

III PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS,
MARĶĒJUMA 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 Neoral sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 10 mg mīkstās kapsulas
Sandimmun Neoral sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 25 mg mīkstās kapsulas
Sandimmun Neoral sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 50 mg mīkstās kapsulas
Sandimmun Neoral sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 100 mg mīkstās kapsulas
[Skatīt I pielikumu - aizpilda nacionāli]

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra kapsula satur 10 mg ciklosporīna.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Etilspirts: 10 mg/kapsula. Sandimmun Neoral mīkstās kapsulas satur 11,8 tilp.% etilspirta (9,4%).

Propilēnglikols: 10 mg/kapsula.

Makrogolglicerīna hidroksistearāts/polioksil 40 hidroģenēta rīcineļļa: 40,5 mg/kapsula.

Katra kapsula satur 25 mg ciklosporīna.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Etilspirts: 25 mg/ kapsula. Sandimmun Neoral mīkstās kapsulas satur 11,8 tilp.% etilspirta (9,4%).

Propilēnglikols: 25 mg/kapsula.

Makrogolglicerīna hidroksistearāts/polioksil 40 hidroģenēta rīcineļļa: 101,25 mg/kapsula.

Katra kapsula satur 50 mg ciklosporīna.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Etilspirts: 50 mg/ kapsula. Sandimmun Neoral mīkstās kapsulas satur 11,8 tilp.% etilspirta (9,4%).

Propilēnglikols: 50 mg/kapsula.

Makrogolglicerīna hidroksistearāts/polioksil 40 hidroģenēta rīcineļļa: 202,5 mg/kapsula.

Katra kapsula satur 100 mg ciklosporīna.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

Etilspirts: 100 mg/ kapsula. Sandimmun Neoral mīkstās kapsulas satur 11,8 tilp.% etilspirta (9,4%).

Propilēnglikols: 100 mg/kapsula.

Makrogolglicerīna hidroksistearāts/polioksil 40 hidroģenēta rīcineļļa: 405,0 mg/kapsula.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Mīkstā kapsula

Dzelteni baltas, ovālas mīkstās želatīna kapsulas ar sarkanas tintes uzdruku "NVR 10".

Pelēkzilas, ovālas mīkstās želatīna kapsulas ar sarkanas tintes uzdruku "NVR 25mg".

Dzeltenbaltas, iegarenas formas mīkstās želatīna kapsulas ar sarkanas tintes uzdruku "NVR 50mg".

Pelēkzilas, iegarenas formas mīkstās želatīna kapsulas ar sarkanas tintes uzdruku "NVR 100mg".

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

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

Augstākas Sandimmun Neoral 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 Neoral devas.

Ar transplantāciju nesaistītas indikācijas

Lietojot Sandimmun Neoral 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 Neoral var izraisīt nieru darbības traucējumus. Ja GFĀ samazinās vairāk nekā par 25%, salīdzinot ar sākuma stāvokli, veicot vairāk nekā vienu mērījumu pēc kārtas, Sandimmun Neoral deva jāsamazina par 25 - 50%. Ja GFĀ samazinās par vairāk nekā 35%, salīdzinot ar sākuma stāvokli, jāapsver tālāka Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral kombinācija ar zemām iekšķīgi lietojamo kortikosteroīdu devām ieteicama tad, ja Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral.

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

Sandimmun Neoral var lietot kombinācijā ar kortikosteroīdiem mazās devās un/vai nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Sandimmun Neoral 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 Neoral dienā 2 dalītās devās ar iespēju paaugstināt devu, ja to atļauj panesamība.

Psoriāze

Ārstēšana ar Sandimmun Neoral 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 Neoral lietošanu var pārtraukt, un turpmāku recidīvu var ārstēt ar atkārtotu Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral lietošana jāpārtrauc. Iespējamo recidīvu var ārstēt ar atkārtotu Sandimmun Neoral 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.

Pāreja no Sandimmun uz Sandimmun Neoral

Pieejamie dati liecina, ka pēc Sandimmun 1:1 nomaiņas uz Sandimmun Neoral zemākās ciklosporīna koncentrācijas asinīs ir līdzīgas. Tomēr daudziem pacientiem var rasties augstāka maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) un palielināts laiks, kurā pacients tiek pakļauts zāļu iedarbībai (AUC). Nelielam procentam pacientu šīs izmaiņas ir izteiktākas un var būt klīniski nozīmīgas. Turklāt ciklosporīna absorbcija no Sandimmun Neoral ir mazāk svārstīga un korelācija starp ciklosporīna zemāko koncentrāciju un laiku (izteikts ar AUC) ir izteiktāka nekā ar Sandimmun.

Tā kā pāreja no Sandimmun uz Sandimmun Neoral var pastiprināt ciklosporīna iedarbību, jāievēro šādi noteikumi.

Pacientiem pēc transplantācijas Sandimmun Neoral jāsaņem tādā pašā dienas devā, kā iepriekš Sandimmun. Ciklosporīna zemākā koncentrācija asinīs sākumā jāpārbauda 4-7 dienas pēc pārejas uz Sandimmun Neoral. Turklāt pirmo 2 mēnešu laikā pēc pārejas uz Sandimmun Neoral jānovērtē klīniskās drošības rādītāji, piemēram, nieru darbība un asinsspiediens. Ja ciklosporīna zemākais līmenis asinīs ir zem terapeitiskā līmeņa un/vai pasliktinās klīniskās drošības rādītāji, deva attiecīgi jāpielāgo.

Pacientiem, kuru ārstēšana nav saistīta ar transplantāciju, Sandimmun Neoral jāsaņem tādā pašā dienas devā kā iepriekš Sandimmun. 2, 4 un 8 nedēļas pēc pārejas jāpārbauda nieru darbība un asinsspiediens. Ja asinsspiediens būtiski pārsniedz pirmspārejas līmeni vai, ja GFĀ samazinās vairāk nekā par 25% no vērtības, kas noteikta pirms Sandimmun terapijas vairāk nekā vienā mērījumā, deva jāsamazina (skatīt arī 'Papildus piesardzība' 4.4. apakšpunktā). Ja rodas neparedzēta toksicitāte vai ciklosporīna neefektivitāte, arī jākontrolē tā zemākais līmenis asinīs.

Dažādu ciklosporīnu saturošu iekšķīgi lietojamu zāļu formu savstarpējā nomaiņa

Vienas ciklosporīnu saturošas iekšķīgi lietojamās zāļu formas nomaiņa 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 Neoral devas uz kg ķermeņa masas nekā pieaugušie.

Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 pacienti, 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 Neoral, 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 poliomyēlīta infekcijas, kas var izraisīt ar poliomyēlītu saistītu nefropātiju (PVIN), it īpaši BK vīrusa izraisītu nefropātiju (BKVIN), vai ar *John Cunningham* (JC) vīrusu saistītas progresīvas multifokālas leukoencefalopātijas (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 Neoral 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 funkciju saskaņā ar vietējām vadlīnijām konkrētai indikācijai (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte

Sandimmun Neoral 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 pacientiem, kurus ārstēja ar ciklosporīnu. Vairumā gadījumu pacientiem konstatēja būtiskas blakuslimības, 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 darbību, 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 Neoral 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 paralēli 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 Neoral lieto vienlaicīgi ar vielām, kuras var mijiedarboties ar ciklosporīna farmakokinētiku, vai neparastas 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 Neoral 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 ir ziņots, ka Sandimmun Neoral 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 transporta P-glikoproteīna un organiska anjona transportproteīnu (*organic anion transporter proteīns*) inhibitori, 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 hidrogenēta rīcinella

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

Speciālas palīgvielas: etilspirts

Sandimmun Neoral satur aptuveni 12 tilp.% etilspirta. 500 mg Sandimmun Neoral deva satur 500 mg etilspirta, kas atbilst aptuveni 15 ml alus vai 5 ml vīna. Tas var kaitēt pacientiem, kuri slimo ar alkoholismu, un 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 Neoral jālieto piesardzīgi pacientiem ar neiroloģisku Behčeta sindromu. Šo pacientu neiroloģiskais stāvoklis ir rūpīgi jākontrolē.

Pieejama tikai ierobežoti dati par Sandimmun Neoral 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 Neoral izraisītus nieru darbības traucējumus no nieru darbības traucējumiem, kas saistīti ar nefrotisko sindromu. Tas izskaidro, kāpēc retos gadījumos novēroti ar Sandimmun Neoral saistīti strukturāli nieru bojājumi bez kreatinīna paaugstināšanās

serumā. Pacienti ar steroīdatkarīgo minimālo izmaiņu nefropātiju jāapsver nieru biopsijas nepieciešamība, ja Sandimmun Neoral terapija lietota vairāk nekā 1 gadu.

Pacienti 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 Neoral deva vai arī uzsākta vienlaicīga terapija ar nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem, vai palielināta to deva. Zāļu lietošanas pārtraukšana var būt nepieciešama arī gadījumā, ja ārstēšanas laikā ar Sandimmun Neoral 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 Neoral kombinācijā ar metotreksātu nefrotoksiskās sinerģijas dēļ.

Papildus piesardzība psoriāzes gadījumā

Sandimmun Neoral lietošanas pārtraukšana ir ieteicama, ja ārstēšanas laikā ar Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral, 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 Neoral tikai pēc šādu ādas bojājumu atbilstošas ārstēšanas un ja nav citu sekmīgas terapijas izvēles iespēju.

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

Pacienti, kuri lieto Sandimmun Neoral, nedrīkst vienlaicīgi nozīmēt ārstēšanu ar ultravioleto B apstarošanu vai *PURA* fotoķīmijterapiju.

Papildus piesardzība atopiskā dermatīta gadījumā

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

Pieredze par Sandimmun Neoral 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 Neoral, 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 Neoral 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 Neoral, 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 Neoral; 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 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 Neoral, 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 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, trimetoprīmu (+ 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 toksisku iedarbību, kam seko šo zāļu devu samazināšana vai lietošanas pārtraukšana. Ordinējot vienlaicīgi ar ciklosporīnu, statīnu deva

jāsamazina un jāizvairās no noteiktu statīnu vienlaicīgas 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 rhabdomiolīzes 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

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

Lietojojot 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 Neoral lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežota. Grūtniecēm, kuras saņēmušas 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 Neoral nav ieteicams lietot grūtniecības laikā, ja vien potenciālais ieguvums mātei atsvēr risku auglim. Grūtniecēm ir jāņem vērā etilspirta saturs Sandimmun Neoral zāļu formās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Ciklosporīns izdalās mātes pienā. Sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, jāņem vērā etilspirta saturs Sandimmun Neoral zāļu formās (skatīt 4.4. apakšpunktu). Sievietes, kuras lieto Sandimmun Neoral, nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo Sandimmun Neoral 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 Neoral ietekmi uz cilvēka fertilitāti ir ierobežoti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Datu par Sandimmun Neoral 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 uzturošas 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 denominatora trūkuma dēļ.

Citas nevēlamas blakusparādības, kas reģistrētas pēcreģistrācijas periodā

Pēcreģistrācijas periodā saņemti atsevišķi un spontāni ziņojumi par hepatotoksicitāti un aknu bojājumu, tajā skaitā 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 Neoral 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).

Pediātriskā 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

Pieredze 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 paldzina ādas, sirds, nieres, aizkuņģa dziedzera, 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 encefalomiēlītu, 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.

Pediātriskā populācija

Ciklosporīns ir efektīvs steroīdatkarīga nefrotiskā sindroma gadījumā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas Sandimmun Neoral lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1-2 stundu laikā. Pēc Sandimmun Neoral lietošanas ciklosporīna absolūtā perorālā biopieejamība ir no 20 līdz 50%. Ja Sandimmun Neoral lietoja vienlaicīgi ar treknu maltīti, novēroja AUC un C_{max} samazināšanos aptuveni par 13 un 33%. Terapeitiskajā devu intervālā saistība starp lietoto ciklosporīna devu un iedarbību (AUC) ir lineāra. AUC un C_{max} mainīgums starp dažādiem indivīdiem un individuālais mainīgums (*intersubject and intrasubject variability*) ir apmēram 10-20%. Sandimmun Neoral mīkstās želatīna kapsulas un šķīdums ir bioekvivalenti.

Pēc Sandimmun Neoral lietošanas C_{max} ir par 59% lielāks un biopieejamība ir aptuveni par 29% lielāka, salīdzinot ar Sandimmun. Pieejamie dati liecina, ka pēc 1:1 pārejas no Sandimmun mīkstām želatīna kapsulām uz Sandimmun Neoral mīkstām želatīna kapsulām, minimālās koncentrācijas asinīs ir salīdzināmas un paliek vēlamajā terapeitiskajā intervālā. Sandimmun Neoral lietošana uzlabo ciklosporīna iedarbības devu linearitāti (AUC_B) (*dose linearity in ciclosporin exposure*). Salīdzinot ar Sandimmun, tas nodrošina viendabīgāku ciklosporīna absorbciju, ko mazāk ietekmē lietošana kopā ar uzturu vai diennakts ritms.

Izkliede

Ciklosporīns izvietojas galvenokārt ārpus asinīm, ar šķietamo izkļiedes 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 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

Eliminācija notiek galvenokārt ar žulti, tikai 6% no iekšķīgi lietotās devas izdalās ar urīnu, tikai 0,1% izdalās ar urīnu neizmainīta preparāta veidā.

Ziņas par ciklosporīna eliminācijas pusperiodu ir ļoti dažādas atkarībā no lietotas pārbaudes metodes un mērķa populācijas. Terminālais eliminācijas pusperiods ir no 6,3 stundām veseliem brīvprātīgajiem līdz 20,4 stundām pacientiem ar smagām aknu slimībām (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 klīrens bija aptuveni divas trešdaļas no vidējā sistēmiskā klīrensa pacientiem ar normālu nieru funkciju. 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.

Pediātriskā populācija

Farmakokinētiskie dati par Sandimmun Neoral vai Sandimmun lietošanu pediātrijas pacientiem ir ļoti ierobežoti. 15 nieru transplantācijas pacientiem vecumā no 3 līdz 16 gadiem pēc intravenozas Sandimmun ievadīšanas ciklosporīna kopējais klīrens 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 klīrens bija robežās no 9,8-15,5 ml/min/kg. 9 aknu transplantācijas pacientiem vecumā no 0,65 līdz 6 gadiem klīrens bija $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (metode: *HPLC*). Salīdzinot ar pieaugušajiem transplantācijas pacientiem, Sandimmun Neoral un Sandimmun biopieejamības atšķirības pediātrijas 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 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

Kapsulas saturs

Alfa-tokoferols

Bezūdens etilspirts

Propilēnglikols

Kukurūzas eļļas mono-di-triglicerīdi

Makrogolglicerīna hidrosistearāts/polioksil 40 hidrogenēta rīcineļļa

Kapsulas apvalks

Titāna dioksīds (E 171)

Glicerīns 85%

Propilēnglikols

Želatīns

Uzdruka

Karmīnskābe (E 120)

Kapsulas saturs

Alfa-tokoferols

Bezūdens etilspirts

Propilēnglikols

Kukurūzas eļļas mono-di-triglicerīdi

Makrogolglicerīna hidrosistearāts/polioksil 40 hidrogenēta rīcineļļa

Kapsulas apvalks

Melnais dzelzs oksīds (E 172)

Titāna dioksīds (E 171)

Glicerīns 85%

Propilēnglikols

Želatīns

Uzdruka

Karmīnskābe (E 120)

Kapsulas saturs

Alfa-tokoferols

Bezūdens etilspirts

Propilēnglikols

Kukurūzas eļļas mono-di-triglicerīdi

Makrogolglicerīna hidroksistearāts/polioksil 40 hidroģenēta rīcineļļa

Kapsulas apvalks

Titāna dioksīds (E 171)

Glicerīns 85%

Propilēnglikols

Želatīns

Uzdruka

Karmīnskābe (E 120)

Kapsulas saturs

Alfa-tokoferols

Bezūdens etilspirts

Propilēnglikols

Kukurūzas eļļas mono-di-triglicerīdi

Makrogolglicerīna hidroksistearāts/polioksil 40 hidroģenēta rīcineļļa

Kapsulas apvalks

Melnais dzelzs oksīds (E 172)

Titāna dioksīds (E 171)

Glicerīns 85%

Propilēnglikols

Želatīns

Uzdruka

Karmīnskābe (E 120)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Sandimmun Neoral kapsulas var uzglabāt istabas temperatūrā, kas nepārsniedz 25°C. Temperatūras paaugstināšanās līdz 30°C maksimāli 3 mēnešu laikā neietekmē zāļu kvalitāti. Sandimmun Neoral kapsulas jāuzglabā blisteriepakojumā un jāizņem tieši pirms lietošanas. Kad blisteriepakojums tiek atvērts, sajūtama raksturīga smarža. Tas ir normāli un neliecina par kapsulu bojāšanos.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Dubultas alumīnija folijas blisteriepakojumi 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 Neoral 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: 94,70 mg/ml. Sandimmun Neoral šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 12 tilp.% etilspirta (9,5%).

Propilēnglikols: 94,70 mg/ml.

Makrogolglicerīna hidroksistearāts: 383,70 mg/ml.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Dzidrs, nedaudz iedzeltens vai brūngani dzeltens šķīdums.

Sandimmun Neoral zāļu forma ir mikroemulsijas pre-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.

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 Neoral var lietot remisiju indukcijai un to uzturēšanai. To var lietot arī steroīdu inducētas remisijas uzturēšanai, kas ļauj pārtraukt terapiju ar glikokortikoīdiem.

Reimatoīdais artrīts

Smaga, aktīva reimatoīdā artrīta ārstēšanai.

Psoriāze

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

Atopiskais dermatīts

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

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

Augstākas Sandimmun Neoral 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. Vieгла, hroniska GVHD gadījumā jālieto zemas Sandimmun Neoral devas.

Ar transplantāciju nesaistītas indikācijas

Lietojot Sandimmun Neoral 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 Neoral var izraisīt nieru darbības traucējumus. Ja GFĀ samazinās vairāk nekā par 25% salīdzinot ar sākuma stāvokli, veicot vairāk nekā vienu mērījumu pēc kārtas, Sandimmun Neoral deva jāsamazina par 25 līdz 50%. Ja GFĀ samazinās par vairāk nekā 35%, salīdzinot ar sākuma stāvokli, jāapsver tālāka Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral kombinācija ar zemām iekšķīgi lietojamo kortikosteroīdu devām ieteicama tad, ja Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral.

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

Sandimmun Neoral var lietot kombinācijā ar kortikosteroīdiem mazās devās un/vai nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem (NPL) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Sandimmun Neoral 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 Neoral dienā 2 dalītās devās ar iespēju paaugstināt devu, ja to atļauj panesamība.

Psoriāze

Ārstēšana ar Sandimmun Neoral 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 ar devu 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 Neoral lietošanu var pārtraukt, un turpmāku recidīvu var ārstēt ar atkārtotu Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral lietošana jāpārtrauc. Iespējamo recidīvu var ārstēt ar atkārtotu Sandimmun Neoral 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.

Pāreja no Sandimmun uz Sandimmun Neoral

Pieejamie dati liecina, ka pēc Sandimmun 1:1 nomaiņas uz Sandimmun Neoral zemākās ciklosporīna koncentrācijas asinīs ir līdzīgas. Tomēr daudziem pacientiem var rasties augstāka maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) un palielināts laiks, kurā pacients tiek pakļauts zāļu iedarbībai (AUC). Nelielam procentam pacientu šīs izmaiņas ir izteiktākas un var būt klīniski nozīmīgas. Turklāt ciklosporīna absorbcija no Sandimmun Neoral ir mazāk svārstīga un korelācija starp ciklosporīna zemāko koncentrāciju un laiku (izteikts ar AUC) ir izteiktāka nekā ar Sandimmun.

Tā kā pāreja no Sandimmun uz Sandimmun Neoral var pastiprināt ciklosporīna iedarbību, jāievēro šādi noteikumi.

Pacientiem pēc transplantācijas Sandimmun Neoral jāsaņem tādā pašā dienas devā, kā iepriekš Sandimmun. Ciklosporīna zemākā koncentrācija asinīs sākumā jāpārbauda 4-7 dienas pēc pārejas uz Sandimmun Neoral. Turklāt pirmo 2 mēnešu laikā pēc pārejas uz Sandimmun Neoral jānovērtē klīniskās drošības rādītāji, piemēram, nieru darbība un asinsspiediens. Ja ciklosporīna zemākais līmenis asinīs ir zem terapeitiskā līmeņa un/vai pasliktinās klīniskās drošības rādītāji, deva attiecīgi jāpielāgo.

Pacientiem, kuru ārstēšana nav saistīta ar transplantāciju, Sandimmun Neoral jāsaņem tādā pašā dienas devā kā iepriekš Sandimmun. 2, 4 un 8 nedēļas pēc pārejas jāpārbauda nieru darbība un asinsspiediens. Ja asinsspiediens būtiski pārsniedz pirmspārejas līmeni vai, ja GFĀ samazinās vairāk nekā par 25% no vērtības, kas noteikta pirms Sandimmun terapijas vairāk nekā vienā mērījumā, deva jāsamazina (skatīt arī 'Papildus piesardzība' 4.4. apakšpunktā). Ja rodas neparedzēta toksicitāte vai ciklosporīna neefektivitāte, arī jākontrolē tā zemākais līmenis asinīs.

Dažādu ciklosporīnu saturošu iekšķīgi lietojamu zāļu formu savstarpējā nomaiņa

Vienas ciklosporīnu saturošas iekšķīgi lietojamās zāļu formas nomaiņa 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 Neoral devas uz kg ķermeņa masas nekā pieaugušie.

Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral šķīdums iekšķīgai lietošanai jāatšķaida, vēlams ar apelsīnu vai ābolu sulu. Tomēr atšķaidīšanai var izmantot arī citus vieglus dzērienus pēc garšas. Tieši pirms iedzeršanas šķīdums labi jāapmaisa. Ņemot vērā iespējamo mijiedarbību ar citohroma P450 atkarīgo enzīmu sistēmu, atšķaidīšanai nevajag lietot greipfrūtus vai greipfrūtu sulu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Šļirce nedrīkst saskarties ar šķīdinātāju. Ja šļirce jātīra, neskalojiet to, bet noslaukiet no ārpuses ar sausu drāniņu (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 Neoral 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 pacienti, kuri saņem šīs zāles, jāārstē

iestādēs, kur pieejami adekvāti laboratoriskie un citi medicīniski 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 Neoral, 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, parazītisku 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 šie faktori 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 Neoral 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 funkciju saskaņā ar vietējām vadlīnijām konkrētai indikācijai (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Hepatotoksicitāte

Sandimmun Neoral 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 hepatotoksicitātes 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 darbību, 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 Neoral 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). Sākotnējam 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral izraisa atgriezenisku nelielu lipīdu līmeņa paaugstināšanos asinīs, tāpēc ieteicams noteikt lipīdu līmeni pirms ārstēšanas un vienu mēnesi pēc ārstēšanas uzsākšanas. Ja konstatēts paaugstināts lipīdu līmenis, jāapsver tauku ierobežošanas 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 klirensu. 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

Lietojo ar 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 transporta 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 hidrogenēta rīcineļļa

Sandimmun Neoral satur polioksil-40 hidrogenētu rīcineļļu, kas var izraisīt kuņģa darbības traucējumus un caureju.

Speciālas palīgvielas: etilspirts

Sandimmun Neoral satur aptuveni 12 tilp.% etilspirta. 500 mg Sandimmun Neoral 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 Neoral jālieto piesardzīgi pacientiem ar neiroloģisku Behčeta sindromu. Šo pacientu neiroloģiskais stāvoklis ir rūpīgi jākontrolē.

Pieejama tikai ierobežoti dati par Sandimmun Neoral 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 Neoral izraisītus nieru darbības traucējumus no nieru darbības traucējumiem, kas saistīti ar nefrotisko sindromu. Tas izskaidro, kāpēc retos gadījumos novēroti ar Sandimmun Neoral saistīti strukturāli nieru bojājumi bez kreatinīna paaugstināšanās serumā. Pacientiem ar steroīdatkarīgo minimālo izmaiņu nefropātiju jāapsver nieru biopsijas nepieciešamība, ja Sandimmun Neoral 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 Neoral deva vai arī uzsākta vienlaicīga terapija ar nesteroidiem pretiekaisuma līdzekļiem, vai tiek palielināta to deva. Zāļu lietošanas pārtraukšana var būt nepieciešama arī gadījumā, ja ārstēšanas laikā ar Sandimmun Neoral 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 Neoral kombinācijā ar metotreksātu nefrotoksiskās sinerģijas dēļ.

Papildus piesardzība psoriāzes gadījumā

Sandimmun Neoral lietošanas pārtraukšana ir ieteicama, ja ārstēšanas laikā ar Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral, 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 Neoral tikai pēc šādu ādas bojājumu atbilstošas ārstēšanas un ja nav citu sekmīgas terapijas izvēles iespēju.

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

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

Papildus piesardzība atopiskā dermatīta gadījumā

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

Pieredze par Sandimmun Neoral 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 Neoral, 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 Neoral 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 Neoral, 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 Neoral; 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 transportproteīnu (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 Neoral, 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 ievadišanu.

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%.

Imatinibs 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 tiek lietotas kopā ar ciklosporīnu, ir nepieciešama rūpīga klīniska novērošana, lai varētu laicīgi noteikt zāļu toksisku iedarbību, kam sekos šo zāļu devu samazināšana vai lietošanas pārtraukšana. Ordinējot vienlaicīgi ar ciklosporīnu, statīnu deva jāsamazina un jāizvairās no noteiktu statīnu vienlaicīgas 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 reīžu 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

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

Lietojojot 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 Neoral lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežota. Grūtniecēm, kuras saņēmušas 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 ar grūtniecēm nav veikti, un tāpēc Sandimmun Neoral nav ieteicams lietot grūtniecības laikā, ja vien potenciālais ieguvums mātei atsvēr risku auglim. Grūtniecēm ir jāņem vērā etilspirta saturs Sandimmun Neoral zāļu formās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Ciklosporīns izdalās mātes pienā. Sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, jāņem vērā etilspirta saturs Sandimmun Neoral zāļu formās (skatīt 4.4. apakšpunktu). Sievietes, kuras lieto Sandimmun Neoral, nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo Sandimmun Neoral 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 Neoral ietekmi uz cilvēka fertilitāti ir ierobežoti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Datu par Sandimmun Neoral 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); 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 denominatora trūkuma dēļ.

Citas nevēlamas blakusparādības, kas reģistrētas pēcreģistrācijas periodā

Pēcreģistrācijas periodā saņemti atsevišķi un spontāni ziņojumi par hepatotoksicitāti un aknu bojājumu, tajā skaitā 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 Neoral 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

Pieredze 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 pāldzina ādas, sirds, nieres, aizkuņģa dziedzera, 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 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.

Pediātriskā populācija

Ciklosporīns ir efektīvs steroīdatkarīga nefrotiskā sindroma gadījumā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas Sandimmun Neoral lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1-2 stundu laikā. Pēc Sandimmun Neoral lietošanas ciklosporīna absolūtā perorālā biopieejamība ir no 20 līdz 50%. Ja Sandimmun Neoral lietoja vienlaicīgi ar treknu maltīti, novēroja AUC un C_{max} samazināšanos aptuveni par 13 un 33%. Terapeitiskajā devu intervālā saistība starp lietoto ciklosporīna devu un iedarbību (AUC) ir lineāra. AUC un C_{max} mainīgums starp dažādiem indivīdiem un individuālais mainīgums (*intersubject and intrasubject variability*) ir apmēram 10-20%. Sandimmun Neoral mīkstās želatīna kapsulas un šķīdums ir bioekvivalenti.

Pēc Sandimmun Neoral lietošanas C_{max} ir par 59% lielāks un biopieejamība ir aptuveni par 29% lielāka, salīdzinot ar Sandimmun. Pieejamie dati liecina, ka pēc 1:1 pārejas no Sandimmun mīkstām želatīna kapsulām uz Sandimmun Neoral mīkstām želatīna kapsulām, minimālās koncentrācijas asinīs ir salīdzināmas un paliek vēlamajā terapeitiskajā intervālā. Sandimmun Neoral lietošana uzlabo ciklosporīna iedarbības devu linearitāti (AUC_B) (*dose linearity in ciclosporin exposure*). Salīdzinot ar Sandimmun, tas nodrošina viendabīgāku ciklosporīna absorbciju, ko mazāk ietekmē lietošana kopā ar uzturu vai diennakts ritms.

Izkliede

Ciklosporīns izvietojas galvenokārt ārpus asinīm, ar šķietamo izkļiedes 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 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

Eliminācija notiek galvenokārt ar žulti, tikai 6% no iekšķīgi lietotās devas izdalās ar urīnu, tikai 0,1% izdalās ar urīnu neizmainīta preparāta veidā.

Ziņas par ciklosporīna 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 smagām aknu slimībām (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 funkciju. 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.

Pediātriskā populācija

Farmakokinētiskie dati par Sandimmun Neoral vai Sandimmun lietošanu pediātrijas 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 pediātrijas 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

Alfa-tokoferols
Bezūdens etilspirts
Propilēnglikols
Kukurūzas eļļas mono-di-triglicerīdi
Makrogolģlicerīna hidroksistearāts / polioksil-40 hidrogenēta rīcineļļa

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Sandimmun Neoral šķīdums iekšķīgai lietošanai jāuzglabā temperatūrā no 15 līdz 30°C, vēlams ne zemāk par 20°C ilgāk kā 1 mēnesi, jo tas satur dabīgas izcelsmes eļļas komponentus, kam ir tendence zemās temperatūrās sacietēt. Temperatūrā zem 20°C var rasties želejas konsistence, kas temperatūrā līdz 30°C izzūd. Var novērot nelielas pārslas vai nogulsnes. Tas neietekmē zāļu efektivitāti vai drošumu, un dozēšana ar pipetes palīdzību ir precīza. Sandimmun Neoral šķīdums iekšķīgai lietošanai jāizlieto 2 mēnešu laikā pēc pudeles atvēršanas.

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

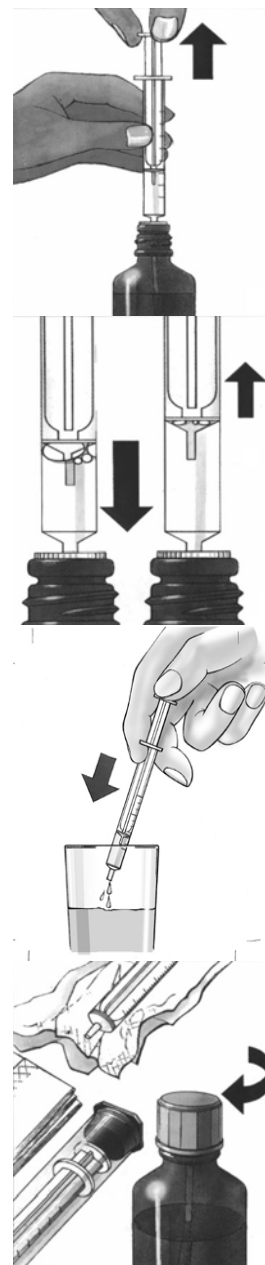
Sandimmun Neoral šķīdums iekšķīgai lietošanai pieejams ar divām šļircēm devas nomērīšanai. 1 ml šļirce paredzēta devu mērīšanai, kas mazākas par vai vienādas ar 1 ml (katra 0,05 ml atzīme atbilst 5 mg ciklosporīna). 4 ml šļirce paredzēta devu mērīšanai, kas lielākas par 1 ml un mazākas par 4 ml (katra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

Sandimmun Neoral 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 šķīduma 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 šķīduma daudzumu (tikai ne ar greipfrūta sulu). Izvairieties no šļirces saskares ar šķīdumu trauciņā. Zāles var samaisīt tieši pirms lietošanas. Samaisiet un uzreiz izdzeriet visu maisījumu. Pēc pagatavošanas, tiklīdz zāles ir samaisītas, tās nekavējoties jāizdzer!
9. Pēc lietošanas noslaukiet šļirci no ārpuses tikai ar sausu drāniņu un atlieciet iepakojumā. Baltajam aizbāzņim 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

MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Sandimmun Neoral sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 10 mg mīkstās kapsulas

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

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

Sandimmun Neoral 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

Mīkstās kapsulas

[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 Neoral sinonīmiskie nosaukumi (skatīt I pielikumu) 10 mg mīkstās kapsulas

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

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

Sandimmun Neoral 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 Neoral 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).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums iekšķīgai lietošanai satur 100 mg ciklosporīna 1 mililitrā.

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]

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Sandimmun Neoral 10 mg mīkstās kapsulas

Sandimmun Neoral 25 mg mīkstās kapsulas

Sandimmun Neoral 50 mg mīkstās kapsulas

Sandimmun Neoral 100 mg mīkstās kapsulas

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

1. Kas ir Sandimmun Neoral un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Sandimmun Neoral

Jūsu zāļu nosaukums ir Sandimmun Neoral. 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 Neoral, un kā tas iedarbojas

- **Ja Jums ir transplantēts orgāns, ir bijusi kaulu smadzeņu un cilmes šūnu transplantācija,** Sandimmun Neoral uzdevums ir kontrolēt Jūsu organisma imūno sistēmu. Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral lietošanas

Ja Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral un **pastāstiet par to savam ārstam**. Ja Jums ir šaubas, pirms Sandimmun Neoral lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

- ja Jums ir jebkuras infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis vai kakla iekaisums. Sandimmun Neoral 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 Neoral vai ārstēšanas laikā uz Jums attiecas kaut kas no iepriekšminētā, nekavējoties informējiet par to savu ārstu.

Saules gaisma un aizsardzība pret to

Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral lietošanas pastāstiet par to savam ārstam. Tas nepieciešams tādēļ, ka šīs zāles satur etilspirtu (skatīt turpmāk punktā "Sandimmun Neoral satur etilspirtu").

Uzraudzība Sandimmun Neoral 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 Neoral iedarbību vai to, kādēļ Jums nozīmētas šīs zāles, vaicājiet savam ārstam.

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

- 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 Neoral.

Nelietojiet Sandimmun Neoral, ja uz Jums attiecas kaut kas no iepriekšminētā. Ja Jums ir šaubas, pirms Sandimmun Neoral 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, tajā skaitā ierobežota acs ābola kustība).

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

Bērni un pusaudži

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

Gados vecāki pacienti (no 65 gadu vecuma)

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

Citas zāles un Sandimmun Neoral

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 Neoral 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 Neoral 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 neuroendokrīno 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 (pretsēnišu 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 pretsēnišu līdzekļi, trimetoprimu saturošas zāles, ko lieto urīnceļu infekciju ārstēšanai, melfalānu saturoši pretvēža līdzekļi, zāles kuņģa skābes samazināšanai (H_2 receptoru antagonistu tipa skābes sekrēciju nomācošie līdzekļi), takrolīms, 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;
- digoksinu (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 ambrisentānu, 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 Neoral lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Sandimmun Neoral kopā ar uzturu un dzērienu

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

Grūtniecība un zīdīšanas periods

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

- **Ja Jums ir grūtniecība vai to plānojat, pastāstiet par to savam ārstam.** Pieredze par Sandimmun Neoral lietošanu grūtniecēm ir ierobežota. Parasti grūtniecības laikā Sandimmun Neoral 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 Neoral, barot bērnu ar krūti nav ieteicams. Tā kā aktīvā viela ciklosporīns izdalās pienā, tas var ietekmēt Jūsu bērnu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Sandimmun Neoral satur etilspirtu

Sandimmun Neoral 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 Neoral satur rīcineļļu

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

3. Kā lietot Sandimmun Neoral

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet 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 klīnikas 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 Neoral jālieto

Ārsts noteiks precīzu Jums nepieciešamo Sandimmun Neoral 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. 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.

Sandimmun nomaiņa ar Sandimmun Neoral

Iespējams, Jūs jau esat lietojis citas zāles, piemēram, Sandimmun mīkstās želatīna kapsulas vai Sandimmun šķīdumu iekšķīgai lietošanai. Jūsu ārsts var izlemt, ka šo zāļu vietā Jums jālieto Sandimmun Neoral mīkstās želatīna kapsulas.

- Visas šīs zāles kā aktīvo vielu satur ciklosporīnu.
- Sandimmun Neoral ir atšķirīga, uzlabota ciklosporīna zāļu forma, salīdzinājumā ar Sandimmun. Lietojot Sandimmun Neoral, ciklosporīns labāk uzsūcas Jūsu asinīs, turklāt ir mazāk iespējams, ka uzsūkšanos ietekmēs šo zāļu lietošana kopā ar uzturu. Tas nozīmē, ka, lietojot Sandimmun Neoral, Jūsu asinīs saglabāsies pastāvīgāks ciklosporīna līmenis, nekā lietojot Sandimmun.

Ja Jūsu ārsts ieteicis Sandimmun vietā lietot Sandimmun Neoral:

- neatsāciet Sandimmun lietošanu, ja vien to nav ieteicis Jūsu ārsts;
- pēc tam, kad Sandimmun vietā būsiet sācis Sandimmun Neoral lietošanu, ārsts kādu laiku Jūs kontrolēs biežāk. Tas nepieciešams tādēļ, ka mainās ciklosporīna absorbcija Jūsu asinīs. Ārsts pārliecināsies, ka saņemat savām individuālajām vajadzībām atbilstošu devu;
- Jums iespējamas dažas blakusparādības. Ja tādas ir, pastāstiet par tām savam ārstam vai farmaceitam. Var būt jāsamazina deva. Nesamaziniet savu devu, ja to nav ieteicis ārsts.

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 Neoral

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

Kā lietot Sandimmun Neoral

Jūsu dienas deva vienmēr jālieto sadalot 2 daļās.

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

Cik ilgi jālieto Sandimmun Neoral

Ārsts Jums pateiks, cik ilgi jālieto Sandimmun Neoral. 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 Neoral jālieto tik ilgi, cik to noteicis ārsts.

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

Ja esat lietojis Sandimmun Neoral 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 Neoral

- 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 Neoral

Nepārtrauciet Sandimmun Neoral lietošanu, ja to nav ieteicis ārsts.

Turpiniet Sandimmun Neoral lietošanu pat tad, ja jūtaties labi. Sandimmun Neoral 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: *iespējamas vienam līdz 10 no katriem 10 000 pacientiem.*

- Nervu darbības traucējumi kopā ar roku un kāju pirkstu nejutīgumu vai tirpšanu.
- Aizkuņģa dziedzeru 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: *iespējamas 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 dzeltenas, 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 Neoral

- Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma.
- Neuzglabāiet kapsulas karstā vietā (maksimālā temperatūra 25°C).
- Uzglabāiet kapsulas blisteriekavojumā. Izņemiet tās tikai pirms lietošanas.
- Kad blisteriekavojums 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 Neoral satur

- Aktīvā viela ir ciklosporīns. Katra kapsula satur 10 mg ciklosporīna.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Kapsulas saturs: alfa-tokoferols, bezūdens etilspirts, propilēnglikols, kukurūzas eļļas mono-di-triglicerīdi, makrogolglicerīna hidroksistearāts/polioksil 40 hidroģenēta rīcineļļa.
 - Kapsulas apvalks: titāna dioksīds (E 171), glicerīns 85%, propilēnglikols, želatīns.

- Uzdruka: karmīnskābe (E 120).
- Aktīvā viela ir ciklosporīns. Katra kapsula satur 25 mg ciklosporīna.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Kapsulas saturs: alfa-tokoferols, bezūdens etilspirts, propilēnglikols, kukurūzas eļļas mono-di-triglicerīdi, makrogolglicerīna hidroksistearāts/polioksil 40 hidroģenēta rīcineļļa.
 - Kapsulas apvalks: melnais dzelzs oksīds (E 172), titāna dioksīds (E 171), glicerīns 85%, propilēnglikols, želatīns.
 - Uzdruka: karmīnskābe (E 120).
- Aktīvā viela ir ciklosporīns. Katra kapsula satur 50 mg ciklosporīna.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Kapsulas saturs: alfa-tokoferols, bezūdens etilspirts, propilēnglikols, kukurūzas eļļas mono-di-triglicerīdi, makrogolglicerīna hidroksistearāts/polioksil 40 hidroģenēta rīcineļļa.
 - Kapsulas apvalks: titāna dioksīds (E 171), glicerīns 85%, propilēnglikols, želatīns.
 - Uzdruka: karmīnskābe (E 120).
- Aktīvā viela ir ciklosporīns. Katra kapsula satur 100 mg aktīvās vielas ciklosporīna.
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Kapsulas saturs: alfa-tokoferols, bezūdens etilspirts, propilēnglikols, kukurūzas eļļas mono-di-triglicerīdi, makrogolglicerīna hidroksistearāts/polioksil 40 hidroģenēta rīcineļļa.
 - Kapsulas apvalks: melnais dzelzs oksīds (E 172), titāna dioksīds (E 171), glicerīns 85%, propilēnglikols, želatīns.
 - Uzdruka: karmīnskābe (E 120).

Sandimmun Neoral ārējais izskats un iepakojums

Sandimmun Neoral 10 mg mīkstās kapsulas ir dzeltenī baltas, ovālas un ar sarkanas tintes uzdruku “NVR 10”.

Sandimmun Neoral 25 mg mīkstās kapsulas ir pelēkzilas, ovālas un ar sarkanas tintes uzdruku “NVR 25mg”.

Sandimmun Neoral 50 mg mīkstās kapsulas ir dzeltenbaltas, iegarenas formas un ar sarkanas tintes uzdruku “NVR 50mg”.

Sandimmun Neoral 100 mg mīkstās kapsulas ir pelēkzilas, iegarenas formas un ar sarkanas tintes uzdruku “NVR 100mg”.

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} {mēnesis GGGG}.

[Aizpilda nacionāli]

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Sandimmun Neoral 100 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

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

1. Kas ir Sandimmun Neoral un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Sandimmun Neoral

Jūsu zāļu nosaukums ir Sandimmun Neoral. 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 Neoral, un kā tas iedarbojas

- **Ja Jums ir transplantēts orgāns, ir bijusi kaulu smadzeņu un cilmes šūnu transplantācija,** Sandimmun Neoral uzdevums ir kontrolēt Jūsu organisma imūno sistēmu. Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral lietošanas

Ja Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral un **pastāstiet par to savam ārstam**. Ja Jums ir šaubas, pirms Sandimmun Neoral lietošanas konsultējieties ar savu ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

- ja Jums ir jebkuras infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis vai kakla iekaisums. Sandimmun Neoral 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 Neoral vai ārstēšanas laikā uz Jums attiecas kaut kas no iepriekšminētā, nekavējoties informējiet par to savu ārstu.

Saules gaisma un aizsardzība pret to

Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral lietošanas pastāstiet par to savam ārstam. Tas nepieciešams tādēļ, ka šīs zāles satur etilspirtu (skatīt turpmāk punktā “Sandimmun Neoral satur etilspirtu”).

Uzraudzība Sandimmun Neoral 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 Neoral iedarbību vai to, kādēļ Jums nozīmētas šīs zāles, vaicājiet savam ārstam.

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

- 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 Neoral.

Nelietojiet Sandimmun Neoral, ja uz Jums attiecas kaut kas no iepriekšminētā. Ja Jums ir šaubas, pirms Sandimmun Neoral 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, tajā skaitā ierobežota acs ābola kustība).

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

Bērni un pusaudži

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

Gados vecāki pacienti (no 65 gadu vecuma)

Pieredze par Sandimmun Neoral 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 Neoral tikai tad, ja stāvoklis ir īpaši smags.

Citas zāles un Sandimmun Neoral

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 Neoral 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 Neoral 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), oktreatīds (lieto akromegālijas un zarnu neiroendokrīno audzēju ārstēšanai), antibakteriālie līdzekļi tuberkulozes ārstēšanai, orlistats (lieto, lai palīdzētu samazināt ķermeņa masu), asinszāli

saturōši 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, ko lieto urīnceļu infekciju ārstēšanai, melfalānu saturošie pretvēža līdzekļi, zāles kuņģa skābes daudzuma samazināšanai (H_2 receptoru antagonistu tipa skābes sekrēciju nomācošie līdzekļi), takrolīms, pretsāpju līdzekļi (nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi, piemēram, diklofenaks) un fibrāti (tiek lietoti, lai samazinātu taukvielu daudzumu asinīs);
- nifedipīnu. To lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai un pret sāpēm sirdī. Jo laikā, kad tiek ārstēti ar nifedipīnu, Jums iespējama smaganu tūska, kas pārsež zobus;
- digoksīnu (lieto sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai), zāles, kas pazemina holesterīna līmeni (HMG-CoA reduktāzes inhibitori, kas tiek saukti 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 Neoral lietošanas konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu.

Sandimmun Neoral kopā ar uzturu un dzērienu

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

Grūtniecība un zīdīšanas periods

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

- **Ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai to plānojat, pastāstiet par to savam ārstam.** Pieredze par Sandimmun Neoral lietošanu grūtniecēm ir ierobežota. Parasti grūtniecības laikā Sandimmun Neoral 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 Neoral, barot bērnu ar krūti nav ieteicams. Tā kā aktīvā viela ciklosporīns izdalās pienā, tas var ietekmēt Jūsu bērnu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Sandimmun Neoral satur etilspirtu

Sandimmun Neoral 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 Neoral satur rīcinellu

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

3. Kā lietot Sandimmun Neoral

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet 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 Neoral jālieto

Ārsts noteiks precīzu Jums nepieciešamo Sandimmun Neoral 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 darbības 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. 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.

Sandimmun nomaina ar Sandimmun Neoral

Iespējams, Jūs jau esat lietojis citas zāles, piemēram, Sandimmun mīkstās želatīna kapsulas vai Sandimmun šķīdumu iekšķīgai lietošanai. Jūsu ārsts var izlemt, ka šo zāļu vietā Jums jālieto Sandimmun Neoral šķīdums iekšķīgai lietošanai.

- Visas šīs zāles kā aktīvo vielu satur ciklosporīnu.
- Sandimmun Neoral ir atšķirīga, uzlabota ciklosporīna zāļu forma, salīdzinājumā ar Sandimmun. Lietojot Sandimmun Neoral, ciklosporīns labāk uzsūcas Jūsu asinīs, turklāt ir mazāk iespējams, ka uzsūkšanos ietekmēs šo zāļu lietošana kopā ar uzturu. Tas nozīmē, ka, lietojot Sandimmun Neoral, Jūsu asinīs saglabāsies pastāvīgāks ciklosporīna līmenis, nekā lietojot Sandimmun.

Ja Jūsu ārsts ieteicis Sandimmun vietā lietot Sandimmun Neoral:

- neatsāciet Sandimmun lietošanu, ja vien to nav ieteicis Jūsu ārsts;
- pēc tam, kad Sandimmun vietā būsiet sācis Sandimmun Neoral lietošanu, ārsts kādu laiku Jūs kontrolēs biežāk. Tas nepieciešams tādēļ, ka mainās ciklosporīna absorbcija Jūsu asinīs. Ārsts pārliecināsies, ka saņemat savām individuālajām vajadzībām atbilstošu devu;
- Jums iespējamas dažas blakusparādības. Ja tādas ir, pastāstiet par tām savam ārstam vai farmaceitam. Var būt jāsamazina deva. Nesamaziniet savu devu, ja to nav ieteicis ārsts.

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 Neoral

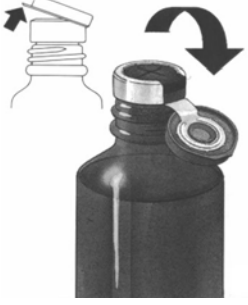


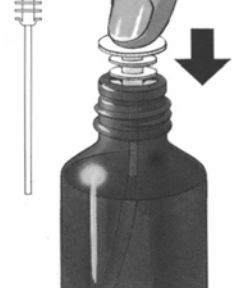
Lietojiet Sandimmun Neoral **katru dienu vienā un tajā pašā laikā**. Tas ir ļoti svarīgi, ja Jums ir veikta transplantācija.

Kā lietot Sandimmun Neoral

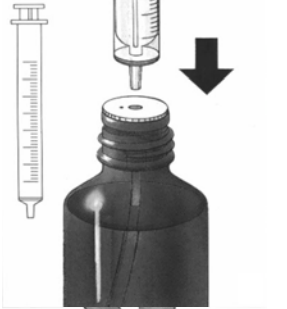

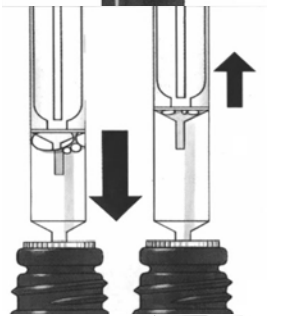
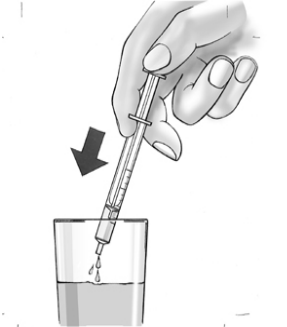

Jūsu dienas deva vienmēr jālieto sadalot 2 daļās.

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

Jaunas Sandimmun Neoral iekšķīgi lietojamā šķīduma pudeles sāksana

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

Devas mērīšana

<p>5.</p>	<p>Atkarībā no parakstītā tilpuma izvēlieties atbilstošu šļirci:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ja tilpums ir mazāks vai vienāds ar 1 ml, izmantojiet 1 ml šļirci; - ja tilpums ir lielāks par 1 ml, izmantojiet 4 ml šļirci. <p>Iespiediet šļirces galu baltajā aizbāznī.</p>	
<p>6.</p>	<p>Velciet virzuli uz augšu, līdz šļircē ir ievilks nepieciešamais zāļu daudzums.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Virzuļa gredzena apakšdaļai jābūt pret šļirces atzīmi, kas rāda zāļu daudzumu. 	
<p>7.</p>	<p>Virzuli vairākas reizes nospiediet uz leju un pavelciet uz augšu.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tas Jums palīdzēs atbrīvoties no visiem lielajiem gaisa burbuļiem. Ja šļircē ir daži sīki burbulīši, tam nav nozīmes. Tas nekādi neietekmēs devas lielumu. <p>Pārliecinieties, ka šļircē ir nepieciešamais zāļu daudzums. Pēc tam izņemiet šļirci no pudeles.</p>	
<p>8.</p>	<p>Izspiediet zāles no šļirces mazā trauciņā ar šķidrumu, vislabāk ar apelsīnu vai ābolu sulu.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Šļirce nekādā gadījumā nedrīkst saskarties ar trauciņā esošo šķidrumu. - Samaisiet visu trauciņa saturu un tūlīt izdzeriet. 	
<p>9.</p>	<p>Pēc lietošanas noslaukiet šļirci no ārpuses. Tam drīkst izmantot tikai sausu drāniņu.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pēc tam atkal ielieciet šļirci apvalkā. - Balto aizbāzni un caurulīti atstājiet pudelē. - Noslēdziet pudeli ar pievienoto vāciņu. 	

Cik ilgi jālieto Sandimmun Neoral

Ārsts Jums pateiks, cik ilgi jālieto Sandimmun Neoral. 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 Neoral jālieto tik ilgi, cik to noteicis ārsts.

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

farmaceutu.

Ja esat lietojis Sandimmun Neoral vairāk nekā noteikts

Ja nejausi 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 Neoral

- 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 Neoral

Nepārtrauciet Sandimmun Neoral lietošanu, ja to nav ieteicis ārsts.

Turpiniet Sandimmun Neoral lietošanu pat tad, ja jūtaties labi. Sandimmun Neoral 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: *iespējamas 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: *iespējamas 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: *iespējamas vienam līdz 10 no katriem 10 000 pacientiem.*

- Nervu darbības traucējumi kopā ar roku un kāju pirkstu nejutīgumu vai tirpšanu.
- Aizkuņģa dziedera 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: *iespējamas 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 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 Neoral

- 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. Neuzglabāt ilgāk par vienu mēnesi temperatūrā, kas zemāka par 20°C, jo zāles satur eļļu, kas zemā temperatūrā var sacietēt.
- 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. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Sandimmun Neoral satur

- Aktīvā viela ir ciklosporīns. 1 ml iekšķīgi lietojamā šķīduma satur 100 mg ciklosporīna.
- Citas sastāvdaļas ir: DL- α -tokoferols, bezūdens etilspirts, propilēnglikols, kukurūzas eļļas monoditriglicerīds un makrogolglicerīna hidroksistearāts (*Ph. Eur.*)/polioksil-40-hidrogenēta rīcineļļa (*USP*).

Sandimmun Neoral ārējais izskats un iepakojums

Sandimmun Neoral pieejams iekšķīgi lietojama šķīduma formā. Tas ir dzidrs, gaiši dzeltenbrūns šķidrums.

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]