārdīšanās pazīme), zilumu rašanās vai asiņošana bez redzama iemesla, apjukuma sajūta, orientācijas traucējumi, uzmanības traucējumi un nieru darbības traucējumi.

Citas iespējamās blakusparādības

Ļoti biežas blakusparādības: *iespējamās vairāk nekā vienam no katriem 10 pacientiem.*

- Nieru darbības traucējumi.
- Augsts asinsspiediens.
- Galvassāpes.
- Nekontrolējama ķermeņa trīce.
- Pārmērīga ķermeņa un sejas apmatojuma augšana.
- Augsts lipīdu līmenis asinīs.

Ja kāda no šīm blakusparādībām ir smaga, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Biežas blakusparādības: *iespējamās vienam līdz 10 no katriem 100 pacientiem.*

- Krampji (krampju lēkmes).
- Aknu darbības traucējumi.
- Augsts cukura līmenis asinīs.
- Nogurums.
- Ēstgribas zudums.
- Slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, aizcietējums, caureja.
- Pārmērīga apmatojuma augšana.
- Pinnes, karstuma viļņi.
- Drudzis.
- Mazs leukocītu skaits asinīs.
- Nejutīguma vai tirpšanas sajūta.
- Sāpes muskuļos, muskuļu spazmas.
- Kuņģa čūla.
- Smaganu pārmērīga augšana, pārklājot Jūsu zobus.
- Augsts urīnskābes vai kālija līmenis asinīs, zems magnija līmenis asinīs.

Ja kāda no šīm blakusparādībām ir smaga, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Retākas blakusparādības: *iespējamās vienam līdz 10 no katriem 1 000 pacientiem.*

- Smadzeņu traucējumu simptomi, tajā skaitā pēkšņi krampji, apjukums, bezmiegs, dezorientācija, traucēta redze, bezsamaņa, vājuma sajūta ekstremitātēs, traucētas kustības.
- Izsitumi.
- Ģeneralizēta tūska.
- Ķermeņa masas palielināšanās.
- Mazs eritrocītu skaits asinīs, mazs trombocītu skaits Jūsu asinīs, kas savukārt var paaugstināt asiņošanas risku.

Ja kāda no šīm blakusparādībām ir smaga, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Retas blakusparādības: *iespējamās vienam līdz 10 no katriem 10 000 pacientiem.*

- Nervu darbības traucējumi kopā ar roku un kāju pirkstu nejutīgumu vai tirpšanu.
- Aizkuņģa dziedzeri iekaisums kopā ar stiprām sāpēm vēdera augšdaļā.
- Muskuļu vājums, muskuļu nespēks, sāpes kāju un roku muskuļos vai jebkurā vietā ķermenī.
- Eritrocītu sabrukšana, tajā skaitā traucēta nieru darbība ar šādiem simptomiem: sejas, kuņģa, roku un/vai kāju tūska, samazināta urīna izdalīšanās, apgrūtināta elpošana, sāpes krūtīs, krampji, bezsamaņa.
- Menstruālā cikla pārmaiņas, krūšu palielināšanās vīriešiem.

Ja kāda no šīm blakusparādībām ir smaga, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Ļoti retas blakusparādības: *iespējamās vienam līdz 10 no katriem 100 000 pacientiem.*

- Acs mugurējās daļas tūska, kas var būt saistīta ar paaugstinātu spiedienu galvas smadzenēs un redzes traucējumiem.

Ja šī blakusparādība ir smaga, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Citas blakusparādības, kuru biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

- Smagi aknu darbības traucējumi ar vai bez acu vai ādas dzeltes, slikta dūša, ēstgribas zudums, tumšas krāsas urīns, sejas, kāju, roku un/vai visa ķermeņa tūska.
- Zemādas asiņošana vai purpursarkanas krāsas plankumi uz ādas, pēkšņa asiņošana bez redzama iemesla.
- Migrēna vai smagas galvassāpes, bieži kopā ar sliktu dūšu un vemšanu, kā arī paaugstinātu jutību pret gaismu.

Ja kāda no šīm blakusparādībām ir smaga, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā nav minētas instrukcijā.

Papildus blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Bērniem un pusaudžiem citas blakusparādības kā vien tās, kas novērotas pieaugušajiem, nav paredzamas.

5. Kā uzglabāt Sandimmun

- Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma.
- Neuzglabāiet kapsulas karstā vietā (maksimālā temperatūra 30°C).
- Uzglabāiet kapsulas blisteriepakojumā. Izņemiet tās tikai pirms lietošanas.
- Kad blisteriepakojums tiek atvērts, sajūtama raksturīga smarža. Tas ir normāli un neliecina par kapsulu bojāšanos.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Sandimmun satur

- Aktīvā viela ir ciklosporīns. Katra kapsula satur 25 mg ciklosporīna.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - o Kapsulas saturs: bezūdens etilspirts, esterificēta kukurūzas eļļa, rafinēta kukurūzas eļļa.
 - o Kapsulas apvalks: sarkanais dzelzs oksīds (E 172), titāna dioksīds (E 171), glicerīns 85%, sorbīta īpašais sīrups, želatīns.
- Aktīvā viela ir ciklosporīns. Katra kapsula satur 50 mg ciklosporīna.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - o Kapsulas saturs: bezūdens etilspirts, esterificēta kukurūzas eļļa, rafinēta kukurūzas eļļa.
 - o Kapsulas apvalks: sarkanais dzelzs oksīds (E 172), titāna dioksīds (E 171), glicerīns 85%, sorbīta īpašais sīrups, želatīns.
- Aktīvā viela ir ciklosporīns. Katra kapsula satur 100 mg ciklosporīna.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - o Kapsulas saturs: bezūdens etilspirts, esterificēta kukurūzas eļļa, rafinēta kukurūzas eļļa.
 - o Kapsulas apvalks: sarkanais dzelzs oksīds (E 172), titāna dioksīds (E 171), glicerīns 85%, sorbīta īpašais sīrups, želatīns.

Sandimmun ārējais izskats un iepakojums

Sandimmun 25 mg mīkstās kapsulas ir rozā un ovālas.

Sandimmun 50 mg mīkstās kapsulas ir kukurūzas dzeltenas un iegarenas formas.

Sandimmun 100 mg mīkstās kapsulas ir pelēcīgi rozā un iegarenas formas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

[Aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}

{tel.}

{fakss}

{e-pasts}

Šīs zāles Eiropas ekonomikas zonas (EEZ) dalībvalstīs ir reģistrētas ar šādiem nosaukumiem:

{Dalībvalsts nosaukums} {Zāļu nosaukums}

{Dalībvalsts nosaukums} {Zāļu nosaukums}

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG} { GGGG. mēnesis}.

[Aizpilda nacionāli]

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Sandimmun 100 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

ciclosporin

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Sandimmun un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Sandimmun lietošanas
3. Kā lietot Sandimmun
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Sandimmun
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Sandimmun un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Sandimmun

Jūsu zāļu nosaukums ir Sandimmun. Tās satur aktīvo vielu ciklosporīnu. Šī viela pieder zāļu grupai, ko sauc par imūnsupresantiem. Šīs zāles lieto, lai samazinātu organisma imūnās reakcijas.

Kādam nolūkam lieto Sandimmun, un kā tas iedarbojas

- **Ja Jums ir transplantēts orgāns, ir bijusi kaulu smadzeņu un cilmes šūnu transplantācija,** Sandimmun uzdevums ir kontrolēt Jūsu organisma imūno sistēmu. Sandimmun nepieļauj transplantēto orgānu atgrūšanu, traucējot attīstīties noteiktām šūnām, kas parasti uzbrūk transplantētiem audiem.
- **Ja Jums ir autoimūna slimība,** kuras gadījumā organisma imūnās reakcijas dēļ notiek uzbrukums Jūsu organisma šūnām, Sandimmun pārtrauc šo imūno reakciju. Šādas slimības ir acu patoloģijas, kas apdraud Jūsu redzi (endogēns uveīts, tostarp Behčeta uveīts), smagi dažu ādas slimību (atopiskā dermatīta, ekzēmas un psoriāzes) gadījumi, smags reimatoīdais artrīts un nieru slimība, ko sauc par nefrotisko sindromu.

2. Kas jāzina pirms Sandimmun lietošanas

Ja Sandimmun jālieto pēc orgāna transplantācijas, to Jums nozīmēs tikai ārsts, kam ir pieredze transplantoloģijā un/vai autoimūno slimību ārstēšanā.

Ieteikumi šajā lietošanas instrukcijā var atšķirties atkarībā no tā, vai Jums šīs zāles jālieto transplantāta vai autoimūnas slimības dēļ.

Precīzi ievērojiet visus sava ārsta norādījumus. Tie var atšķirties no vispārīgās informācijas, kas iekļauta šajā lietošanas instrukcijā.

Nelietojiet Sandimmun šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret ciklosporīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ar divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošiem preparātiem.

- ar dabigatrāna eteksilātu (lieto, lai novērstu asins recekļu veidošanos pēc ķirurģiskām operācijām) vai bosentānu un aliskirēnu (lieto, lai samazinātu paaugstinātu asinsspiedienu) saturošām zālēm.

Ja kaut kas no iepriekšminētā attiecas uz Jums, nelietojiet Sandimmun un **pastāstiet par to savam ārstam**. Ja Jums ir šaubas, pirms Sandimmun lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms ārstēšanas ar Sandimmun un ārstēšanas laikā nekavējoties pastāstiet savam ārstam:

- ja Jums ir jebkuras infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis vai kakla iekaisums. Sandimmun nomāc imūnsistēmu un var arī ietekmēt Jūsu organisma spēju cīnīties pret infekciju;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi. Jūsu ārsts veiks regulāras asins analīzes un nepieciešamības gadījumā var mainīt Jums nozīmēto devu;
- ja Jums attīstās augsts asinsspiediens. Ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu asinsspiedienu un nepieciešamības gadījumā var Jums nozīmēt zāles asinsspiediena pazemināšanai;
- ja Jūsu organismā ir zems magnija līmenis. Ārsts Jums var nozīmēt magniju saturošus uztura bagātinātājus, visbiežāk tūlīt pēc orgāna transplantācijas;
- ja Jūsu asinīs ir augsts kālija līmenis;
- ja Jums ir podagra;
- ja Jums nepieciešama vakcinācija.

Ja pirms ārstēšanas ar Sandimmun vai ārstēšanas laikā uz Jums attiecas kaut kas no iepriekšminētā, nekavējoties informējiet par to savu ārstu.

Saules gaisma un aizsardzība pret to

Sandimmun nomāc Jūsu imūno sistēmu. Tas Jums paaugstina vēža, īpaši ādas un limfoīdās sistēmas vēža, attīstības risku. Jums jāierobežo saules un UV gaismas iedarbība:

- valkājot piemērotu aizsargājošu apģērbu;
- bieži lietojot saules aizsargkrēmu ar lielu aizsardzības faktoru.

Pirms Sandimmun lietošanas konsultējieties ar savu ārstu:

- ja Jums ir bijušas ar alkoholisko dzērienu lietošanu saistītas problēmas;
- ja Jums ir epilepsija;
- ja Jums ir kādi aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir grūtniecība;
- ja barojat bērnu ar krūti;
- ja šīs zāles nozīmētas bērnam.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai ja par kaut ko neesat pārliecināts), pirms Sandimmun lietošanas pastāstiet par to savam ārstam. Tas nepieciešams tādēļ, ka šīs zāles satur etilspirtu (skatīt turpmāk apakšpunktā “Sandimmun satur etilspirtu”).

Uzraudzība Sandimmun lietošanas laikā

Jūsu ārsts pārbaudīs:

- **ciklosporīna līmeni Jūsu asinīs**, īpaši tad, ja Jums ir transplantāts;
- **asinsspiedienu** – pirms ārstēšanas sākuma un regulāri ārstēšanas laikā;
- Jūsu **aknu un nieru** darbību;
- **lipīdu (taukvielu) līmeni** Jūsu asinīs.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Sandimmun iedarbību vai to, kādēļ Jums nozīmētas šīs zāles, vaicājiet savam ārstam.

Turklāt, ja Sandimmun lietojat pret slimību, kas nav saistīta ar transplantātu (intermediāru, mugurējo vai Behčeta uveītu, atopisko dermatītu, smagu reimatoīdo artrītu vai nefrotisko sindromu), nelietojiet Sandimmun:

- ja Jums ir nieru darbības traucējumi (izņemot nefrotisko sindromu);

- ja Jums ir infekcija, kas netiek kontrolēta ar zālēm;
- ja Jums ir jebkāds vēža veids;
- ja Jums ir augsts asinsspiediens (hipertensija), kas netiek kontrolēta ar zālēm. Ja ārstēšanas laikā Jums parādās augsts asinsspiediens, ko nav iespējams kontrolēt, ārstam jāliek Jums pārtraukt lietot Sandimmun.

Nelietojiet Sandimmun, ja uz Jums attiecas kaut kas no iepriekšminētā. Ja Jums ir šaubas, pirms Sandimmun lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja Jums ārstē Behčeta uveītu, ārsts Jūs novēros īpaši rūpīgi, ja Jums būs neiroloģiski simptomi (piemēram, pastiprināti atmiņas traucējumi, laika gaitā radušās personības pārmaiņas, psihiski traucējumi vai garastāvokļa maiņas, dedzināšanas sajūta rokās un kājās, roku un kāju jutības samazināšanās, tirpšanas sajūta rokās un kājās, roku un kāju vājums, gaitas traucējumi, galvassāpes kopā ar sliktu dūšu un vemšanu vai bez tās un redzes traucējumi, tostarp ierobežota acs ābola kustība).

Ja esat gados vecāks pacients un Jums ārstē psoriāzi vai atopisko dermatītu, ārsts Jūs rūpīgi novēros. Ja Sandimmun Jums nozīmēts psoriāzes vai atopiskā dermatīta ārstēšanai, tās laikā Jūs nedrīkstat saņemt UVB starojumu vai fototerapiju.

Bērni un pusaudži

Sandimmun nedrīkst lietot bērniem, kuriem ir ar transplantāciju nesaistītas slimības, izņemot nefrotiskā sindroma ārstēšanu.

Gados vecāki pacienti (no 65 gadu vecuma)

Pieredze par Sandimmun lietošanu gados vecākiem pacientiem ir ierobežota. Ārstam jākontrolē Jūsu nieru darbība. Ja esat vecāks par 65 gadiem un Jums ir psoriāze vai atopiskais dermatīts, Jūsu drīkst ārstēt ar Sandimmun tikai tad, ja stāvoklis ir īpaši smags.

Citas zāles un Sandimmun

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

It īpaši pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja pirms Sandimmun lietošanas vai tās laikā lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm:

- zāles, kas Jūsu organismā var ietekmēt kālija līmeni. Šādi preparāti ir kāliju saturošas zāles un uztura bagātinātāji, urīndzenošās tabletes (tā sauktie kāliju aizturošie diurētiskie līdzekļi) un dažas zāles, kas var pazemināt Jūsu asinsspiedienu;
- metotreksātu. To lieto audzēju, smagas psoriāzes un smaga reimatoīdā artrīta ārstēšanai;
- zāles, kas var paaugstināt vai pazemināt ciklosporīna (Sandimmun aktīvās vielas) līmeni Jūsu asinīs. Pirms sākt vai pārtraukt ārstēšanu ar citām zālēm, ārsts var pārbaudīt ciklosporīna līmeni Jūsu asinīs.
 - Zāles, kas var paaugstināt ciklosporīna līmeni Jūsu asinīs: antibiotiskie līdzekļi (piemēram, eritromicīns un azitromicīns), pretsēnīšu līdzekļi (vorikonazols un itrakonazols), zāles, ko lieto sirdsdarbības traucējumu vai augsta asinsspiediena ārstēšanai (diltiazēms, nikardipīns, verapamils un amiodarons), metoklopramīds (līdzeklis pret sliktu dūšu), iekšķīgi lietojamie kontracepcijas līdzekļi, danazols (lieto menstruālā cikla traucējumu ārstēšanai), zāles podagras ārstēšanai (allopurinols), žultsskābe un tās atvasinājumi (lieto žultsakmeņu ārstēšanai), proteāzes inhibitori HIV ārstēšanai, imatinibs (lieto leikozes vai audzēju ārstēšanai) un kolhicīns, telaprevīrs (lieto C hepatīta ārstēšanai);
 - Zāles, kas var pazemināt ciklosporīna līmeni Jūsu asinīs: barbiturāti (lieto, lai palīdzētu iemigt), daži pretkrampju līdzekļi (piemēram, karbamazepīns vai fenitoīns), oktreotīds (lieto akromegālijas un zarnu neiroendokrīno audzēju ārstēšanai), antibakteriālie līdzekļi tuberkulozes ārstēšanai, orlistats (lieto, lai palīdzētu samazināt ķermeņa masu), asinszāli saturoši augu preparāti, tiklopidīns (lieto pēc insulta), dažas zāles asinsspiediena

pazemināšanai (bosentāns) un terbinafīns (pretsēnīšu līdzeklis kāju pirkstu un nagu infekciju ārstēšanai);

- zāles, kas var ietekmēt Jūsu nieres. Šādas zāles ir antibakteriālie līdzekļi (gentamicīns, tobramicīns un ciprofloksacīns), amfotericīnu B saturošie pretsēnīšu līdzekļi, trimetoprimu saturošas zāles, kas lieto urīnceļu infekciju ārstēšanai, melfalānu saturoši pretvēža līdzekļi, zāles kuņģa skābes daudzuma samazināšanai (H_2 receptoru antagonistu tipa skābes sekrēciju nomācošie līdzekļi), takrolims, pretsāpju līdzekļi (nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi, piemēram, diklofenaks) un fibrāti (lieto, lai samazinātu taukvielu daudzumu asinīs);
- nifedipīnu. To lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai un pret sāpēm sirdī. Jo laikā, kad tiek ārstēts ar nifedipīnu, Jums iespējama smaganu tūska, kas pārsedz zobus;
- digoksīnu (lieto sirds darbības traucējumu ārstēšanai), zāles, kas pazemina holesterīna līmeni (HMG-CoA reduktāzes inhibitori, ko sauc arī par statīniem), prednizolonu, etopozīdu (lieto vēža ārstēšanai), repaglinīdu (pret diabēta līdzeklis), imūnsupresantus (everolimu un sirolimu) un ambrisentanu un noteiktus pretvēža līdzekļus, ko sauc par antraciklīniem (piemēram, doksorubicīnu).

Ja kaut kas no iepriekšminētā attiecas uz Jums (vai ja neesat pārliecināts), pirms Sandimmun lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Sandimmun kopā ar uzturu un dzērienu

Nelietojiet Sandimmun kopā ar greipfrūtiem vai greipfrūtu sulu, jo iespējama ietekme uz Sandimmun iedarbību.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Ārsts ar Jums pārrunās iespējamo risku, kas saistīts ar Sandimmun lietošanu grūtniecības laikā.

- **Ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai to plānojat, pastāstiet par to savam ārstam.** Pieredze par Sandimmun lietošanu grūtniecēm ir ierobežota. Parasti grūtniecības laikā Sandimmun lietot nedrīkst. Ja Jums jālieto šīs zāles, ārsts ar Jums pārrunās ieguvumu un iespējamo risku, kas saistīts ar šo zāļu lietošanu grūtniecības laikā.
- **Ja barojat bērnu ar krūti, pastāstiet par to savam ārstam.** Ārstējoties ar Sandimmun, barot ar krūti nav ieteicams. Tā kā aktīvā viela ciklosporīns izdalās pienā, tas var ietekmēt Jūsu bērnu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Sandimmun satur etilspirtu. Tas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus.

Sandimmun satur etilspirtu

Sandimmun satur aptuveni 12,0 % (tilp.) etilspirta, kas atbilst līdz 500 mg etilspirta vienā devā, ko lieto transplantāta pacientiem. Šāds daudzums atbilst aptuveni 15 ml alus vai 5 ml vīna.

Etilspirts var būt kaitīgs, ja Jums ir ar alkoholisko dzērienu lietošanu saistītas problēmas, epilepsija, smadzeņu trauma vai aknu darbības traucējumi, kā arī tad, ja Jums ir grūtniecība vai ja barojat bērnu ar krūti. Tādēļ šīs zāles var būt kaitīgas arī bērniem.

Sandimmun satur rīcinellu

Sandimmun satur rīcinellu, kas var izraisīt diskomforta sajūtu kuņģī un caureju.

3. Kā lietot Sandimmun

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam. Nepārsniedziet ieteicamo devu.

Ārsts rūpīgi pielāgos šo zāļu devu Jūsu individuālajām vajadzībām. Pārāk liela šo zāļu deva var ietekmēt Jūsu nieru darbību. Jums regulāri būs nepieciešamas asins analīzes un klīniskas apmeklējumi,

īpaši pēc orgāna transplantācijas. Šie apmeklējumi Jums dos iespēju konsultēties ar savu ārstu par terapijas gaitu, kā arī pārrunāt visas iespējamās problēmas.

Cik daudz Sandimmun jālieto

Ārsts noteiks precīzu Jums nepieciešamo Sandimmun devu. Tā ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas un no tā, kādēļ Jums jālieto šīs zāles. Ārsts arī pateiks, cik bieži Jums jālieto šīs zāles.

- **Pieaugušajiem**

Pēc orgāna, kaulu smadzeņu vai cilmes šūnu transplantācijas:

- kopējā dienas deva parasti ir 2–15 mg/kg Jūsu ķermeņa masas, kas jāsadala divās devās;
- parasti pirms transplantācijas, kā arī tūlīt pēc tās jālieto lielākas devas. Mazākas devas jālieto tiklīdz Jums transplantētā orgāna vai kaulu smadzeņu darbība stabilizējas;
- ārsts piemeklēs Jums visvairāk piemēroto devu. Tādēļ Jūsu ārstam būs jāveic dažas asins analīzes.

Endogēns uveīts:

- kopējā dienas deva parasti ir 5–7 mg/kg Jūsu ķermeņa masas, kas jāsadala divās devās.

Nefrotiskais sindroms:

- pieaugušajiem kopējā dienas deva parasti ir 5 mg/kg ķermeņa masas, kas jāsadala divās devās. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem sākotnējā dienas deva nedrīkst būt lielāka par 2,5 mg/kg ķermeņa masas.

Smags reimatoīdais artrīts:

- kopējā dienas deva parasti ir 3–5 mg/kg Jūsu ķermeņa masas, kas jāsadala divās devās.

Psoriāze un atopiskais dermatīts:

- kopējā dienas deva parasti ir 2,5–5 mg/kg Jūsu ķermeņa masas, kas jāsadala divās devās.

- **Bērniem**

Nefrotiskais sindroms:

- bērniem kopējā dienas deva parasti ir 6 mg uz kilogramu ķermeņa masas, kas jāsadala divās devās. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem sākotnējā dienas deva nedrīkst būt lielāka par 2,5 mg/kg ķermeņa masas.

Precīzi ievērojiet sava ārsta norādījumus un nekādā gadījumā patstāvīgi nemainiet devu, pat ja jūtaties labi.

Ja Jūsu ārsts Jums nomaina vienu ciklosporīnu saturošu iekšķīgi lietojamo zāļu formu ar otru

Pēc tam kad vienas iekšķīgi lietojamās ciklosporīna formas vietā esat sācis lietot citu formu:

- ārsts kādu laiku Jūs kontrolēs biežāk;
- Jums iespējamās dažas blakusparādības. Ja tādas ir, pastāstiet par tām savam ārstam vai farmaceitam. Var būt jāmaina preparāta deva. Nekādā gadījumā nemainiet savu devu patstāvīgi, ja to nav ieteicis ārsts.

Kad lietot Sandimmun

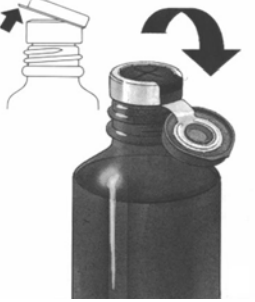
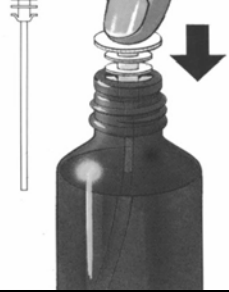
Lietojiet Sandimmun **katru dienu vienā un tajā pašā laikā**. Tas ir ļoti svarīgi, ja Jums ir veikta transplantācija.

Kā lietot Sandimmun

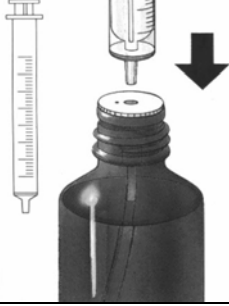
Jūsu dienas deva vienmēr jālieto sadalot 2 daļās.

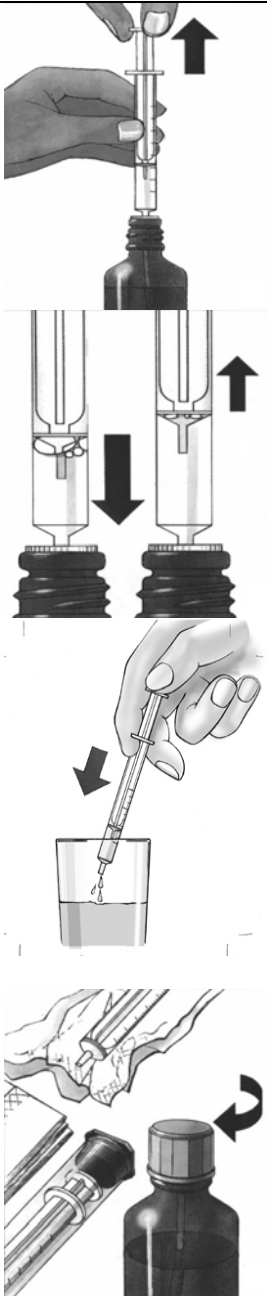
- Uzsākot lietošanu, izpildiet darbību no 1. līdz 9.
- Turpinot lietošanu, izpildiet darbību no 5. līdz 9.

Jaunas Sandimmun iekšķīgi lietojamā šķiduma pudeles sāksana

1.	Paceliet vāciņu metāla aizvākojuma centrā.	
2.	Noraujiet pilnībā aizzīmogoto malu.	
3.	Noņemiet melno aizbāzni un izmetiet to.	
4.	Stingri iespiediet caurulīti ar balto aizbāzni pudeles kaklā.	

Devas mērīšana

5.	Atkarībā no parakstītā tilpuma izvēlieties atbilstošu šļirci: - ja tilpums ir mazāks vai vienāds ar 1 ml, izmantojiet 1 ml šļirci. - ja tilpums ir lielāks par 1 ml, izmantojiet 4 ml šļirci. Ievadiet šļirces galu baltajā aizbāznī.	
----	--	---

6. 7. 8. 9.	Velciet virzuli uz augšu, līdz šļircē ir ievilkts nepieciešamais zāļu daudzums. - Virzuļa gredzena apakšdaļai jābūt pret šļirces atzīmi, kas rāda zāļu daudzumu. Virzuli vairākas reizes nospiediet uz leju un pavelciet uz augšu. - Tas Jums palīdzēs atbrīvoties no visiem lielajiem gaisa burbuļiem. Ja šļircē ir daži sīki burbulīši, tam nav nozīmes. Tas nekādi neietekmēs devas lielumu. Pārliecinieties, ka šļircē ir nepieciešamais zāļu daudzums. Pēc tam izņemiet šļirci no pudeles. Zāles no šļirces izspiediet mazā trauciņā ar šķidrumu, vislabāk ar apelsīnu vai ābolu sulu. - Šļirce nekādā gadījumā nedrīkst saskarties ar trauciņā esošo šķidrumu. - Visu trauciņa saturu samaisiet un tūlīt izdzeriet. Pēc lietošanas noslaukiet šļirci no ārpuses. Tam drīkst izmantot tikai sausu drāniņu. - Pēc tam atkal ielieciet šļirci apvalkā. - Balto aizbāzni un caurulīti atstājiet pudelē. - Noslēdziet pudeli ar pievienoto vāciņu.	
---	--	--

Cik ilgi jālieto Sandimmun

Ārsts jums pateiks, cik ilgi jālieto Sandimmun. Tas ir atkarīgs no tā, vai zāles lietojat pēc orgāna transplantācijas vai arī smagas ādas patoloģijas, reimatoīdā artrīta, uveīta vai nefrotiskā sindroma ārstēšanai. Ārstējot smagus izsitumus, ārstēšanas ilgums parasti ir astoņas nedēļas.

Sandimmun jālieto tik ilgi, cik to noteicis ārsts.

Ja Jums ir jautājumi par to, cik ilgi jālieto Sandimmun, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Ja esat lietojis Sandimmun vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis pārāk lielu zāļu devu, nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam vai dodieties uz tuvākās slimnīcas pirmās palīdzības nodaļu. Jums var būt vajadzīga medicīniska palīdzība.

Ja esat aizmirsis lietot Sandimmun

- Ja esat aizmirsis lietot devu, izdariet to, tiklīdz par to atceraties. Tomēr tad, ja gandrīz jau ir pienācis laiks nākamās devas lietošanai, aizmirsto devu izlaidiet. Pēc tam turpiniet lietošanu kā parasti.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Sandimmun

Nepārtrauciet Sandimmun lietošanu, ja to nav ieteicis ārsts.

Turpiniet Sandimmun lietošanu pat tad, ja jūtaties labi. Sandimmun lietošanas pārtraukšana var paaugstināt Jums transplantētā orgāna atgrūšanas risku.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt kādas no turpmāk minētajām nopietnajām blakusparādībām.

- Tāpat kā citas zāles, kas iedarbojas uz imūno sistēmu, ciklosporīns var ietekmēt Jūsu organisma spēju cīnīties pret infekcijām, turklāt tas var izraisīt audzējus vai citus vēža veidus, īpaši uz ādas. Infekcijas pazīmes var būt drudzis un kakla iekaisums.
- Redzes pārmaiņas, koordinācijas zudums, neveiklība, atmiņas zudums, runas vai citu teiktā sapratnes traucējumi un muskuļu vājums. Šīs pazīmes var liecināt par smadzeņu infekciju, ko sauc par progresējošu multifokālu leukoencefalopātiju.
- Smadzeņu patoloģijas ar tādām pazīmēm kā krampju lēkmes, apjukums, orientācijas traucējumi, sajūtu traucējumi, personības pārmaiņas, miegainība, redzes pārmaiņas, aklums, koma, daļēja vai pilnīga ķermeņa paralīze, kakla stīvums, koordinācijas zudums, iespējams, kopā ar neparastu runu vai acu kustībām.
- Acs mugurējās daļas tūska. Tā var būt saistīta ar redzes miglošanos. Paaugstināta galvaskausa iekšējā spiediena (labdabīgas intrakraniālas hipertensijas) dēļ tā var ietekmēt arī Jūsu redzi.
- Aknu darbības traucējumi un aknu bojājumi, iespējams, kopā ar ādas un acu dzelti, sliktu dūšu, ēstgribas zudumu un tumšu urīnu.
- Nieru darbības traucējumi, kas var ievērojami samazināt Jūsu organisma izvadītā urīna daudzumu.
- Mazs eritrocītu vai trombocītu skaits. Pazīmes ir ādas bālums, noguruma sajūta, elpas trūkums, tumšs urīns (tā ir eritrocītu noārdīšanās pazīme), zilumu rašanās vai asiņošana bez redzama iemesla, apjukuma sajūta, orientācijas traucējumu sajūta, uzmanības traucējumi un nieru darbības traucējumi.

Citas iespējamās blakusparādības

Ļoti biežas blakusparādības: *iespējamās vairāk nekā vienam no katrām 10 pacientiem.*

- Nieru darbības traucējumi.
- Augsts asinsspiediens.
- Galvassāpes.
- Nekontrolējama ķermeņa trīce.
- Pārmērīga ķermeņa un sejas apmatojuma augšana.
- Augsts lipīdu līmenis asinīs.

Ja kāda no šīm blakusparādībām ir smaga, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Biežas blakusparādības: *iespējamās vienam līdz 10 no katriem 100 pacientiem.*

- Krampji (krampju lēkmes).
- Aknu darbības traucējumi.
- Augsts cukura līmenis asinīs.
- Nogurums.
- Ēstgribas zudums.
- Slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, aizcietējums, caureja.
- Pārmērīga apmatojuma augšana.
- Pinnes, karstuma viļņi.
- Drudzis.
- Mazs leukocītu skaits asinīs.
- Nejutīguma vai tirpšanas sajūta.
- Sāpes muskuļos, muskuļu spazmas.
- Kuņģa čūla.
- Smaganu pārmērīga augšana, pārklājot Jūsu zobus.
- Augsts urīnskābes vai kālija līmenis asinīs, zems magnija līmenis asinīs.

Ja kāda no šīm blakusparādībām ir smaga, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Retākas blakusparādības: *iespējamās vienam līdz 10 no katriem 1 000 pacientiem.*

- Smadzeņu traucējumu simptomi, tajā skaitā pēkšņi krampji, apjukums, bezmiegs, dezorientācija, traucēta redze, bezsamaņa, vājuma sajūta ekstremitātēs, traucētas kustības.
- Izsitumi.
- Ģeneralizēta tūska.
- Ķermeņa masas palielināšanās.
- Mazs eritrocītu skaits asinīs, mazs trombocītu skaits Jūsu asinīs, kas savukārt var paaugstināt asiņošanas risku.

Ja kāda no šīm blakusparādībām ir smaga, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Retas blakusparādības: *iespējamās vienam līdz 10 no katriem 10 000 pacientiem.*

- Noguruma sajūta, nervu darbības traucējumi kopā ar roku un kāju pirkstu nejutīgumu vai tirpšanu.
- Aizkuņģa dziedzera iekaisums kopā ar stiprām sāpēm vēdera augšdaļā.
- Muskuļu vājums, muskuļu nespēks, sāpes kāju un roku muskuļos vai jebkurā vietā ķermenī.
- Eritrocītu sabrukšana, tajā skaitā traucēta nieru darbība ar šādiem simptomiem: sejas, kuņģa, roku un/vai kāju tūska, samazināta urīna izdalīšanās, apgrūtināta elpošana, sāpes krūtīs, krampji, bezsamaņa.
- Menstruālā cikla pārmaiņas, krūšu palielināšanās vīriešiem.

Ja kāda no šīm blakusparādībām ir smaga, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Ļoti retas blakusparādības: *iespējamās vienam līdz 10 no katriem 100 000 pacientiem.*

- Acs mugurējās daļas tūska, kas var būt saistīta ar paaugstinātu spiedienu galvas smadzenēs un redzes traucējumiem.

Ja šī blakusparādība ir smaga, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Citas blakusparādības, kuru biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

- Smagi aknu darbības traucējumi ar vai bez acu vai ādas dzeltenes, slikta dūša, ēstgribas zudums, tumšas krāsas urīns, sejas, kāju, roku un/vai visa ķermeņa tūska.
- Zemādas asiņošana vai purpursarkanas krāsas plankumi uz ādas, pēkšņa asiņošana bez redzama iemesla.
- Migrēna vai smagas galvassāpes, bieži kopā ar sliktu dūšu un vemšanu, kā arī paaugstinātu jutību pret gaismu.

Ja kāda no šīm blakusparādībām ir smaga, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Papildus blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Bērniem un pusaudžiem citas blakusparādības kā vien tās, kas novērotas pieaugušajiem, nav paredzamas.

5. Kā uzglabāt Sandimmun

- Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma.
- Uzglabāt istabas temperatūrā (15°–30°C).
- Neuzglabāt ledusskapī.
- Ja šīs zāles kļūdas dēļ ir ieliktas ledusskapī, pirms turpmākas lietošanas tām jāļauj atkal sasilt līdz istabas temperatūrai. Zālēs esošas pārslas vai sīkas daļiņas (nogulsnes) neietekmē šo zāļu iedarbību un lietošanas drošumu. Ar šļirci joprojām ir iespējams nomērīt pareizu devu.
- Pēc pudeles atvēršanas tās saturs ir stabils divus mēnešus. Pēc diviem mēnešiem Jums jālieto jauna pudele.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Sandimmun satur

- Aktīvā viela ir ciklosporīns. 1 ml iekšķīgi lietojamā šķīduma satur 100 mg ciklosporīna.
- Citas sastāvdaļas ir: bezūdens etilspirts, esterificēta kukurūzas eļļa, rafinēta kukurūzas eļļa.

Sandimmun ārējais izskats un iepakojums

Sandimmun pieejams iekšķīgi lietojama šķīduma formā. Dzidrs, nedaudz iedzeltens vai brūngani dzeltens šķīdums ar ļoti mazu daudzumu ļoti smalku nogulšņu.

Tas pieejams 50 ml tilpuma plastmasas pudelēs kopā ar divām šļircēm devas mērīšanai.

- 1 ml šļirce paredzēta līdz 1 ml lielu devu mērīšanai. Katra atzīme uz šļirces atbilst 0,05 ml. Tajā ietilpst 5 mg ciklosporīna.
- 4 ml šļirce paredzēta 1–4 ml lielu devu mērīšanai. Katra atzīme uz šļirces atbilst 0,1 ml. Tajā ietilpst 10 mg ciklosporīna.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

[Aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}

{tel.}

{fakss}

{e-pasts}

Šīs zāles Eiropas Ekonomikas zonas (EEZ) dalībvalstīs ir reģistrētas ar šādiem nosaukumiem:

{Dalībvalsts nosaukums} {Zāļu nosaukums}

{Dalībvalsts nosaukums} {Zāļu nosaukums}

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG} { GGGG. mēnesis}.

[Aizpilda nacionāli]

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Sandimmun 50 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

ciclosporin

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Sandimmun un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Sandimmun lietošanas
3. Kā lietot Sandimmun
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Sandimmun
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Sandimmun un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Sandimmun

Jūsu zāļu nosaukums ir Sandimmun. Tās satur aktīvo vielu ciklosporīnu. Koncentrātu lieto šķīduma pagatavošanai, ko ievada intravenozas infūzijas veidā. Šī viela pieder zāļu grupai, ko sauc par imūnsupresantiem. Šīs zāles lieto, lai samazinātu organisma imūnās reakcijas.

Kādam nolūkam lieto Sandimmun, un kā tas iedarbojas

Sandimmun lieto, lai kontrolētu Jūsu organisma imūno sistēmu pēc orgānu transplantācijas, tajā skaitā pēc kaulu smadzeņu un cilmes šūnu transplantācijas. Sandimmun nepieļauj transplantēto orgānu atgrūšanu, traucējot attīstīties noteiktām šūnām, kas parasti uzbrūk transplantētiem audiem.

2. Kas jāzina pirms Sandimmun lietošanas

Sandimmun Jums nozīmēs tikai ārsts, kuram ir pieredze transplantoloģijā.

Precīzi ievērojiet visus sava ārsta norādījumus. Tie var atšķirties no vispārīgās informācijas, kas iekļauta šajā lietošanas instrukcijā.

Nelietojiet Sandimmun šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret ciklosporīnu vai kādu citu (6. punktā minēto; skatīt arī punktu "Sandimmun satur rīcinellu un etilspirtu" zemāk) šo zāļu sastāvdaļu;
- ar divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošiem preparātiem;
- ar dabīgatrāna eteksilātu (lieto, lai novērstu asins recekļu veidošanos pēc ķirurģiskām operācijām) vai bosentānu un aliskirēnu (lieto, lai samazinātu paaugstinātu asinsspiedienu) saturošām zālēm.

Ja kaut kas no iepriekšminētā attiecas uz Jums, nelietojiet Sandimmun un **pastāstiet par to savam ārstam**. Ja Jums ir šaubas, pirms Sandimmun lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms ārstēšanas ar Sandimmun un ārstēšanas laikā nekavējoties pastāstiet savam ārstam:

- ja Jums ir jebkuras infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis vai kakla iekaisums. Sandimmun nomāc imūno sistēmu un var arī ietekmēt Jūsu organisma spēju cīnīties pret infekciju;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi. Jūsu ārsts veiks regulāras asins analīzes un nepieciešamības gadījumā var mainīt Jums nozīmēto devu;
- ja Jums rodas augsts asinsspiediens. Ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu asinsspiedienu un nepieciešamības gadījumā var Jums nozīmēt zāles asinsspiediena pazemināšanai;
- ja Jūsu organismā ir zems magnija līmenis. Ārsts Jums var nozīmēt magniju saturošus uztura bagātinātājus, visbiežāk tūlīt pēc orgāna transplantācijas;
- ja Jūsu asinīs ir augsts kālija līmenis;
- ja Jums ir podagra;
- ja Jums nepieciešama vakcinācija.

Ja pirms ārstēšanas ar Sandimmun vai ārstēšanas laikā uz Jums attiecas kaut kas no iepriekšminētā, nekavējoties informējiet par to savu ārstu.

Saules gaisma un aizsardzība pret to

Sandimmun nomāc Jūsu imūno sistēmu. Tas Jums paaugstina vēža, īpaši ādas un limfoidās sistēmas vēža, attīstības risku. Jums jāierobežo saules un UV gaismas iedarbība:

- valkājot piemērotu aizsargājošu apģērbu;
- bieži lietojot saules aizsargkrēmu ar lielu aizsardzības faktoru.

Pirms Sandimmun lietošanas konsultējieties ar savu ārstu:

- ja Jums ir bijušas ar alkoholisko dzērienu lietošanu saistītas problēmas;
- ja Jums ir epilepsija;
- ja Jums ir kādi aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir grūtniecība;
- ja barojat bērnu ar krūti;
- ja šīs zāles nozīmētas bērnam.

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai ja par kaut ko neesat pārliecināts), pirms Sandimmun lietošanas pastāstiet par to savam ārstam. Tas nepieciešams tādēļ, ka šīs zāles satur etilspirtu (skatīt turpmāk apakšpunktā “Sandimmun satur rīcineļļu un etilspirtu”).

Uzraudzība Sandimmun lietošanas laikā

Jūsu ārsts pārbaudīs:

- **ciklosporīna līmeni Jūsu asinīs**, īpaši tad, ja Jums ir transplantāts;
- **asinsspiedienu** – pirms ārstēšanas sākuma un regulāri ārstēšanas laikā;
- Jūsu **aknu un nieru** darbību;
- **lipīdu (taukvielu) līmeni** Jūsu asinīs.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Sandimmun iedarbību vai to, kādēļ Jums nozīmētas šīs zāles, vaicājiet savam ārstam.

Bērni un pusaudži

Pieredze par Sandimmun lietošanu bērniem ir ierobežota.

Gados vecāki pacienti (no 65 gadu vecuma)

Pieredze par Sandimmun lietošanu gados vecākiem pacientiem ir ierobežota. Ārstam jākontrolē Jūsu nieru darbība. Ja esat vecāks par 65 gadiem un Jums ir psoriāze vai atopiskais dermatīts, Jūsu drīkst ārstēt ar Sandimmun tikai tad, ja stāvoklis ir īpaši smags.

Citas zāles un Sandimmun

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

It īpaši pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam, ja pirms Sandimmun lietošanas vai tās laikā lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm:

- zāles, kas Jūsu organismā var ietekmēt kālija līmeni. Šādi preparāti ir kāliju saturošas zāles un uztura bagātinātāji, urīndzenošās tabletes (tā sauktie kāliju aizturošie diurētiskie līdzekļi) un dažas zāles, kas var pazemināt Jūsu asinsspiedienu;
- metotreksātu. To lieto audzēju, smagas psoriāzes un smaga reimatoīdā artrīta ārstēšanai;
- zāles, kas var paaugstināt vai pazemināt ciklosporīna (Sandimmun aktīvās vielas) līmeni Jūsu asinīs. Pirms sākt vai pārtraukt ārstēšanu ar citām zālēm, ārsts var pārbaudīt ciklosporīna līmeni Jūsu asinīs.
 - Zāles, kas var paaugstināt ciklosporīna līmeni Jūsu asinīs: antibiotiskie līdzekļi (piemēram, eritromicīns un azitromicīns), pretsēnīšu līdzekļi (vorikonazols un itrakonazols), zāles, ko lieto sirdsdarbības traucējumu vai augsta asinsspiediena ārstēšanai (diltiazēms, nikardipīns, verapamils un amiodarons), metoklopramīds (līdzeklis pret slikto dūšu), iekšķīgi lietojamie kontracepcijas līdzekļi, danazols (lieto menstruālā cikla traucējumu ārstēšanai), zāles podagras ārstēšanai (allopurinols), žultsskābe un tās atvasinājumi (lieto žultsakmeņu ārstēšanai), proteāzes inhibitori HIV ārstēšanai, imatinibs (lieto leikozes vai audzēju ārstēšanai) un kolhicīns, telaprevīrs (lieto C hepatīta ārstēšanai);
 - Zāles, kas var pazemināt ciklosporīna līmeni Jūsu asinīs: barbiturāti (lieto, lai palīdzētu iemigt), daži pretkrampju līdzekļi (piemēram, karbamazepīns vai fenitoīns), oktreotīds (lieto akromegālijas un zarnu neiroendokrīno audzēju ārstēšanai), antibakteriālie līdzekļi tuberkulozes ārstēšanai, orlistats (lieto, lai palīdzētu samazināt ķermeņa masu), asinszāli saturoši augu preparāti, tiklopidīns (lieto pēc insulta), dažas zāles asinsspiediena pazemināšanai (bosentāns) un terbinafīns (pretsēnīšu līdzeklis kāju pirkstu un nagu infekciju ārstēšanai);
- zāles, kas var ietekmēt Jūsu nieres. Šādas zāles ir antibakteriālie līdzekļi (gentamicīns, tobramicīns un ciprofloksacīns), amfotericīnu B saturošie pretsēnīšu līdzekļi, trimetoprimu saturošas zāles, kas lieto urīnceļu infekciju ārstēšanai, melfalānu saturoši pretvēža līdzekļi, zāles kuņģa skābes daudzuma samazināšanai (H_2 receptoru antagonistu tipa skābes sekrēciju nomācošie līdzekļi), takrolims, pretsāpju līdzekļi (nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi, piemēram, diklofenaks) un fibrāti (lieto, lai samazinātu taukvielu daudzumu asinīs);
- nifedipīnu. To lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai un pret sāpēm sirdī. Jo laikā, kad tiek ārstēts ar nifedipīnu, Jums iespējama smaganu tūska, kas pārsedz zobus;
- digoksīnu (lieto sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai), zāles, kas pazemina holesterīna līmeni (HMG-CoA reduktāzes inhibitori, ko sauc arī par statīniem), prednizolonu, etopozīdu (lieto vēža ārstēšanai), repaglinīdu (pret diabēta līdzeklis), imūnsupresantus (everolimu un sirolimu) un ambrisentanu un noteiktus pretvēža līdzekļus, ko sauc par antraciklīniem (piemēram, doksorubicīnu).

Ja kaut kas no iepriekšminētā attiecas uz Jums (vai ja neesat pārliecināts), pirms Sandimmun lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Sandimmun kopā ar uzturu un dzīrienu

Nelietojiet Sandimmun kopā ar greipfrūtiem vai greipfrūtu sulu, jo iespējama ietekme uz Sandimmun iedarbību.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Ārsts ar Jums pārrunās iespējamo risku, kas saistīts ar Sandimmun lietošanu grūtniecības laikā.

- **Ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai to plānojat, pastāstiet par to savam ārstam.** Pieredze par Sandimmun lietošanu grūtniecēm ir ierobežota. Parasti grūtniecības laikā Sandimmun lietot nedrīkst. Ja Jums jālieto šīs zāles, ārsts ar Jums pārrunās ieguvumu un iespējamo risku, kas saistīts ar šo zāļu lietošanu grūtniecības laikā.
- **Ja barojat bērnu ar krūti, pastāstiet par to savam ārstam.** Ārstējoties ar Sandimmun, barot ar krūti nav ieteicams. Tā kā aktīvā viela ciklosporīns izdalās pienā, tas var ietekmēt Jūsu bērnu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Sandimmun satur etilspirtu. Tas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli un apkalpot mehānismus.

Sandimmun satur rīcinellu un etilspirtu

Sandimmun koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai satur rīcinellu, kas var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas.

Sandimmun koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai satur apmēram 34,4 v/v etilspirta (alkohols). 100 mg Sandimmun deva satur 556 mg etilspirta. Tas ir līdzvērtīgs aptuveni 15 ml alus vai 5 ml vīna.

Etilspirts var būt kaitīgs, ja Jums ir ar alkoholisko dzērienu lietošanu saistītas problēmas, epilepsija, smadzeņu trauma vai aknu darbības traucējumi, kā arī tad, ja Jums ir grūtniecība vai ja barojat bērnu ar krūti. Tādēļ šīs zāles var būt kaitīgas arī bērniem.

3. Kā lietot Sandimmun

Rūpīgi sekojiet Jūsu ārsta norādījumiem. Neskaidrību gadījumā vaicājiē ārstam.

Cik liela Sandimmun Jums tiks lietota

Jūsu ārsts aprēķinās Jums piemēroto Sandimmun devu. Tā ir atkarīga no Jūsu ķermeņa svara, un kādam nolūkam zāles tiks lietotas.

- Kopēja dienas deva parasti ir no 3 līdz 5 mg uz kilogramu Jūsu svara. Šis daudzums jāsadala divās devās.
- Parasti pirms transplantācijas, kā arī tūlīt pēc tās jālieto lielākas devas. Mazākas devas jālieto tiklīdz Jums transplantētā orgāna vai kaulu smadzeņu darbība stabilizējas.
- Ārsts piemeklēs Jums visvairāk piemēroto devu. Tādēļ Jūsu ārstam būs jāveic dažas asinsanalīzes.

Kā Sandimmun tiks lietots

Šīs zāles tiks pirms lietošanas atšķaidītas ar fizioloģisko šķīdumu vai 5% glikozes šķīdumu un ievadītas Jums lēnas infūzijas veidā.

Cik ilgi Sandimmun tiks lietots

Jūs pāriesiet uz ciklosporīnu saturošu kapsulu lietošanu vai šķīdumu iekšķīgai lietošanai (abus lieto iekšķīgi), cik vien ātri tas ir iespējams.

Ja Jums tika lietots vairāk Sandimmun nekā noteikts

Pārāk liels šo zāļu daudzums var traucēt Jūsu nieru darbību. Jums veiks regulāras asins analīzes un Jums būs paredzētas regulāras vizītes uz slimnīcu. Tas dos Jums iespēju pārrunāt ar Jūsu ārstu ārstēšanas gaitu un jebkuras problēmas, kas Jums varētu rasties ārstēšanas laikā.

Ja Jūs uzskatāt, ka Jums lietots pārāk daudz Sandimmun, nekavējoties izstāstiet savam ārstam.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiē ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Dažas blakusparādības var būt nopietnas

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt kādas no turpmāk minētajām nopietnajām blakusparādībām.

- Tāpat kā citas zāles, kas iedarbojas uz imūnsistēmu, ciklosporīns var ietekmēt Jūsu organisma spēju cīnīties pret infekcijām, turklāt tas var izraisīt audzējus vai citas vēža formas, īpaši uz ādas. Infekcijas pazīmes var būt drudzis un kakla iekaisums.
- Redzes pārmaiņas, koordinācijas zudums, neveiklība, atmiņas zudums, runas vai citu teiktā sapratnes traucējumi un muskuļu vājums. Šīs pazīmes var liecināt par smadzeņu infekciju, ko sauc par progresējošu multifokālu leukoencefalopātiju.
- Smadzeņu patoloģijas ar tādām pazīmēm kā krampju lēkmes, apjukums, orientācijas traucējumi, sajūtu traucējumi, personības pārmaiņas, miegainība, redzes pārmaiņas, aklums, koma, daļēja vai pilnīga ķermeņa paralīze, kakla stīvums, koordinācijas zudums, iespējams, kopā ar neparastu runu vai acu kustībām.
- Acs mugurējās daļas tūska. Tā var būt saistīta ar redzes miglošanos. Paaugstināta galvaskausa iekšējā spiediena (labdabīgas intrakraniālas hipertensijas) dēļ tā var ietekmēt arī Jūsu redzi.
- Aknu darbības traucējumi un aknu bojājumi, iespējams, kopā ar ādas un acu dzelti, sliktu dūšu, ēstgribas zudumu un tumšu urīnu.
- Nieru darbības traucējumi, kas var ievērojami samazināt Jūsu organisma izvadītā urīna daudzumu.
- Mazs eritrocītu vai trombocītu skaits. Pazīmes ir ādas bālums, noguruma sajūta, elpas trūkums, tumšs urīns (tā ir eritrocītu noārdīšanās pazīme), zilumu rašanās vai asiņošana bez redzama iemesla, apjukuma sajūta, orientācijas traucējumu sajūta, uzmanības traucējumi un nieru darbības traucējumi.

Citas iespējamās blakusparādības

Ļoti biežas blakusparādības:*iespējamās vairāk nekā vienam no katriem 10 pacientiem.*

- Nieru darbības traucējumi.
- Augsts asinsspiediens.
- Galvassāpes.
- Nekontrolējama ķermeņa trīce.
- Pārmērīga ķermeņa un sejas apmatojuma augšana.
- Augsts lipīdu līmenis asinīs.

Ja kāda no šīm blakusparādībām ir smaga, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Biežas blakusparādības:*iespējamās vienam līdz 10 no katriem 100 pacientiem.*

- Krampji (krampju lēkmes).
- Aknu darbības traucējumi.
- Augsts cukura līmenis asinīs.
- Nogurums.
- Ēstgribas zudums.
- Slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, aizcietējums, caureja.
- Pārmērīga apmatojuma augšana.
- Pinnes, karstuma viļņi.
- Drudzis.
- Mazs leukocītu skaits asinīs.
- Nejutīguma vai tirpšanas sajūta.
- Sāpes muskuļos, muskuļu spazmas.
- Kuņģa čūla.
- Smaganu pārmērīga augšana, pārklājot Jūsu zobus.
- Augsts urīnskābes vai kālija līmenis asinīs, zems magnija līmenis asinīs.

Ja kāda no šīm blakusparādībām ir smaga, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Retākas blakusparādības: *iespējamās vienam līdz 10 no katriem 1 000 pacientiem.*

- Smadzeņu traucējumu simptomi, tajā skaitā pēkšņi krampji, apjukums, bezmiegs, dezorientācija, traucēta redze, bezsamaņa, vājuma sajūta ekstremitātēs, traucētas kustības.

- Izsitumi.
- Ģeneralizēta tūska.
- Ķermeņa masas palielināšanās.
- Mazs eritrocītu skaits asinīs, mazs trombocītu skaits Jūsu asinīs, kas savukārt var paaugstināt asiņošanas risku.

Ja kāda no šīm blakusparādībām ir smaga, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Retas blakusparādības: *iespējamās vienam līdz 10 no katriem 10 000 pacientiem.*

- Noguruma sajūta, nervu darbības traucējumi kopā ar roku un kāju pirkstu nejutīgumu vai tirpšanu.
- Aizkuņģa dziedzera iekaisums kopā ar stiprām sāpēm vēdera augšdaļā.
- Muskuļu vājums, muskuļu nespēks, sāpes kāju un roku muskuļos vai jebkurā vietā ķermenī.
- Eritrocītu sabrukšana, tajā skaitā traucēta nieru darbība ar šādiem simptomiem: sejas, kuņģa, roku un/vai kāju tūska, samazināta urīna izdalīšanās, apgrūtināta elpošana, sāpes krūtīs, krampji, bezsamaņa.
- Menstruālā cikla pārmaiņas, krūšu palielināšanās vīriešiem.

Ja kāda no šīm blakusparādībām ir smaga, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Ļoti retas blakusparādības: *iespējamās vienam līdz 10 no katriem 100 000 pacientiem.*

- Acs mugurējās daļas tūska, kas var būt saistīta ar paaugstinātu spiedienu galvas smadzenēs un redzes traucējumiem.

Ja šī blakusparādība ir smaga, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Citas blakusparādības, kuru biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

- Smagi aknu darbības traucējumi ar vai bez acu vai ādas dzeltes, slikta dūša, ēstgribas zudums, tumšas krāsas urīns, sejas, kāju, roku un/vai visa ķermeņa tūska.
- Zemādas asiņošana vai purpursarkanas krāsas plankumi uz ādas, pēkšņa asiņošana bez redzama iemesla.
- Migrēna vai smagas galvassāpes, bieži kopā ar sliktu dūšu un vemšanu, kā arī paaugstinātu jutību pret gaismu.

Ja kāda no šīm blakusparādībām ir smaga, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

Papildus blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Bērniem un pusaudžiem citas blakusparādības kā vien tās, kas novērotas pieaugušajiem, nav paredzamas.

5. Kā uzglabāt Sandimmun

- Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Sandimmun satur

- Aktīvā viela ir ciklosporīns. Viens ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai satur 50 mg ciklosporīna.
- Citas sastāvdaļas ir: bezūdens etilspirts, makrogolģlicerīna rīcinoleāts/polietoksilēta rīcinēļļa.

Sandimmun ārējais izskats un iepakojums

Sandimmun koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir pieejams ampulās ar 1 ml vai 5 ml koncentrāta. Koncentrāts ir dzidrs brūns/dzeltens eļļains šķidrums. To izmantos Jūsu ārsts vai medmāsa, lai pagatavotu šķīdumu, kas tiks ievadīts Jums lēnas intravenozas infūzijas veidā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

[Aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}

{tel.}

{fakss}

{e-pasts}

Šīs zāles Eiropas Ekonomikas zonas (EEZ) dalībvalstīs ir reģistrētas ar šādiem nosaukumiem:

{Dalībvalsts nosaukums} {Zāļu nosaukums}

{Dalībvalsts nosaukums} {Zāļu nosaukums}

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG} { GGGG. mēnesis }.

[Aizpilda nacionāli]