

ANEKS III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Uwaga:

Ten tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, opakowań i ulotki jest wersją ważną do czasu uzyskania decyzji Komisji Europejskiej.

Po uzyskaniu decyzji Komisji kompetentne władze krajowe dostosują informację o produkcie do wymagań.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sandimmun i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 25 mg kapsułki miękkie
Sandimmun i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 50 mg kapsułki miękkie
Sandimmun i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 100 mg kapsułki miękkie
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 25 mg cyklosporyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Etanol: 25 mg/kapsułkę. Sandimmun kapsułki miękkie zawiera 12,8% (w stosunku objętościowym) etanolu (10,2% w stosunku wagowo-objętościowym).

Każda kapsułka zawiera 50 mg cyklosporyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Etanol: 50 mg/kapsułkę. Sandimmun kapsułki miękkie zawiera 12,8% (w stosunku objętościowym) etanolu (10,2% w stosunku wagowo-objętościowym).

Każda kapsułka zawiera 100 mg cyklosporyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Etanol: 100 mg/kapsułkę. Sandimmun kapsułki miękkie zawiera 12,8% (w stosunku objętościowym) etanolu (10,2% w stosunku wagowo-objętościowym).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, miękkie

Różowe, owalne, miękkie kapsułki żelatynowe

Żółte, podłużne, miękkie kapsułki żelatynowe

Brudnoróżowe, podłużne, miękkie kapsułki żelatynowe

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przeszczepianie

Przeszczepianie narządów mięsnych

Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po przeszczepieniu narządów mięsnych.

Leczenie komórkowego odrzucania przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne.

Przeszczepianie szpiku

Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po allogenicznnej transplantacji szpiku i transplantacji komórek macierzystych.

Zapobieganie lub leczenie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, ang. *graft-versus-host disease*).

Wskazania pozatransplantacyjne

Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka

Leczenie zagrażającego utratą wzroku, zapalenia błony naczyniowej pośredniego lub tylnego odcinka oka pochodzenia niezakaźnego, gdy leczenie konwencjonalne było nieskuteczne lub powodowało nieakceptowalne działania niepożądane.

Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka w chorobie Behçet'a z nawracającymi reakcjami zapalnymi, obejmującymi siatkówkę u pacjentów bez objawów neurologicznych.

Zespół nerczycowy

Steroidozależny i steroidooporny zespół nerczycowy, wywołany przez pierwotne choroby kłębuszków nerkowych, takie jak nefropatie z minimalnymi zmianami, ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków lub błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych.

Produkt leczniczy Sandimmun może być stosowany do wywołania remisji i jej utrzymania. Może też być użyty do podtrzymania remisji wywołanej steroidami, co pozwala na odstawienie steroidów.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów.

Łuszczyca

Leczenie ciężkiej łuszczycy u pacjentów, u których konwencjonalne leczenie jest nieskuteczne lub niewskazane.

Atopowe zapalenie skóry

Produkt leczniczy Sandimmun jest wskazany u pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których konieczne jest leczenie ogólne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Podane zakresy dawek dla podania doustnego mają służyć wyłącznie jako wskazówki.

Dobowe dawki produktu leczniczego Sandimmun należy podawać w dwóch dawkach podzielonych, rozłożonych w równych odstępach w ciągu doby. Zaleca się, by produkt leczniczy Sandimmun był przyjmowany według stałego planu w odniesieniu do pory dnia i posiłków.

Produkt leczniczy Sandimmun może być przepisywany wyłącznie przez lub w ścisłej współpracy z lekarzem posiadającym doświadczenie w prowadzeniu terapii immunosupresyjnej i (lub) przeszczepianiu narządów.

Przeszczepianie

Przeszczepianie narządów mięszkowych

Leczenie produktem leczniczym Sandimmun należy rozpocząć w ciągu 12 godzin przed transplantacją, dawką od 10 do 15 mg/kg mc. podaną w 2 dawkach podzielonych. Dawka ta powinna być stosowana przez 1 do 2 tygodni po operacji jako dawka dobową i powinna ona być stopniowo zmniejszana, odpowiednio do stężenia cyklosporyny we krwi, aż do osiągnięcia zalecanej dawki podtrzymującej wynoszącej około 2 do 6 mg/kg mc. na dobę podawanej w 2 dawkach podzielonych.

Jeżeli produkt leczniczy Sandimmun jest podawany razem z innymi lekami immunosupresyjnymi (np. z kortykosteroidami lub jako składnik leczenia trzema lub czterema produktami leczniczymi), mogą być stosowane mniejsze dawki (np. 3 do 6 mg/kg mc. na dobę w początkowym okresie leczenia, podawane w 2 dawkach podzielonych).

Przeszczepianie szpiku

Pierwszą dawkę należy podać w dniu poprzedzającym transplantację. W większości przypadków zaleca się zastosowanie w tym celu produktu leczniczego Sandimmun w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Zalecana dawka wynosi 3 do 5 mg/kg mc. na dobę. Tę dawkę podaje się w infuzjach dożylnych w czasie do 2 tygodni bezpośrednio po transplantacji, a następnie

zaleca się doustne leczenie podtrzymujące produktem leczniczym Sandimmun w dawce około 12,5 mg/kg mc. na dobę, podawanej w 2 dawkach podzielonych.

Leczenie podtrzymujące należy kontynuować przez co najmniej 3 miesiące (i najlepiej przez 6 miesięcy), następnie należy stopniowo zmniejszać dawkę aż do odstawienia produktu w rok po transplantacji.

Jeżeli produkt leczniczy Sandimmun jest podawany od początku leczenia, to zaleca się dawkę od 12,5 do 15 mg/kg mc. na dobę, podawaną w 2 dawkach podzielonych, zaczynając od dnia poprzedzającego transplantację.

Stosowanie większych dawek produktu leczniczego Sandimmun lub dożylnie podanie produktu leczniczego Sandimmun może być konieczne w przypadku zaburzeń żołądka i jelit, które mogą zmniejszyć wchłanianie.

U niektórych pacjentów, po przerwaniu podawania cyklosporyny może wystąpić choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), jednak zwykle ustępuje ona po ponownym podaniu cyklosporyny. W takich przypadkach należy podać początkowo doustną dawkę uderzeniową wynoszącą 10 do 12,5 mg/kg mc., a następnie codziennie podawać doustną dawkę podtrzymującą w wysokości, która wcześniej dawała zadowalające wyniki. W leczeniu łagodnej, przewlekłej GVHD należy stosować małe dawki produktu leczniczego Sandimmun.

Wskazania pozatransplantacyjne

Podczas stosowania produktu leczniczego Sandimmun w którymkolwiek z podanych wskazań pozatransplantacyjnych, należy przestrzegać następujących zasad ogólnych:

Przed rozpoczęciem leczenia należy w sposób wiarygodny określić czynność nerek, w co najmniej dwóch pomiarach. U dorosłych do oszacowania czynności nerek można wykorzystać szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR, ang. *estimated glomerular filtration rate*) obliczany za pomocą wzoru MDRD, a u dzieci i młodzieży do obliczania eGFR należy użyć odpowiedniego wzoru. Produkt leczniczy Sandimmun może zaburzać czynność nerek, dlatego konieczna jest częsta kontrola ich czynności. Jeżeli wartość eGFR zmniejszy się o ponad 25% poniżej wartości początkowej w więcej niż jednym oznaczeniu, to należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Sandimmun o 25 do 50%. Jeśli zmniejszenie wartości eGFR przekracza 35% względem stanu początkowego, należy rozważyć dalsze zmniejszenie dawki produktu leczniczego Sandimmun. Zalecenia te obowiązują nawet, jeżeli stężenie kreatyniny mieści się w zakresie normy laboratoryjnej. Jeśli zmniejszenie dawki nie spowoduje poprawy wartości eGFR w ciągu jednego miesiąca, leczenie produktem leczniczym Sandimmun należy przerwać (patrz punkt 4.4).

Konieczna jest regularna kontrola ciśnienia tętniczego krwi.

Oznaczenie stężenia bilirubiny i parametrów pozwalających ocenić czynność wątroby jest konieczne przed rozpoczęciem leczenia, a w trakcie terapii zaleca się ściśle monitorowanie tych wartości. Oznaczenie surowiczego stężenia lipidów, potasu, magnezu i kwasu moczowego jest zalecane przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w czasie jego trwania.

We wskazaniach pozatransplantacyjnych okazjonalne monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi może być istotne, np. w sytuacji, gdy produkt leczniczy Sandimmun jest stosowany jednocześnie z substancjami mogącymi wpływać na farmakokinetykę cyklosporyny lub w przypadku nietypowej odpowiedzi klinicznej (np. braku skuteczności lub zwiększonej nietolerancji leku w postaci zaburzeń czynności nerek).

Prawidłową drogą podania jest podanie doustne. W przypadku stosowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy zachować staranność w podaniu odpowiedniej dawki dożylnej będącej odpowiednikiem dawki doustnej. Zaleca się konsultację z lekarzem doświadczonym w stosowaniu cyklosporyny.

Całkowita dawka dobową nie może być większa niż 5 mg/kg mc., z wyjątkiem pacjentów z endogennym zapaleniem błony naczyniowej oka zagrażającym utratą wzroku i dzieci z zespołem nerczycowym.

W leczeniu podtrzymującym należy indywidualnie określić najmniejszą skuteczną, dobrze tolerowaną dawkę leku.

U pacjentów, u których po upływie określonego czasu (szczegółowe informacje, patrz niżej) nie nastąpi wystarczająca odpowiedź na leczenie lub podawanie dawki skutecznej będzie niezgodne z ustalonymi wskazówkami dotyczącymi bezpieczeństwa, leczenie produktem leczniczym Sandimmun należy przerwać.

Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka

Do wywołania remisji zalecana jest dawka początkowa 5 mg/kg mc. na dobę, podawana doustnie w 2 dawkach podzielonych aż do uzyskania remisji czynnego zapalenia błony naczyniowej oka i poprawy ostrości widzenia. W opornych przypadkach dawkę można zwiększyć na pewien czas do 7 mg/kg mc. na dobę.

Aby osiągnąć początkową remisję lub zapobiec zaostrzeniom stanów zapalnych gałki ocznej można dodatkowo podawać kortykosteroidy układowe w dawkach dobowych 0,2 do 0,6 mg/kg mc. prednizonu lub równoważną dawkę odpowiednika, jeśli leczenie samym produktem leczniczym Sandimmun nie jest wystarczające. Po 3 miesiącach dawkę kortykosteroidów można stopniowo zmniejszyć do wielkości odpowiadającej najmniejszej skutecznej dawce.

W leczeniu podtrzymującym dawkę należy powoli zmniejszać do najmniejszej skutecznej. W okresie remisji nie powinna być ona większa niż 5 mg/kg mc. na dobę.

Przed podaniem leków immunosupresyjnych należy wykluczyć zakaźne przyczyny zapalenia błony naczyniowej oka.

Zespół nerczycowy

Aby wywołać remisję, zalecaną dawkę dobową należy podawać w 2 podzielonych dawkach doustnych.

Jeśli czynność nerek (z wyjątkiem białkomoczu) jest prawidłowa, zaleca się następujące dawki dobowe:

- dorośli: 5 mg/kg mc.
- dzieci: 6 mg/kg mc.

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek dawka początkowa nie powinna być większa niż 2,5 mg/kg mc. na dobę.

Jeżeli działanie produktu leczniczego Sandimmun stosowanego w monoterapii nie jest zadowalające, zaleca się dołączenie małych dawek doustnych kortykosteroidów, szczególnie u pacjentów opornych na steroidy.

Czas do uzyskania poprawy waha się od 3 do 6 miesięcy w zależności od rodzaju glomerulopatii. Jeżeli po tym czasie nie obserwuje się poprawy, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Sandimmun.

Dawki należy dostosowywać indywidualnie, zależnie od ich skuteczności (wielkość białkomoczu) i bezpieczeństwa stosowania, ale nie powinny one być większe niż 5 mg/kg mc. na dobę u dorosłych i 6 mg/kg mc. na dobę u dzieci.

W leczeniu podtrzymującym dawkę należy powoli zmniejszać do najmniejszej skutecznej.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Przez pierwsze 6 tygodni leczenia zaleca się dawkę 3 mg/kg mc. na dobę, doustnie w 2 dawkach podzielonych. Jeżeli efekt jest niewystarczający, dawkę można stopniowo zwiększać do granic indywidualnej tolerancji, ale nie powyżej 5 mg/kg mc. na dobę. W celu osiągnięcia pełnej skuteczności może być potrzebne stosowanie produktu leczniczego Sandimmun przez okres do 12 tygodni.

W leczeniu podtrzymującym dawkę należy dobrać indywidualnie uzyskując najmniejszą dawkę skuteczną, zgodnie z tolerancją.

Produkt leczniczy Sandimmun można podawać jednocześnie z małymi dawkami kortykosteroidów i (lub) niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) (patrz punkt 4.4). Produkt leczniczy Sandimmun można również podawać w połączeniu z małą dawką tygodniową metotreksatu u pacjentów, u których nie udaje się osiągnąć zadowalającej poprawy po stosowaniu samego metotreksatu. Dawka początkowa produktu leczniczego Sandimmun wynosi wtedy 2,5 mg/kg mc. na dobę podawana w 2 dawkach podzielonych. Należy wziąć pod uwagę możliwość zwiększania dawki w zależności od tolerancji leku.

Łuszczyca

Leczenie produktem leczniczym Sandimmun powinno być rozpoczynane przez lekarzy doświadczonych w rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy. Z powodu różnorodnego przebiegu tej choroby, dawka musi być ustalona indywidualnie. W celu wywołania remisji zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg/kg mc. na dobę, doustnie w 2 dawkach podzielonych. Jeżeli po miesiącu nie ma poprawy, dawkę można stopniowo zwiększać, nie przekraczając 5 mg/kg mc. na dobę. Leczenie należy przerwać, jeżeli stosując dawkę 5 mg/kg mc. na dobę nie można osiągnąć w ciągu 6 tygodni wystarczającej skuteczności lub jeżeli dawka skuteczna nie jest uważana za bezpieczną (patrz punkt 4.4).

Początkowa dawka 5 mg/kg mc. na dobę jest uzasadniona u pacjentów, których stan wymaga szybkiej poprawy. Po osiągnięciu zadowalającej poprawy można przerwać podawanie produktu leczniczego Sandimmun, a w przypadku nawrotu choroby ponownie zastosować produkt w skutecznej poprzednio dawce. U niektórych pacjentów może być konieczne kontynuowanie leczenia podtrzymującego.

W leczeniu podtrzymującym dawkę należy ustalić indywidualnie, aby uzyskać najmniejszą skuteczną dawkę leku. Nie powinna ona być większa niż 5 mg/kg mc. na dobę.

Atopowe zapalenie skóry

Leczenie produktem leczniczym Sandimmun powinno być rozpoczynane przez lekarzy doświadczonych w rozpoznawaniu i leczeniu atopowego zapalenia skóry. Z powodu różnorodnego przebiegu tej choroby, dawka musi być ustalona indywidualnie. Zalecany zakres dawek wynosi od 2,5 do 5 mg/kg mc. na dobę, podawanych doustnie w 2 dawkach podzielonych. Jeżeli dawka początkowa 2,5 mg/kg mc. na dobę nie pozwala osiągnąć zadowalającej poprawy w ciągu 2 tygodni leczenia, można ją szybko zwiększyć do dawki maksymalnej 5 mg/kg mc. na dobę. W bardzo ciężkich przypadkach, uzyskanie szybkiej i odpowiedniej kontroli choroby jest bardziej prawdopodobne po podaniu dawki początkowej 5 mg/kg mc. na dobę. Po osiągnięciu zadowalającej poprawy, dawkę należy stopniowo zmniejszać i jeżeli to możliwe, przerwać podawanie produktu leczniczego Sandimmun. W przypadku nawrotu choroby można zastosować ponowne leczenie produktem leczniczym Sandimmun.

Chociaż 8 tygodniowy cykl leczenia może wystarczyć do uzyskania całkowitego ustąpienia zmian, wykazano, że leczenie przez okres do 1 roku jest skuteczne i dobrze tolerowane pod warunkiem przestrzegania zaleceń monitorowania.

Zmiana leczenia między doustnymi postaciami cyklosporyny

Zmiana leczenia z jednego doustnego produktu cyklosporyny na inny powinna odbywać się z zachowaniem ostrożności i pod nadzorem lekarza, włącznie z monitorowaniem stężenia cyklosporyny we krwi u pacjentów po transplantacji.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Wszystkie wskazania

Cyklosporyna jest w stopniu minimalnym wydalana przez nerki, a zaburzenia czynności nerek nie mają dużego wpływu na jej farmakokinetykę (patrz punkt 5.2). Jednak ze względu na możliwe działania nefrotoksyczne (patrz punkt 4.8), zaleca się uważne monitorowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Wskazania pozatransplantacyjne

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek nie powinni otrzymywać cyklosporyny, z wyjątkiem pacjentów leczonych z powodu zespołu nerczycowego (patrz podpunkt dotyczący dodatkowych środków ostrożności we wskazaniach pozatransplantacyjnych w punkcie 4.4). U pacjentów z zespołem nerczycowym i zaburzeniami czynności nerek dawka początkowa nie powinna być większa niż 2,5 mg/kg mc. na dobę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Cyklosporyna jest intensywnie metabolizowana przez wątrobę. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić około 2 do 3-krotne zwiększenie ekspozycji na cyklosporynę. Może zająć konieczność zmniejszenia dawki leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, aby utrzymać stężenia leku we krwi w zalecanym zakresie wartości docelowych (patrz punkty 4.4 i 5.2) i zaleca się monitorowanie stężeń cyklosporyny we krwi aż do ich stabilizacji.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych uczestniczyły dzieci w wieku od 1. roku życia. W kilku badaniach u dzieci i młodzieży było konieczne podanie większych dawek cyklosporyny na kg masy ciała niż te stosowane u osób dorosłych i były one tolerowane.

Nie ma zaleceń do stosowania produktu leczniczego Sandimmun u dzieci we wskazaniach pozatransplantacyjnych, z wyjątkiem zespołu nerczycowego (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Sandimmun u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów przyjmujących cyklosporynę, pacjenci w wieku co najmniej 65 lat mieli większą skłonność do występowania nadciśnienia skurczowego w czasie trwania terapii oraz do zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy do wartości $\geq 50\%$ powyżej wartości wyjściowych po 3 do 4 miesiącach leczenia.

Należy zawsze zachować ostrożność ustalając dawkę dla osób w wieku podeszłym, zazwyczaj zaczynając od dawek z dolnego zakresu terapeutycznego, ze względu na częstsze występowanie gorszej czynności wątroby, nerek lub serca, a także chorób współistniejących lub konieczności przyjmowania innych leków oraz zwiększoną podatność na zakażenia.

Sposób podawania

Podanie doustne

Kapsułki Sandimmun należy połykać w całości.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Leczenie skojarzone z produktami zawierającymi *Hypericum perforatum* (ziele dziurawca) (patrz punkt 4.5).

Leczenie skojarzone z lekami będącymi substratami dla transportera wielolekowego glikoproteiny P lub białek transportujących aniony organiczne (OATP) oraz z lekami zawierającymi np. bozentan, eteksylan dabigatranu i aliskiren (patrz punkt 4.5), których zwiększone stężenie w osoczu jest związane z występowaniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadzór medyczny

Produkt leczniczy Sandimmun może być przepisywany tylko przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu immunosupresyjnym, którzy mogą zapewnić właściwą obserwację podczas leczenia, w tym regularne pełne badanie lekarskie, pomiar ciśnienia tętniczego krwi i kontrolę laboratoryjnych parametrów, na podstawie których określa się bezpieczeństwo stosowania. Pacjenci po transplantacji powinni być w okresie leczenia cyklosporyną prowadzeni przez ośrodki mające możliwość wykonania odpowiednich badań laboratoryjnych oraz zapewnienia odpowiedniej interwencji medycznej. Lekarz odpowiedzialny za leczenie podtrzymujące powinien otrzymać pełną informację potrzebną do obserwacji pooperacyjnej.

Chłoniaki i inne nowotwory złośliwe

Tak jak inne leki immunosupresyjne, cyklosporyna zwiększa ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, szczególnie nowotworów skóry. Wydaje się, że zwiększenie ryzyka jest związane ze stopniem i czasem trwania immunosupresji, a nie z zastosowaniem konkretnego leku.

Dlatego zaleca się ostrożność w czasie stosowania wielolekowych schematów leczenia immunosupresyjnego (w tym cyklosporyny). Mogą one prowadzić do rozwoju chorób limfoproliferacyjnych i nowotworów narządów mięszkowych. W niektórych przypadkach zakończyły się one zgonem.

Ze względu na ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych skóry, pacjenci leczeni produktem leczniczym Sandimmun, w szczególności pacjenci z łuszczycą lub atopowym zapaleniem skóry, powinni być poinformowani o konieczności unikania ekspozycji na światło słoneczne bez stosowania filtrów ochronnych oraz na promieniowanie UVB lub fotochemioterapię PUVA.

Zakażenia

Tak jak inne leki immunosupresyjne, cyklosporyna zwiększa ryzyko rozwoju różnych zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, pasożytniczych i wirusowych. Często są one wywoływane przez drobnoustroje oportunistyczne. U pacjentów przyjmujących cyklosporynę obserwowano uaktywnione zakażenia utajonymi wirusami polioma, które mogą prowadzić do związanej z nimi nefropatii (PVAN, ang. *polyomavirus-associated nephropathy*), szczególnie nefropatii związanej z zakażeniem wirusem BK (BKVN, ang. *BK virus nephropathy*), czy związanej z zakażeniem wirusem JC postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, ang. *progressive mulitpcal leukoencephalopathy*). Zdarzenia te są często związane z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i powinny być uwzględniane w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi z pogarszającą się czynnością nerek czy objawami neurologicznymi. Takie zakażenia mogą być ciężkie i (lub) prowadzić do zgonu pacjenta. Należy zastosować skuteczne metody zapobiegawcze i lecznicze, szczególnie u pacjentów, u których stosuje się długotrwale wielolekową immunosupresję.

Toksyczne działanie na nerki

Częstym i potencjalnie ciężkim powikłaniem leczenia produktem leczniczym Sandimmun może być zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika. Wymienione zmiany czynnościowe są zależne od dawki i początkowo są odwracalne, ustępując zwykle po zmniejszeniu dawki. W czasie długotrwałego leczenia u niektórych pacjentów mogą wystąpić zmiany strukturalne w nerkach (np. zwłóknienie śródmiąższowe), które u biorców przeszczepów nerkowych należy odróżniać od zmian wywoływanych przez przewlekłą reakcję odrzucania. Z tego względu konieczne jest częste kontrolowanie czynności nerek, zgodnie z lokalnymi wytycznymi obowiązującymi dla danego wskazania (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Toksyczne działanie na wątrobę

Produkt leczniczy Sandimmun może także powodować zależne od dawki i przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, a niekiedy też aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.8). Zgłaszano raporty na życzenie oraz spontaniczne, dotyczące toksycznego działania na wątrobę i uszkodzenia wątroby, w tym cholestazę, żółtaczkę, zapalenie oraz niewydolność wątroby, u pacjentów leczonych cyklosporyną. Większość raportów dotyczyła pacjentów z istotnymi chorobami współistniejącymi, chorobami podstawowymi i innymi czynnikami zakłócającymi, w tym powikłaniami infekcyjnymi oraz stosujących jednocześnie leki o potencjalnym działaniu toksycznym na wątrobę. W niektórych przypadkach, głównie u pacjentów po przeszczepieniu, odnotowano zgony (patrz punkt 4.8). Należy dokładnie monitorować parametry określające czynność wątroby, a ich nieprawidłowe wartości mogą powodować konieczność zmniejszenia dawki (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

U pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek powinna być kontrolowana ze szczególną uwagą.

Monitorowanie stężenia cyklosporyny (patrz punkt 4.2)

Gdy produkt leczniczy Sandimmun jest stosowany u pacjentów po przeszczepieniu, ważnym parametrem bezpieczeństwa jest rutynowe monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi. Do monitorowania stężenia cyklosporyny we krwi pełnej najlepiej stosować swoiste przeciwciała monoklonalne (określające stężenie leku w postaci niezmienionej). Można też zastosować metodę HPLC, za pomocą której można również oznaczyć lek w postaci niezmienionej. Jeżeli pomiarów dokonuje się w osoczu lub surowicy, to należy postępować według standardowych protokołów separacji surowicy/osocza (czas i temperatura). Aby zapewnić dawkowanie powodujące odpowiednią immunosupresję u biorców przeszczepów wątroby, w początkowym okresie monitorowania należy stosować swoiste przeciwciała monoklonalne albo wykonywać równoległe pomiary, stosując swoiste i nieswoiste przeciwciała monoklonalne.

U pacjentów leczonych we wskazaniach pozatransplantacyjnych zaleca się okazjonalne monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi, np. wtedy, gdy produkt leczniczy Sandimmun jest podawany jednocześnie z substancjami mogącymi wpływać na farmakokinetykę cyklosporyny lub w przypadku nietypowej odpowiedzi klinicznej (np. braku skuteczności lub zwiększonej nietolerancji leku jak w przypadku zaburzeń czynności nerek).

Należy pamiętać, że stężenie cyklosporyny we krwi, osoczu lub surowicy jest tylko jednym z wielu czynników wpływających na stan kliniczny pacjenta. Dlatego wyniki powinny służyć tylko jako wskazówka do ustalania dawkowania w zależności od innych parametrów klinicznych i laboratoryjnych.

Nadciśnienie

W czasie leczenia produktem leczniczym Sandimmun należy regularnie kontrolować ciśnienie tętnicze krwi. W przypadku wystąpienia nadciśnienia tętniczego należy zastosować odpowiednie leczenie obniżające ciśnienie. Należy preferować środki przeciwnadciśnieniowe, które nie mają wpływu na farmakokinetykę cyklosporyny, np. izradypina (patrz punkt 4.5).

Zwiększenie stężenia lipidów we krwi

Przed leczeniem oraz po zakończeniu pierwszego miesiąca leczenia wskazane jest oznaczenie stężenia lipidów, ponieważ donoszono, że Sandimmun może w rzadkich przypadkach powodować przemijające, nieznaczne zwiększenie ich stężenia we krwi. W razie stwierdzenia zwiększenia stężenia lipidów należy rozważyć ograniczenie spożycia tłuszczów i jeżeli to wskazane, zmniejszenie dawki cyklosporyny.

Hiperkaliemia

Cyklosporyna zwiększa ryzyko wystąpienia hiperkaliemii, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy również zachować ostrożność podając cyklosporynę z lekami oszczędzającymi potas (np. lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, lekami z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, lekami z grupy antagonistów receptora angiotensyny II) lub lekami zawierającymi potas oraz u pacjentów stosujących dietę o dużej zawartości potasu). W takich przypadkach zaleca się kontrolę stężenia potasu.

Hipomagnezemia

Cyklosporyna zwiększa klirens magnezu. Może to prowadzić do hipomagnezemii, szczególnie w okresie okołotransplantacyjnym. Dlatego w tym okresie zaleca się badanie stężenia magnezu w surowicy, szczególnie w przypadku wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów neurologicznych. Jeśli będzie to konieczne, należy zastosować suplementację magnezu.

Duże stężenie kwasu moczowego we krwi

W czasie leczenia pacjentów ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego we krwi należy zachować ostrożność.

Żywe szczepionki atenuowane

Podczas leczenia cyklosporyną skuteczność szczepień może być zmniejszona. Nie należy podawać pacjentom żywych szczepionek atenuowanych (patrz punkt 4.5).

Interakcje

Należy zachować ostrożność podając cyklosporynę jednocześnie z lekami mogącymi powodować znaczne zwiększenie lub zmniejszenie stężenia cyklosporyny w osoczu poprzez zahamowanie lub indukcję CYP3A4 i (lub) glikoproteiny P (patrz punkt 4.5).

Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia nefrotoksyczności podczas rozpoczynania leczenia cyklosporyną razem z substancjami czynnymi zwiększającymi stężenie cyklosporyny lub z substancjami wykazującymi synergiczne działanie nefrotoksyczne (patrz punkt 4.5).

Należy unikać jednoczesnego stosowania cyklosporyny i takrolimusu (patrz punkt 4.5).

Cyklosporyna jest inhibitorem CYP3A4, transportera wielolekowego glikoproteiny P oraz białek transportujących aniony organiczne (OATP) i może zwiększać osoczowe stężenia innych podawanych jednocześnie leków będących substratami tego enzymu i (lub) transportera. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny z takimi lekami i należy unikać jednoczesnego podawania tych leków (patrz punkt 4.5). Cyklosporyna zwiększa narażenie na inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny). Podczas jednoczesnego stosowania z cyklosporyną dawkowanie statyn należy zmniejszyć oraz należy unikać jednoczesnego stosowania pewnych statyn, zgodnie z zaleceniami ich wytwórców. Leczenie statynami należy czasowo wstrzymać lub przerwać u pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami miopatii oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka predysponującymi do ciężkiego uszkodzenia nerek, w tym z niewydolnością nerek w następstwie rozpadu mięśni prądkowanych (patrz punkt 4.5).

Po jednoczesnym podaniu cyklosporyny i lerkanidypiny pole pod krzywą AUC lerkanidypiny zwiększyło się trzykrotnie, a AUC cyklosporyny zwiększyło się o 21%. Dlatego należy unikać jednoczesnego leczenia skojarzonego cyklosporyną i lerkanidypiną. Podawanie cyklosporyny po 3 godzinach od podania lerkanidypiny nie spowodowało żadnej zmiany w AUC lerkanidypiny, ale AUC cyklosporyny zwiększyło się o 27%. Z tego względu takie leczenie skojarzone należy stosować z zachowaniem ostrożności, zachowując odstęp co najmniej 3 godzin.

Szczególne substancje pomocnicze: uwodorniony olej rycynowy Polyoxyl 40

Produkt leczniczy Sandimmun zawiera uwodorniony olej rycynowy Polyoxyl 40, który może powodować dolegliwości ze strony żołądka i biegunkę.

Szczególne substancje pomocnicze: Etanol

Produkt leczniczy Sandimmun zawiera 12% obj. etanolu. Dawka 500 mg produktu leczniczego Sandimmun zawiera 500 mg etanolu, co odpowiada prawie 15 ml piwa lub 5 ml wina. Może to być szkodliwe dla pacjentów z chorobą alkoholową i powinno być brane pod uwagę u pacjentek w ciąży lub kobiet karmiących piersią, u pacjentów z chorobami wątroby lub padaczką oraz w sytuacji, gdy lek ma być podany dziecku.

Szczególne substancje pomocnicze: sorbitol

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję fruktozy, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku, ponieważ zawiera on sorbitol.

Dodatkowe środki ostrożności we wskazaniach pozatransplantacyjnych

Nie należy podawać cyklosporyny pacjentom z zaburzeniem czynności nerek (z wyjątkiem pacjentów z zespołem nerczycowym z dopuszczalnym stopniem uszkodzenia nerek), niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, trudnymi do opanowania zakażeniami oraz wszelkimi nowotworami złośliwymi.

Przed rozpoczęciem leczenia należy wiarygodnie ocenić początkową czynność nerek, wykonując co najmniej dwa oznaczenia eGFR. Czynność nerek należy oceniać często przez cały czas trwania leczenia, co pozwoli na dostosowanie dawek leku (patrz punkt 4.2).

Dodatkowe środki ostrożności w endogennym zapaleniu błony naczyniowej oka

Produkt leczniczy Sandimmun należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z neurologicznym zespołem Behçeta. Należy uważnie monitorować stan neurologiczny tych pacjentów.

Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Sandimmun u dzieci w endogennym zapaleniu błony naczyniowej oka jest ograniczone.

Dodatkowe środki ostrożności w zespole nerczycowym

Pacjenci z nieprawidłową wyjściową czynnością nerek powinni otrzymywać początkowo dawkę 2,5 g/kg mc. na dobę i muszą być bardzo starannie obserwowani.

Ze względu na zmiany czynności nerek wywołane przez zespół nerczycowy, u niektórych pacjentów mogą wystąpić trudności w wykryciu zaburzeń czynności nerek wywołanych przez Sandimmun. Wyjaśnia to występowanie rzadkich przypadków zmian strukturalnych nerek, związanych z leczeniem produktem leczniczym Sandimmun, bez zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy. Należy rozważyć wykonanie biopsji nerek u pacjentów ze steroidozależną nefropatią o minimalnych zmianach, otrzymujących Sandimmun przez ponad rok.

U pacjentów z zespołem nerczycowym leczonych lekami immunosupresyjnymi (w tym cyklosporyną), opisywano niekiedy występowanie nowotworów złośliwych (w tym ziarnicy złośliwej).

Dodatkowe środki ostrożności w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Po 6 miesiącach leczenia, czynność nerek należy oceniać co 4 do 8 tygodni w zależności od stabilności choroby, przyjmowanych równocześnie innych leków i współistniejących chorób. Oznaczanie stężenia kreatyniny powinno być częstsze w przypadku zwiększenia dawki produktu leczniczego Sandimmun lub jeżeli rozpoczęto równoczesne leczenie niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym albo zwiększono dawkowanie niesteroidowego leku przeciwzapalnego. Przerwanie leczenia produktem leczniczym Sandimmun może być także konieczne, jeżeli nie można opanować odpowiednim leczeniem nadciśnienia tętniczego, rozwijającego się w czasie stosowania produktu leczniczego Sandimmun.

Podobnie jak w przypadkach innego długotrwałego leczenia immunosupresyjnego, należy pamiętać o zwiększonym ryzyku chorób limfoproliferacyjnych. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Sandimmun w połączeniu z metotreksatem z uwagi na synergiczne toksyczne działanie na nerki.

Dodatkowe środki ostrożności w łuszczycy

Przerwanie leczenia jest zalecane, jeżeli nie udaje się opanować odpowiednim leczeniem nadciśnienia tętniczego krwi, rozwijającego się w czasie stosowania produktu leczniczego Sandimmun.

Pacjenci w podeszłym wieku powinni być leczeni tylko w przypadku łuszczycy powodującej inwalidztwo, przy czym należy szczególnie uważnie kontrolować czynność nerek.

Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Sandimmun u dzieci z łuszczycą jest ograniczone.

W łuszczycy leczonej cyklosporyną, jak też w przypadkach łuszczycy leczonej konwencjonalną terapią immunosupresyjną, obserwowano rozwój nowotworów złośliwych (szczególnie skóry). Dlatego przed leczeniem produktem leczniczym Sandimmun należy wykonać biopsję zmian skórnych nietypowych dla łuszczycy, lecz podejrzewanych, że są zmianami nowotworowymi lub stanami przedrakowymi. Pacjenci ze złośliwymi nowotworami skóry lub stanami przedrakowymi skóry powinni być leczeni produktem leczniczym Sandimmun tylko po odpowiednim leczeniu tych zmian i jeżeli nie istnieje inna możliwość skutecznego leczenia łuszczycy.

U kilku pacjentów z łuszczycą leczonych produktem Sandimmun rozwinęły się choroby limfoproliferacyjne, które reagowały na szybkie przerwanie leczenia.

Pacjenci stosujący Sandimmun nie powinni być jednocześnie poddawani działaniu promieniowania UVB lub fotochemioterapii (PUVA).

Dodatkowe środki ostrożności w atopowym zapaleniu skóry

Przerwanie leczenia jest zalecane, jeżeli nie udaje się opanować odpowiednim leczeniem nadciśnienia tętniczego krwi, rozwijającego się w czasie stosowania produktu leczniczego Sandimmun.

Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Sandimmun u dzieci w atopowym zapaleniu skóry jest ograniczone.

Pacjenci w podeszłym wieku powinni być leczeni tylko w przypadku atopowego zapalenia skóry powodującego inwalidztwo, przy czym należy szczególnie uważnie kontrolować czynność nerek.

Łagodne, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych jest zwykle związane z nagłym rzutem atopowego zapalenia skóry i zanika spontanicznie albo na skutek ogólnej poprawy stanu pacjenta.

Powiększenie węzłów chłonnych, które występuje w trakcie leczenia cyklosporyną, powinno być stale kontrolowane.

Jeżeli powiększenie węzłów chłonnych utrzymuje się mimo poprawy stanu pacjenta, należy wykonać biopsję w celu wykluczenia obecności chłoniaka.

W przypadku obecności czynnego zakażenia wirusem opryszczki należy je wyleczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Sandimmun. Jeżeli wystąpi ono w czasie leczenia, nie ma konieczności odstawienia leku, chyba że infekcja jest ciężka.

Zakażenia skóry gronkowcem złocistym (*Staphylococcus aureus*) nie są bezwzględnym przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Sandimmun, ale powinny być kontrolowane za pomocą odpowiednich leków przeciwbakteryjnych. Należy unikać doustnego podawania erytromycyny, ponieważ może ona zwiększać stężenie cyklosporyny we krwi (patrz punkt 4.5). Jeżeli nie istnieje możliwość alternatywnego leczenia, zaleca się dokładne monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi, czynności nerek i działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem cyklosporyny.

Pacjenci stosujący Sandimmun nie powinni być jednocześnie poddawani działaniu promieniowania UVB lub fotochemioterapii (PUVA).

Stosowanie u dzieci i młodzieży we wskazaniach pozatransplantacyjnych

Nie ma wystarczającego doświadczenia ze stosowaniem produktu leczniczego Sandimmun, z wyjątkiem leczenia zespołu nerczycowego. Nie można zalecać stosowania leku u dzieci w wieku poniżej 16 lat we wskazaniach pozatransplantacyjnych, z wyjątkiem zespołu nerczycowego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z lekami

Spośród wielu leków, co do których donoszono, że wchodzi w interakcje z cyklosporyną, poniżej wymieniono te, z którymi interakcje są wystarczająco udokumentowane i uważane za istotne z klinicznego punktu widzenia.

Różne związki mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie cyklosporyny w osoczu lub krwi pełnej, zwykle poprzez zahamowanie lub indukcję enzymów biorących udział w metabolizmie cyklosporyny, zwłaszcza CYP3A4.

Cyklosporyna jest również inhibitorem CYP3A4, transportera wielolekowego, glikoproteiny P oraz białek transportujących aniony organiczne (OATP, ang. *organic anion transporter proteins*) i może zwiększać osoczowe stężenia innych podawanych jednocześnie leków będących substratami tego enzymu i (lub) transporterów.

Produkty lecznicze, o których wiadomo, że zmniejszają lub zwiększają biodostępność cyklosporyny: U pacjentów leczonych ze wskazań transplantacyjnych należy często oznaczać stężenie cyklosporyny i w razie konieczności dostosować dawkowanie cyklosporyny, zwłaszcza w chwili wprowadzania lub odstawiania jednocześnie stosowanego leku. U pacjentów leczonych ze wskazań pozatransplantacyjnych związek pomiędzy stężeniem we krwi a rezultatem działania klinicznego nie został tak dobrze ustalony. W przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, o których wiadomo, że zwiększają stężenie cyklosporyny częsta ocena czynności nerek i uważne monitorowanie pacjenta w kierunku działań niepożądanych związanych z leczeniem cyklosporyną może być bardziej odpowiednie niż pomiary stężenia cyklosporyny we krwi.

Leki, które powodują zmniejszenie stężenia cyklosporyny

Należy spodziewać się, że wszystkie induktory CYP3A4 i (lub) glikoproteiny P będą zmniejszać stężenia cyklosporyny. Przykładami leków, które zmniejszają stężenie cyklosporyny są: *barbiturany, karbamazepina, okskarbazepina, fenytoina, nafcylina, sulfadymidyna podawana dożylnie, probukol, orlistat, Hypericum perforatum* (ziele dziurawca), *tyklopidyna, sulfinpyrazon, terbinafina, bozentan*.

Produktów zawierających *Hypericum perforatum* (ziele dziurawca) nie wolno stosować jednocześnie z produktem leczniczym Sandimmun z uwagi na ryzyko zmniejszenia stężenia cyklosporyny we krwi i w rezultacie osłabione działanie leku (patrz punkt 4.3).

Ryfampicyna indukuje jelitowy i wątrobowy metabolizm cyklosporyny. Może zająć konieczność 3 do 5-krotnego zwiększenia dawki cyklosporyny podczas jednoczesnego stosowania.

Oktreotyd zmniejsza dostępność cyklosporyny po podaniu doustnym i może zająć konieczność zwiększenia dawki cyklosporyny o 50% lub zmiany na podawanie dożylne.

Leki, które powodują zwiększenie stężenia cyklosporyny

Wszystkie inhibitory CYP3A4 i (lub) glikoproteiny P mogą spowodować zwiększenie stężenia cyklosporyny. Przykładami są: *nikardypina, metoklopramid, doustne środki antykoncepcyjne, metyloprednizolon (duże dawki), allopurinol, kwas cholowy i jego pochodne, leki z grupy inhibitorów proteazy, imatynib, kolchicina, nefazodon*.

Antybiotyki makrolidowe: erytromycyna może 4 do 7-krotnie zwiększać AUC cyklosporyny powodując toksyczne działanie na nerki. Istnieją doniesienia, że *klarytromycyna* podwaja AUC cyklosporyny. *Azytromycyna* zwiększa stężenie cyklosporyny o około 20%.

Antybiotyki azolowe: ketokonazol, flukonazol, itrakonazol i worykonazol mogą ponad dwukrotnie zwiększać AUC cyklosporyny.

Werapamil zwiększa stężenie cyklosporyny we krwi od 2 do 3 razy.

Jednoczesne podawanie *telaprewiru* spowodowało około 4,64-krotne zwiększenie ekspozycji (AUC) na cyklosporynę znormalizowanej względem dawki.

Amiodaron znacznie zwiększa stężenie cyklosporyny w osoczu, jednocześnie ze zwiększaniem stężenia kreatyniny w surowicy. Interakcja ta zachodzi przez dłuższy czas po odstawieniu amiodaronu, z uwagi na jego bardzo długi okres półtrwania (około 50 dni).

Zgłaszano, że *danazol* zwiększa stężenie cyklosporyny we krwi o około 50%.

Diltiazem (w dawkach 90 mg/dobę) może zwiększać stężenie cyklosporyny w osoczu nawet o 50%.

Imatinib może zwiększać AUC i C_{max} cyklosporyny o około 20%.

Interakcje z żywnością

Donoszono, że jednoczesne spożycie grejpfruta lub soku grejpfrutowego zwiększa biodostępność cyklosporyny

Skojarzenia ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nefrotoksyczności

Należy zachować ostrożność w czasie równoczesnego stosowania cyklosporyny z innymi lekami mającymi działanie nefrotoksyczne, takimi jak: *aminoglikozydy* (w tym *gentamycyna* i *tobramycyna*), *amfoterycyna B*, *cyprofloksacyna*, *wankomycyna*, *trimetoprym* (+*sulfametoksazol*), *pochodne kwasu fibrynowego* (np. *bezafibrat*, *fenofibrat*), *niesteroidowe leki przeciwzapalne* (w tym *diklofenak*, *naproksen*, *sulindak*), *melfalan*, *antagoniści receptora histaminowego H_2* (np. *cymetydyna*, *ranitydyna*), *metotreksat* (patrz punkt 4.4).

Podczas jednoczesnego podawania leku mogącego wywierać synergiczne działanie toksyczne na nerki należy prowadzić ścisłą kontrolę czynności nerek. Jeśli dojdzie do istotnych zaburzeń czynności nerek, należy zmniejszyć dawkę jednocześnie podawanego produktu leczniczego lub rozważyć zastosowanie innego leczenia.

Należy unikać jednoczesnego stosowania cyklosporyny i takrolimusu ze względu na ryzyko toksycznego wpływu na nerki i interakcji farmakokinetycznych za pośrednictwem CYP3A4 i (lub) P-gp (patrz punkt 4.4).

Wpływ cyklosporyny na inne leki

Cyklosporyna jest inhibitorem CYP3A4, transportera wielolekowego glikoproteiny P (P-gp) i białek transportujących aniony organiczne (OATP). Jednoczesne podawanie leków będących substratami CYP3A4, P-gp i OATP z cyklosporyną może zwiększać osoczowe stężenie jednocześnie stosowanych leków, będących substratami tego enzymu i (lub) transportera.

Poniżej wymieniono część przykładów:

Cyklosporyna może zmniejszać klirens *digoksyny*, *kolchicyny*, *inhibitorów reduktazy HMG-CoA (statyn)* i etopozyd. Jeśli którykolwiek z tych leków jest podawany jednocześnie z cyklosporyną konieczne jest prowadzenie ścisłej obserwacji klinicznej pozwalającej na wczesne wykrycie toksycznego wpływu produktów leczniczych, a w konsekwencji zmniejszenie ich dawki lub odstawienie leków. Podczas jednoczesnego stosowania z cyklosporyną dawkowanie statyn należy zmniejszyć i należy unikać jednoczesnego stosowania pewnych statyn zgodnie z zaleceniami ich wytwórców. Zmiany w narażeniu na często stosowane statyny występujące pod wpływem cyklosporyny podsumowano w Tabeli 1. Leczenie statynami należy czasowo wstrzymać lub całkowicie przerwać u pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami miopatii lub u pacjentów z czynnikami ryzyka predysponującymi ich do ciężkiego uszkodzenia nerek, w tym z niewydolnością nerek w wyniku rozpadu mięśni prążkowanych.

Tabela 1 Podsumowanie zmian w AUC często stosowanych statyn pod wpływem cyklosporyny

Statyna	Dostępne dawki	Wielokrotność
---------	----------------	---------------

		AUC po zastosowaniu z cyklosporyną
Atorwastatyna	10-80 mg	8-10
Symwastatyna	10-80 mg	6-8
Fluwastatyna	20-80 mg	2-4
Lowastatyna	20-40 mg	5-8
Prawastatyna	20-80 mg	5-10
Rozuwastatyna	5-40 mg	5-10
Pitawastatyna	1-4 mg	4-6

Zaleca się ostrożność przy jednoczesnym podawaniu cyklosporyny razem z lerkanidypiną (patrz punkt 4.4).

W następstwie jednoczesnego podawania cyklosporyny i *aliskirenu*, będącego substratem P-gp, C_{max} aliskirenu zwiększyło się około 2,5 razy, a AUC około 5-krotnie. Jednakże profil farmakokinetyki cyklosporyny nie został istotnie zmieniony. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania cyklosporyny i aliskirenu (patrz punkt 4.3).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania eteksylanu dabigatranu ze względu na hamujące działanie cyklosporyny na P-gp (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie *nifedypiny* z cyklosporyną może powodować nasilenie przerostu drąża w porównaniu z przerostem obserwowanym po podaniu samej cyklosporyny.

Jednoczesne podawanie *diklofenaku* i cyklosporyny powoduje istotne statystycznie zwiększenie biodostępności diklofenaku. Możliwym następstwem może być odwracalne zaburzenie czynności nerek. Zwiększenie biodostępności diklofenaku jest najprawdopodobniej spowodowane zmniejszeniem dużego efektu pierwszego przejścia. Jeśli wraz z cyklosporyną podaje się *niesteroidowe leki przeciwzapalne* o małym efekcie pierwszego przejścia (np. kwas acetylosalicylowy), to nie należy spodziewać się zwiększenia ich biodostępności.

W badaniach z zastosowaniem *ewerolimusu* lub *syrolimusu* w skojarzeniu z pełnymi dawkami cyklosporyny w postaci mikroemulsji obserwowano zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Efekt ten zazwyczaj przemijał po zmniejszeniu dawki cyklosporyny. Ewerolimus i syrolimus wywierają nieznaczny wpływ na farmakokinetykę cyklosporyny. Jednoczesne podawanie cyklosporyny powoduje istotne zwiększenie stężenia ewerolimusu i syrolimusu we krwi.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania *leków oszczędzających potas* (np. *moczopędnych oszczędzających potas*, z grupy *inhibitorów konwertazy angiotensyny*, z grupy *antagonistów receptora angiotensyny II*) lub *leków zawierających potas*, ponieważ może to prowadzić do znaczącego zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi (patrz punkt 4.4).

Cyklosporyna może zwiększać stężenie *repaglinidu* w osoczu, tym samym powodując zwiększenie ryzyka hipoglikemii.

Jednoczesne podawanie *bozentanu* i cyklosporyny zdrowym ochotnikom powoduje kilkakrotne zwiększenie narażenia na bozentan i obserwowano 35% zmniejszenie narażenia na cyklosporynę. Jednoczesne podawanie cyklosporyny i bozentanu nie jest zalecane (patrz wyżej podpunkt „Leki, które powodują zmniejszenie stężenia cyklosporyny” oraz punkt 4.3).

Podawanie wielokrotnych dawek *ambrisentanu* i cyklosporyny zdrowym ochotnikom spowodowało około 2-krotne zwiększenie ekspozycji na ambrisentan, natomiast zwiększenie ekspozycji na cyklosporynę było marginalne (około 10%).

Znamienne zwiększenie ekspozycji na *antybiotyki antracyklinowe* (np. *doksorubicynę, mitoksantron, daunorubicynę*) obserwowano u pacjentów onkologicznych otrzymujących jednocześnie dożylnie leczenie antybiotykami antracyklinowymi i bardzo dużymi dawkami cyklosporyny.

Podczas leczenia cyklosporyną szczepienie może być mniej skuteczne i należy unikać stosowania żywych szczepionek atenuowanych.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję szczurów i królików.

Doświadczenie kliniczne w stosowaniu produktu leczniczego Sandimmun u kobiet w ciąży jest ograniczone. U kobiet w ciąży po przeszczepieniu narządów, otrzymujących leczenie immunosupresyjne, w tym cyklosporynę lub inne leki w połączeniu z cyklosporyną istnieje ryzyko przedwczesnego porodu (<37 tygodni).

Dostępne są ograniczone dane dotyczące dzieci narażonych na działanie cyklosporyny *in utero*, z obserwacji trwającej maksymalnie do wieku około 7 lat. U tych dzieci czynność nerek i ciśnienie krwi były prawidłowe. Brak jednak odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań z udziałem kobiet w ciąży i dlatego produktu leczniczego Sandimmun nie należy stosować w ciąży, chyba że możliwe korzyści dla matki uzasadniają ryzyko dla płodu. U kobiet w ciąży należy również wziąć pod uwagę zawartość etanolu w produkcie leczniczym Sandimmun (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Cyklosporyna przenika do mleka matki. U kobiet karmiących piersią należy również wziąć pod uwagę zawartość etanolu w produkcie leczniczym Sandimmun (patrz punkt 4.4). Matki otrzymujące leczenie produktem leczniczym Sandimmun nie powinny karmić piersią, z uwagi na ryzyko poważnych działań niepożądanych produktu leczniczego Sandimmun u noworodków/niemowląt karmionych piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie leku biorąc pod uwagę korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Dane dotyczące wpływu produktu leczniczego Sandimmun na płodność ludzi są ograniczone (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Sandimmun na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najważniejszych działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych i związanych z podawaniem cyklosporyny należą zaburzenia czynności nerek, drżenie, nadmierne owłosienie, nadciśnienie, biegunka, jadłowstręt, nudności i wymioty.

Liczne działania niepożądane związane ze stosowaniem cyklosporyny są zależne od dawki i reagują na jej zmniejszenie. Ogólne spektrum działań niepożądanych obserwowanych po podaniu cyklosporyny z powodu różnych wskazań jest zasadniczo takie samo. Jednakże występują różnice w częstości ich występowania i nasileniu. U pacjentów po zabiegach transplantacji w wyniku zastosowania dużej dawki początkowej i długotrwałego leczenia podtrzymującego, działania

niepożądane są częstsze i zwykle bardziej nasilone niż u pacjentów leczonych cyklosporyną z powodu innych wskazań.

Po podaniu dożylnym obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne (patrz punkt 4.4).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne cyklosporyną lub innymi lekami w skojarzeniu z cyklosporyną narażeni są na zwiększone ryzyko zakażeń (wirusowych, bakteryjnych, grzybiczych, pasożytniczych) (patrz punkt 4.4). Mogą wystąpić zarówno zakażenia uogólnione, jak i miejscowe. Może również dojść do nasilenia istniejących zakażeń poliomawirusem, które może prowadzić do związanej z nim nefropatii (PVAN) czy uaktywnienia wirusa JC, związanego z postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML). Zgłaszano zakażenia ciężkie i (lub) ze skutkiem śmiertelnym.

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne cyklosporyną lub innymi lekami w skojarzeniu z cyklosporyną występuje zwiększone ryzyko chłoniaków lub choroby limfoproliferacyjnej i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza nowotworów skóry. Częstość występowania nowotworów złośliwych zwiększa się wraz z intensywnością i czasem trwania leczenia (patrz punkt 4.4). Niektóre nowotwory złośliwe mogą zakończyć się zgonem.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych z badań klinicznych

Działania niepożądane z badań klinicznych (Tabela 1) zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane leku zostały wymienione według częstości ich występowania, poczynając od najczęstszych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane leku zostały wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, poszczególne grupy o określonej częstości każdego działania niepożądanego leku ustalono na podstawie następującej konwencji (CIOMS III): bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane leku występujące w badaniach klinicznych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często	Leukopenia
Niezbyt często	Małopłytkowość, niedokrwistość
Rzadko	Zespół hemolityczno-mocznicowy, mikroangiopatyczna niedokrwistość hemolityczna
Częstość nieznana*	Mikroangiopatia zakrzepowa, zakrzepowa plamica małopłytkowa

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często	Hiperlipidemia
Często	Hiperglikemia, jadłowstręt, hiperurykemia, hiperkaliemia, hipomagnezemia

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często	Drżenie, bóle głowy
Często	Drgawki, parestezje
Niezbyt często	Przedmiotowe i podmiotowe objawy encefalopatii, w tym zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES), takie jak drgawki, splątanie, dezorientacja, zmniejszona reaktywność, pobudzenie, bezsenność, zaburzenia widzenia, ślepotę korową, śpiączka, niedowład i ataksja mózdzkowa
Rzadko	Polineuropatia ruchowa
Bardzo rzadko	Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, w tym tarcza zastoinowa z możliwymi zaburzeniami widzenia w następstwie zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego niespowodowanego obecnością guza
Częstość nieznana*	Migrena

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze
Często	Uderzenia krwi do głowy

Zaburzenia żołądka i jelit

Często	Nudności, wymioty, dyskomfort/ból brzucha, biegunka, przerost dziąseł, wrzód trawienny
Rzadko	Zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często	Nieprawidłowa czynność wątroby (patrz punkt 4.4)
Częstość nieznana *	Toksyczny wpływ na wątrobę i uszkodzenie wątroby, w tym cholestaza, żółtaczką, zapalenie wątroby i niewydolność wątroby, niekiedy ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często	Hirsutyzm
Często	Trądzik, nadmierne owłosienie
Niezbyt często	Wysypki alergiczne

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często	Mialgia, kurcze mięśni
Rzadko	Oslabienie mięśni, miopatia

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo często	Zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4)
---------------	--

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko	Zaburzenia miesiączkowania, ginekomastia
--------	--

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często	Gorączka, uczucie zmęczenia
Niezbyt często	Obrzęki, zwiększenie masy ciała

* Zdarzenia niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, gdy częstość występowania działania niepożądanego jest nieznana z powodu braku możliwości określenia populacji wszystkich pacjentów stosujących lek.

Inne działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Zgłaszano raporty na życzenie oraz spontaniczne, dotyczące toksycznego działania na wątrobę i uszkodzenia wątroby, w tym cholestazę, żółtaczkę, zapalenie oraz niewydolność wątroby, u pacjentów leczonych cyklosporyną. Większość raportów dotyczyła pacjentów z istotnymi chorobami współistniejącymi, chorobami podstawowymi i innymi czynnikami zakłócającymi, w tym powikłaniami infekcyjnymi oraz stosujących jednocześnie leki o potencjalnym działaniu toksycznym na wątrobę. W niektórych przypadkach, głównie u pacjentów po przeszczepieniu, odnotowano zgony (patrz punkt 4.4).

Ostre i przewlekłe działanie toksyczne na nerki

Pacjenci otrzymujący schematy leczenia z zastosowaniem inhibitora kalcyneuryny (CNI), w tym cyklosporynę i schematy leczenia zawierające cyklosporynę podlegają zwiększonemu ryzyku ostrej lub przewlekłej nefrotoksyczności. Istnieją doniesienia z badań klinicznych oraz z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu związane ze stosowaniem produktu leczniczego Sandimmun. W przypadkach ostrej nefrotoksyczności zgłaszano zaburzenia homeostazy jonowej, takie jak hiperkaliemia, hipomagnezemia i hiperurykemia. Zgłoszenia dotyczące przewlekłych zmian morfologicznych obejmowały zwyrodnienie szkliste tętniczek, zanik kanalików i zwłóknienie śródmiąższowe (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych uczestniczyły dzieci w wieku od 1. roku życia, stosujące standardowe dawkowanie cyklosporyny, a profil bezpieczeństwa był porównywalny do profilu u osób dorosłych.

4.9 Przedawkowanie

Wartość LD₅₀ dla cyklosporyny podanej doustnie wynosi 2 329 mg/kg mc. u myszy, 1 480 mg/kg mc. u szczurów i >1 000 mg/kg mc. u królików. Wartość LD₅₀ dla cyklosporyny podanej dożylnie wynosi 148 mg/kg mc. u myszy, 104 mg/kg mc. u szczurów i 46 mg/kg mc. u królików.

Objawy

Doświadczenie z ostrym przedawkowaniem cyklosporyny jest ograniczone. Doustne dawki cyklosporyny do 10 g (około 150 mg/kg mc.) były tolerowane powodując stosunkowo niewielkie skutki kliniczne, takie jak wymioty, senność, ból głowy, częstoskurcz oraz, u kilku pacjentów, umiarkowanie ciężkie, odwracalne zaburzenia czynności nerek. Zgłaszano jednak ciężkie objawy zatrucia po przypadkowym pozajelitowym przedawkowaniu cyklosporyny u wcześniaków.

Leczenie

We wszystkich przypadkach przedawkowania należy stosować ogólne leczenie podtrzymujące i objawowe. W ciągu kilku godzin od przedawkowania doustnego korzystne może być wywołanie wymiotów i płukanie żołądka. Cyklosporyna nie jest w dużym stopniu usuwana z ustroju podczas dializy, nie daje się jej też usunąć przez podanie węgla aktywowanego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory kalcyneuryny, kod ATC: L04AD01

Cyklosporyna (znana również jako cyklosporyna A) jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 11 aminokwasów. Jest ona silnym środkiem immunosupresyjnym, który u zwierząt przedłuża utrzymywanie się allogenicznego przeszczepu skóry, serca, nerek, trzustki, szpiku, jelita cienkiego i płuc. Z badań wynika, że cyklosporyna hamuje rozwój odczynów odporności komórkowej, w tym reakcji na alloprzeszczep, opóźnionej nadwrażliwości skórnej, doświadczalnego alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia, zapalenia stawów wywołanego przez adiuwant Freund'a, reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), a także hamuje wytwarzanie przeciwciał zależne od limfocytów T. Na poziomie komórkowym hamuje wytwarzanie i uwalnianie limfokin, w tym interleukiny 2 (czynnika wzrostu limfocytów T, TCGF). Wydaje się, że cyklosporyna blokuje limfocyty w stanie spoczynku w fazie G₀ lub G₁ cyklu komórkowego i hamuje stymulowane przez antygen uwalnianie limfokin przez pobudzone limfocyty T.

Ze wszystkich dostępnych dowodów wynika, że cyklosporyna działa swoiście i odwracalnie na limfocyty. W odróżnieniu od leków cytostatycznych nie tłumi czynności krwiotwórczej i nie wpływa na czynność fagocytów.

Przeszczepianie narządów i szpiku u ludzi wykonywano z powodzeniem stosując cyklosporynę w celu zapobiegania i leczenia reakcji odrzucania oraz GVHD. Cyklosporyna była z powodzeniem stosowana u pacjentów po przeszczepieniu wątroby zarówno u HCV (HCV, ang. *Hepatitis C Virus*) pozytywnych jak i negatywnych. Korzyści z leczenia cyklosporyną wykazano także w różnych stanach chorobowych, o których wiadomo lub uważa się, że są pochodzenia autoimmunologicznego.

Dzieci i młodzież: Wykazano skuteczność cyklosporyny w zespole nerczycowym zależnym od steroidów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu produktu leczniczego Sandimmun maksymalne stężenia cyklosporyny we krwi są osiągane w ciągu 1 do 6 godzin. Bezwzględna dostępność biologiczna cyklosporyny po doustnym podaniu produktu leczniczego Sandimmun wynosi 20 do 50%. Wchłanianie cyklosporyny jest zmienne i może zależeć od przyjęcia pokarmu. Po podaniu produktu leczniczego Sandimmun z wysokotłuszczowym posiłkiem obserwowano około 37% zwiększenie AUC/C_{max}. W zakresie dawek

terapeutycznych maksymalne stężenia leku w osoczu oraz pole pod krzywą zależności stężenia od czasu są proporcjonalne do dawki; jednak w przypadku krwi pełnej zależność ta jest nieliniowa. Sandimmun roztwór doustny i miękkie żelatynowe kapsułki żelatynowe są biorównoważne. Zmienność między- i wewnątrzosobnicza waha się od 18 do 74%.

Dystrybucja

Cyklosporyna ulega dystrybucji głównie do tkanek poza krwią, a średnia pozorna objętość dystrybucji wynosi 3,5 l/kg. We krwi, 33 do 47% znajduje się w osoczu, 4 do 9% w limfocytach, 5 do 12% w granulocytach i 41 do 58% w krwinkach czerwonych. W osoczu około 90% cyklosporyny jest związane z białkami, głównie z lipoproteinami.

Metabolizm

Cyklosporyna jest w znacznym stopniu metabolizowana do ok. 15 metabolitów. Metabolizm zachodzi głównie w wątrobie za pośrednictwem cytochromu P450 3A4 (CYP3A4), a główne szlaki metaboliczne to mono- i dihydroksylacja oraz N-demetylacja w różnych miejscach cząsteczki. Wszystkie zidentyfikowane do tej pory metabolity zawierają nienaruszoną strukturę peptydową związku macierzystego; niektóre z nich wywierają słabe działanie immunosupresyjne (o nasileniu stanowiącym maksymalnie jedną dziesiątą działania leku w postaci niezmienionej).

Eliminacja

Istnieją bardzo duże różnice w zgłaszanych danych dotyczących końcowego okresu półtrwania cyklosporyny, w zależności od zastosowanej metody i docelowej populacji. Końcowy okres półtrwania wahał się od 6,3 godzin u zdrowych ochotników do 20,4 godzin u pacjentów z ciężką chorobą wątroby. Lek jest wydalany głównie z żółcią, zaledwie 6% dawki doustnej jest wydalone z moczem, a mniej niż 1% jest wydalone w postaci niezmienionej (patrz punkty 4.2 i 4.4). Okres połowicznej eliminacji u pacjentów po przeszczepieniu nerki wynosił około 11 godzin, mieszcząc się w zakresie od 4 do 25 godzin.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W badaniu z udziałem pacjentów z krańcową niewydolnością nerek, klirens układowy stanowił około dwie trzecie średniego klirensu układowego u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Mniej niż 1% podanej dawki jest usuwane za pomocą dializy.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić około 2- do 3-krotne zwiększenie AUC cyklosporyny. W badaniu z udziałem pacjentów z ciężką chorobą wątroby i marskością wątroby potwierdzoną w biopsji okres półtrwania w fazie eliminacji wyniósł 20,4 godz. (zakres od 10,8 do 48,0 godz.) w porównaniu z 7,4 do 11,0 godz. u osób zdrowych.

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne pochodzące od dzieci i młodzieży, którym podawano produkt leczniczy Sandimmun Neoral lub Sandimmun są bardzo ograniczone. U 15 pacjentów w wieku 3-16 lat po przeszczepieniu nerki klirens cyklosporyny z krwi pełnej po dożylnym podaniu produktu leczniczego Sandimmun wyniósł $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg mc. (oznaczanie metodą radioimmunologiczną (RIA) Cyclo-trac). W badaniu z udziałem 7 pacjentów w wieku 2-16 lat po przeszczepieniu nerki klirens cyklosporyny wahał się od 9,8 do 15,5 ml/min/kg mc. U 9 pacjentów w wieku 0,65-6 lat po przeszczepieniu wątroby klirens wyniósł $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg mc (oznaczanie metodą HPLC). W porównaniu z populacją pacjentów dorosłych po przeszczepieniu, różnice w biodostępności pomiędzy produktem leczniczym Sandimmun Neoral a Sandimmun występujące u dzieci są porównywalne do tych obserwowanych u osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Cyklosporyna nie wykazywała działania mutagennego ani teratogennego w standardowych układach testów po podaniu doustnym (szczurom w dawce do 17 mg/kg mc. na dobę i królikom w dawce do

30 mg/kg mc. na dobę doustnie). Na poziomie dawek toksycznych (u szczurów 30 mg/kg mc. na dobę, a u królików 100 mg/kg mc. na dobę doustnie), cyklosporyna miała działanie toksyczne na zarodek i płód, co miało wyraz w zwiększonej śmiertelności potomstwa w okresie przed- i pourodzeniowym, zmniejszonej masie ciała płodów oraz związanymi z tym faktem opóźnieniami w rozwoju kośćca.

W dwóch opublikowanych badaniach naukowych, króliki narażone na działanie cyklosporyny *in utero* (10 mg/kg mc. na dobę podskórnie) wykazywały zmniejszoną liczbę nefronów, hipertrofię nerek, układowe nadciśnienie i postępującą niewydolność nerek do wieku 35 tygodni. U płodów ciężarnych samic szczura, które otrzymywały 12 mg/kg mc. na dobę cyklosporyny dożylnie (dwukrotność zalecanej dawki dożylnej u ludzi) obserwowano zwiększoną częstość występowania ubytku przegrody międzykomorowej. Wyników tych nie uzyskano u innych gatunków, a ich znaczenie dla ludzi nie jest znane. Nie wykazano zaburzeń płodności w badaniach na szczurach obu płci.

Cyklosporynę badano w szeregu testów *in vitro* i *in vivo* w celu wykrycia działania genotoksycznego, nie stwierdzając dowodów na klinicznie istotne działania mutagenne.

Badania działania rakotwórczego wykonano na samcach i samicach szczurów i myszy. W 78-tygodniowym badaniu u myszy, w dawkach 1, 4 i 16 mg/kg mc. na dobę, wykazano istotną statystycznie tendencję występowania chłoniaków limfocytowych u samic, a u samców otrzymujących pośrednią dawkę liczba przypadków nowotworów z komórek wątrobowych istotnie przekroczyła wartość kontrolną. W 24-miesięcznym badaniu wykonanym na szczurach z zastosowaniem dawek 0,5; 2 i 8 mg/kg mc. na dobę, częstość występowania gruczolaków z komórek wysepek trzustkowych (Langerhansa) była istotnie większa po podaniu małej dawki niż w grupie kontrolnej. Częstość występowania nowotworów z komórek wątrobowych i gruczolaków z komórek wysp trzustkowych nie była zależna od dawki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Etanol bezwodny
Olej kukurydziany zekstryfikowany
Olej kukurydziany rafinowany

Otoczka kapsułki

Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Glicerol 85%
Sorbitolowy syrop specjalny
Żelatyna

Zawartość kapsułki

Etanol bezwodny
Olej kukurydziany zekstryfikowany
Olej kukurydziany rafinowany

Otoczka kapsułki

Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Glicerol 85%
Sorbitolowy syrop specjalny
Żelatyna

Zawartość kapsułki

Etanol bezwodny

Olej kukurydziany zekstryfikowany
Olej kukurydziany rafinowany

Otoczka kapsułki

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Glicerol 85%

Sorbitolowy syrop specjalny

Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Kapsułki należy pozostawić w blistrze do chwili użycia i przechowywać w temperaturze nieprzekraczającej 30°C. Po otwarciu opakowania blistrowego odczuwa się charakterystyczny zapach. Jest to prawidłowe i nie oznacza, że kapsułki nie nadają się do użytku.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z dwustronnym aluminium, pokryte folią aluminiową od spodu i folią aluminiową na stronie wierzchniej.

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej {Kraj członkowski,
nazwa agencji}

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sandimmun i nazwy produktów związanych (patrz Annex I) 100 mg/ml roztwór doustny
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu doustnego zawiera 100 mg cyklosporyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Etanol: 100 mg/ml. Sandimmun roztwór doustny zawiera 12,6% (w stosunku objętościowym) etanolu (10,0% etanolu w stosunku wagowo-objętościowym).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny

Roztwór w kolorze od żółtego do brązowawożółtego, przezroczysty lub z małą ilością bardzo drobnego osadu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przeszczepianie

Przeszczepianie narządów miękkich

Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu po przeszczepieniu narządów miękkich.

Leczenie komórkowego odrzucenia przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne.

Przeszczepianie szpiku

Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu po allogenicznej transplantacji szpiku i transplantacji komórek macierzystych.

Zapobieganie lub leczenie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, ang. *graft-versus-host disease*).

Wskazania pozatransplantacyjne

Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka

Leczenie zagrażającego utratą wzroku, zapalenia błony naczyniowej pośredniego lub tylnego odcinka oka pochodzenia niezakaźnego, gdy leczenie konwencjonalne było nieskuteczne lub powodowało nieakceptowalne działania niepożądane.

Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka w chorobie Behçet'a z nawracającymi reakcjami zapalnymi, obejmującymi siatkówkę u pacjentów bez objawów neurologicznych.

Zespół nerczycowy

Steroidozależny i steroidooporny zespół nerczycowy, wywołany przez pierwotne choroby kłębuszków nerkowych, takie jak nefropatie z minimalnymi zmianami, ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków lub błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych.

Produkt leczniczy Sandimmun może być stosowany do wywołania remisji i jej utrzymania. Może też być użyty do podtrzymania remisji wywołanej steroidami, co pozwala na odstawienie steroidów.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów.

Łuszczyca

Leczenie ciężkiej łuszczycy u pacjentów, u których konwencjonalne leczenie jest nieskuteczne lub niewskazane.

Atopowe zapalenie skóry

Produkt leczniczy Sandimmun jest wskazany u pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których konieczne jest leczenie ogólne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Podane zakresy dawek dla podania doustnego mają służyć wyłącznie jako wskazówki.

Dobowe dawki produktu leczniczego Sandimmun należy podawać w dwóch dawkach podzielonych, rozłożonych w równych odstępach w ciągu doby. Zaleca się, by produkt leczniczy Sandimmun był przyjmowany według stałego planu w odniesieniu do pory dnia i posiłków.

Produkt leczniczy Sandimmun może być przepisywany wyłącznie przez lub w ścisłej współpracy z lekarzem posiadającym doświadczenie w prowadzeniu terapii immunosupresyjnej i (lub) przeszczepianiu narządów.

Przeszczepianie

Przeszczepianie narządów mięszkowych

Leczenie produktem leczniczym Sandimmun należy rozpocząć w ciągu 12 godzin przed transplantacją, dawką od 10 do 15 mg/kg mc. podaną w 2 dawkach podzielonych. Dawka ta powinna być stosowana przez 1 do 2 tygodni po operacji jako dawka dobową i powinna ona być stopniowo zmniejszana, odpowiednio do stężenia cyklosporyny we krwi, aż do osiągnięcia zalecanej dawki podtrzymującej wynoszącej około 2 do 6 mg/kg mc. na dobę podawanej w 2 dawkach podzielonych.

Jeżeli produkt leczniczy Sandimmun jest podawany razem z innymi lekami immunosupresyjnymi (np. z kortykosteroidami lub jako składnik leczenia trzema lub czterema produktami leczniczymi), mogą być stosowane mniejsze dawki (np. 3 do 6 mg/kg mc. na dobę w początkowym okresie leczenia, podawane w 2 dawkach podzielonych).

Przeszczepianie szpiku

Pierwszą dawkę należy podać w dniu poprzedzającym transplantację. W większości przypadków zaleca się zastosowanie w tym celu produktu leczniczego Sandimmun w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Zalecana dawka wynosi 3 do 5 mg/kg mc. na dobę. Tę dawkę podaje się w infuzjach dożylnych w czasie do 2 tygodni bezpośrednio po transplantacji, a następnie zaleca się doustne leczenie podtrzymujące produktem leczniczym Sandimmun w dawce około 12,5 mg/kg mc. na dobę, podawanej w 2 dawkach podzielonych.

Leczenie podtrzymujące należy kontynuować przez co najmniej 3 miesiące (i najlepiej przez 6 miesięcy), następnie należy stopniowo zmniejszać dawkę aż do odstawienia produktu w rok po transplantacji.

Jeżeli produkt leczniczy Sandimmun jest podawany od początku leczenia, to zaleca się dawkę od 12,5 do 15 mg/kg mc. na dobę, podawaną w 2 dawkach podzielonych, zaczynając od dnia poprzedzającego transplantację.

Stosowanie większych dawek produktu leczniczego Sandimmun lub dożylnie podanie produktu leczniczego Sandimmun może być konieczne w przypadku zaburzeń żołądka i jelit, które mogą zmniejszyć wchłanianie.

U niektórych pacjentów, po przerwaniu podawania cyklosporyny może wystąpić choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), jednak zwykle ustępuje ona po ponownym podaniu cyklosporyny. W takich przypadkach należy podać początkowo doustną dawkę uderzeniową wynoszącą 10 do 12,5 mg/kg mc., a następnie codziennie podawać doustną dawkę podtrzymującą w wysokości, która wcześniej dawała zadowalające wyniki. W leczeniu łagodnej, przewlekłej GVHD należy stosować małe dawki produktu leczniczego Sandimmun.

Wskazania pozatransplantacyjne

Podczas stosowania produktu leczniczego Sandimmun w którymkolwiek z podanych wskazań pozatransplantacyjnych, należy przestrzegać następujących zasad ogólnych:

Przed rozpoczęciem leczenia należy w sposób wiarygodny określić czynność nerek, w co najmniej dwóch pomiarach. U dorosłych do oszacowania czynności nerek można wykorzystać szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR, ang. *estimated glomerular filtration rate*) obliczany za pomocą wzoru MDRD, a u dzieci i młodzieży do obliczania eGFR należy użyć odpowiedniego wzoru. Produkt leczniczy Sandimmun może zaburzać czynność nerek, dlatego konieczna jest częsta kontrola ich czynności. Jeżeli wartość eGFR zmniejszy się o ponad 25% poniżej wartości początkowej w więcej niż jednym oznaczeniu, to należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Sandimmun o 25 do 50%. Jeśli zmniejszenie wartości eGFR przekracza 35% względem stanu początkowego, należy rozważyć dalsze zmniejszenie dawki produktu leczniczego Sandimmun. Zalecenia te obowiązują nawet, jeżeli stężenie kreatyniny mieści się w zakresie normy laboratoryjnej. Jeśli zmniejszenie dawki nie spowoduje poprawy wartości eGFR w ciągu jednego miesiąca, leczenie produktem leczniczym Sandimmun należy przerwać (patrz punkt 4.4).

Konieczna jest regularna kontrola ciśnienia tętniczego krwi.

Oznaczenie stężenia bilirubiny i parametrów pozwalających ocenić czynność wątroby jest konieczne przed rozpoczęciem leczenia, a w trakcie terapii zaleca się ściśle monitorowanie tych wartości. Oznaczenie surowiczego stężenia lipidów, potasu, magnezu i kwasu moczowego jest zalecane przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w czasie jego trwania.

We wskazaniach pozatransplantacyjnych okazjonalne monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi może być istotne, np. w sytuacji, gdy produkt leczniczy Sandimmun jest stosowany jednocześnie z substancjami mogącymi wpływać na farmakokinetykę cyklosporyny lub w przypadku nietypowej odpowiedzi klinicznej (np. braku skuteczności lub zwiększonej nietolerancji leku w postaci zaburzeń czynności nerek).

Prawidłową drogą podania jest podanie doustne. W przypadku stosowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy zachować staranność w podaniu odpowiedniej dawki dożylniej będącej odpowiednikiem dawki doustnej. Zaleca się konsultację z lekarzem doświadczonym w stosowaniu cyklosporyny.

Całkowita dawka dobową nie może być większa niż 5 mg/kg mc., z wyjątkiem pacjentów z endogennym zapaleniem błony naczyniowej oka zagrażającym utratą wzroku i dzieci z zespołem nerczycowym.

W leczeniu podtrzymującym należy indywidualnie określić najmniejszą skuteczną, dobrze tolerowaną dawkę leku.

U pacjentów, u których po upływie określonego czasu (szczegółowe informacje, patrz niżej) nie nastąpi wystarczająca odpowiedź na leczenie lub podawanie dawki skutecznej będzie niezgodne z ustalonymi wskazówkami dotyczącymi bezpieczeństwa, leczenie produktem leczniczym Sandimmun należy przerwać.

Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka

Do wywołania remisji zalecana jest dawka początkowa 5 mg/kg mc. na dobę, podawana doustnie w 2 dawkach podzielonych aż do uzyskania remisji czynnego zapalenia błony naczyniowej oka i poprawy ostrości widzenia. W opornych przypadkach dawkę można zwiększyć na pewien czas do 7 mg/kg mc. na dobę.

Aby osiągnąć początkową remisję lub zapobiec zaostrzeniom stanów zapalnych gałki ocznej można dodatkowo podawać kortykosteroidy układowe w dawkach dobowych 0,2 do 0,6 mg/kg mc. prednizonu lub równoważną dawkę odpowiednika, jeśli leczenie samym produktem leczniczym Sandimmun nie jest wystarczające. Po 3 miesiącach dawkę kortykosteroidów można stopniowo zmniejszyć do wielkości odpowiadającej najmniejszej skutecznej dawce.

W leczeniu podtrzymującym dawkę należy powoli zmniejszać do najmniejszej skutecznej. W okresie remisji nie powinna być ona większa niż 5 mg/kg mc. na dobę.

Przed podaniem leków immunosupresyjnych należy wykluczyć zakaźne przyczyny zapalenia błony naczyniowej oka.

Zespół nerczycowy

Aby wywołać remisję, zalecaną dawkę dobową należy podawać w 2 podzielonych dawkach doustnych.

Jeśli czynność nerek (z wyjątkiem białkomoczu) jest prawidłowa, zaleca się następujące dawki dobowe:

- dorośli: 5 mg/kg mc.
- dzieci: 6 mg/kg mc.

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek dawka początkowa nie powinna być większa niż 2,5 mg/kg mc. na dobę.

Jeżeli działanie produktu leczniczego Sandimmun stosowanego w monoterapii nie jest zadowalające, zaleca się dołączenie małych dawek doustnych kortykosteroidów, szczególnie u pacjentów opornych na steroidy.

Czas do uzyskania poprawy waha się od 3 do 6 miesięcy w zależności od rodzaju glomerulopatii. Jeżeli po tym czasie nie obserwuje się poprawy, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Sandimmun.

Dawki należy dostosowywać indywidualnie, zależnie od ich skuteczności (wielkość białkomoczu) i bezpieczeństwa stosowania, ale nie powinny one być większe niż 5 mg/kg mc. na dobę u dorosłych i 6 mg/kg mc. na dobę u dzieci.

W leczeniu podtrzymującym dawkę należy powoli zmniejszać do najmniejszej skutecznej.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Przez pierwsze 6 tygodni leczenia zaleca się dawkę 3 mg/kg mc. na dobę, doustnie w 2 dawkach podzielonych. Jeżeli efekt jest niewystarczający, dawkę można stopniowo zwiększać do granic indywidualnej tolerancji, ale nie powyżej 5 mg/kg mc. na dobę. W celu osiągnięcia pełnej skuteczności może być potrzebne stosowanie produktu leczniczego Sandimmun przez okres do 12 tygodni.

W leczeniu podtrzymującym dawkę należy dobrać indywidualnie uzyskując najmniejszą dawkę skuteczną, zgodnie z tolerancją.

Produkt leczniczy Sandimmun można podawać jednocześnie z małymi dawkami kortykosteroidów i (lub) niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) (patrz punkt 4.4). Produkt leczniczy

Sandimmun można również podawać w połączeniu z małą dawką tygodniową metotreksatu u pacjentów, u których nie udaje się osiągnąć zadowalającej poprawy po stosowaniu samego metotreksatu. Dawka początkowa produktu leczniczego Sandimmun wynosi wtedy 2,5 mg/kg mc. na dobę podawana w 2 dawkach podzielonych. Należy wziąć pod uwagę możliwość zwiększania dawki w zależności od tolerancji leku.

Łuszczyca

Leczenie produktem leczniczym Sandimmun powinno być rozpoczynane przez lekarzy doświadczonych w rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy. Z powodu różnorodnego przebiegu tej choroby, dawka musi być ustalona indywidualnie. W celu wywołania remisji zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg/kg mc. na dobę, doustnie w 2 dawkach podzielonych. Jeżeli po miesiącu nie ma poprawy, dawkę można stopniowo zwiększać, nie przekraczając 5 mg/kg mc. na dobę. Leczenie należy przerwać, jeżeli stosując dawkę 5 mg/kg mc. na dobę nie można osiągnąć w ciągu 6 tygodni wystarczającej skuteczności lub jeżeli dawka skuteczna nie jest uważana za bezpieczną (patrz punkt 4.4).

Początkowa dawka 5 mg/kg mc. na dobę jest uzasadniona u pacjentów, których stan wymaga szybkiej poprawy. Po osiągnięciu zadowalającej poprawy można przerwać podawanie produktu leczniczego Sandimmun, a w przypadku nawrotu choroby ponownie zastosować produkt w skutecznej poprzednio dawce. U niektórych pacjentów może być konieczne kontynuowanie leczenia podtrzymującego.

W leczeniu podtrzymującym dawkę należy ustalić indywidualnie, aby uzyskać najmniejszą skuteczną dawkę leku. Nie powinna ona być większa niż 5 mg/kg mc. na dobę.

Atopowe zapalenie skóry

Leczenie produktem leczniczym Sandimmun powinno być rozpoczynane przez lekarzy doświadczonych w rozpoznawaniu i leczeniu atopowego zapalenia skóry. Z powodu różnorodnego przebiegu tej choroby, dawka musi być ustalona indywidualnie. Zalecany zakres dawek wynosi od 2,5 do 5 mg/kg mc. na dobę, podawanych doustnie w 2 dawkach podzielonych. Jeżeli dawka początkowa 2,5 mg/kg mc. na dobę nie pozwala osiągnąć zadowalającej poprawy w ciągu 2 tygodni leczenia, można ją szybko zwiększyć do dawki maksymalnej 5 mg/kg mc. na dobę. W bardzo ciężkich przypadkach, uzyskanie szybkiej i odpowiedniej kontroli choroby jest bardziej prawdopodobne po podaniu dawki początkowej 5 mg/kg mc. na dobę. Po osiągnięciu zadowalającej poprawy, dawkę należy stopniowo zmniejszać i jeżeli to możliwe, przerwać podawanie produktu leczniczego Sandimmun. W przypadku nawrotu choroby można zastosować ponowne leczenie produktem leczniczym Sandimmun.

Chociaż 8 tygodniowy cykl leczenia może wystarczyć do uzyskania całkowitego ustąpienia zmian, wykazano, że leczenie przez okres do 1 roku jest skuteczne i dobrze tolerowane pod warunkiem przestrzegania zaleceń monitorowania.

Zmiana leczenia między doustnymi postaciami cyklosporyny

Zmiana leczenia z jednego doustnego produktu cyklosporyny na inny powinno odbywać się z zachowaniem ostrożności i pod nadzorem lekarza, włącznie z monitorowaniem stężenia cyklosporyny we krwi u pacjentów po transplantacji.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Wszystkie wskazania

Cyklosporyna jest w stopniu minimalnym wydalana przez nerki, a zaburzenia czynności nerek nie mają dużego wpływu na jej farmakokinetykę (patrz punkt 5.2). Jednak ze względu na możliwe działania nefrotoksyczne (patrz punkt 4.8), zaleca się uważne monitorowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Wskazania pozatransplantacyjne

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek nie powinni otrzymywać cyklosporyny, z wyjątkiem pacjentów leczonych z powodu zespołu nerczycowego (patrz podpunkt dotyczący dodatkowych

środków ostrożności we wskazaniach pozatransplantacyjnych w punkcie 4.4). U pacjentów z zespołem nerczycowym i zaburzeniami czynności nerek dawka początkowa nie powinna być większa niż 2,5 mg/kg mc. na dobę.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Cyklosporyna jest intensywnie metabolizowana przez wątrobę. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić około 2 do 3-krotne zwiększenie ekspozycji na cyklosporynę. Może zająć konieczność zmniejszenia dawki leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, aby utrzymać stężenia leku we krwi w zalecanym zakresie wartości docelowych (patrz punkty 4.4 i 5.2) i zaleca się monitorowanie stężeń cyklosporyny we krwi aż do ich stabilizacji.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych uczestniczyły dzieci w wieku od 1. roku życia. W kilku badaniach u dzieci i młodzieży było konieczne podanie większych dawek cyklosporyny na kg masy ciała niż te stosowane u osób dorosłych i były one tolerowane.

Nie ma zaleceń do stosowania produktu leczniczego Sandimmun u dzieci we wskazaniach pozatransplantacyjnych, z wyjątkiem zespołu nerczycowego (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Sandimmun u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów przyjmujących cyklosporynę, pacjenci w wieku co najmniej 65 lat mieli większą skłonność do występowania nadciśnienia skurczowego w czasie trwania terapii oraz do zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy do wartości $\geq 50\%$ powyżej wartości wyjściowych po 3 do 4 miesiącach leczenia.

Należy zawsze zachować ostrożność ustalając dawkę dla osób w wieku podeszłym, zazwyczaj zaczynając od dawek z dolnego zakresu terapeutycznego, ze względu na częstsze występowanie gorszej czynności wątroby, nerek lub serca, a także chorób współistniejących lub konieczności przyjmowania innych leków oraz zwiększoną podatność na zakażenia.

Sposób podawania

Podanie doustne

Produkt leczniczy Sandimmun roztwór doustny należy rozcieńczyć w szklanym naczyniu (nie plastikowym) w zimnym napoju czekoladowym, mleku, soku owocowym lub coca-coli bezpośrednio przed zażyciem, dobrze wymieszać i natychmiast wypić. Do rozcieńczania nie należy stosować grejpfruta ani soku grejpfrutowego ze względu na jego możliwy wpływ na układ enzymów zależnych od cytochromu P450 (patrz punkt 4.5). Strzykawka nie może zetknąć się z rozcieńczalnikiem. Jeżeli trzeba ją oczyścić, nie należy jej przepłukiwać, ale wytrzeć od zewnątrz suchą chusteczką (patrz punkt 6.6).

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego
Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Leczenie skojarzone z produktami zawierającymi *Hypericum perforatum* (ziele dziurawca) (patrz punkt 4.5).

Leczenie skojarzone z lekami będącymi substratami dla transportera wielolekowego glikoproteiny P lub białek transportujących aniony organiczne (OATP) oraz z lekami zawierającymi np. bozentan,

eteksylan dabigatranu i aliskiren (patrz punkt 4.5), których zwiększone stężenie w osoczu jest związane z występowaniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadzór medyczny

Produkt leczniczy Sandimmun może być przepisywany tylko przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu immunosupresyjnym, którzy mogą zapewnić właściwą obserwację podczas leczenia, w tym regularne pełne badania lekarskie, pomiar ciśnienia tętniczego krwi i kontrolę laboratoryjnych parametrów, na podstawie których określa się bezpieczeństwo stosowania. Pacjenci po transplantacji powinni być w okresie leczenia cyklosporyną prowadzeni przez ośrodki mające możliwość wykonania odpowiednich badań laboratoryjnych oraz zapewnienia odpowiedniej interwencji medycznej. Lekarz odpowiedzialny za leczenie podtrzymujące powinien otrzymać pełną informację potrzebną do obserwacji pooperacyjnej.

Chłoniaki i inne nowotwory złośliwe

Tak jak inne leki immunosupresyjne, cyklosporyna zwiększa ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, szczególnie nowotworów skóry. Wydaje się, że zwiększenie ryzyka jest związane ze stopniem i czasem trwania immunosupresji, a nie z zastosowaniem konkretnego leku.

Dlatego zaleca się ostrożność w czasie stosowania wielolekowych schematów leczenia immunosupresyjnego (w tym cyklosporyny). Mogą one prowadzić do rozwoju chorób limfoproliferacyjnych i nowotworów narządów miękkich. W niektórych przypadkach zakończyły się one zgonem.

Ze względu na ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych skóry, pacjenci leczeni produktem leczniczym Sandimmun, w szczególności pacjenci z łuszczycą lub atopowym zapaleniem skóry, powinni być poinformowani o konieczności unikania ekspozycji na światło słoneczne bez stosowania filtrów ochronnych oraz na promieniowanie UVB lub fotochemioterapię PUVA.

Zakażenia

Tak jak inne leki immunosupresyjne, cyklosporyna zwiększa ryzyko rozwoju różnych zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, pasożytniczych i wirusowych. Często są one wywoływane przez drobnoustroje oportunistyczne. U pacjentów przyjmujących cyklosporynę obserwowano uaktywnione zakażenia utajonymi wirusami polio, które mogą prowadzić do związanej z nimi nefropatii (PVAN, ang. *polyomavirus-associated nephropathy*), szczególnie nefropatii związanej z zakażeniem wirusem BK (BKVN, ang. *BK virus nephropathy*), czy związanej z zakażeniem wirusem JC postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*). Zdarzenia te są często związane z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i powinny być uwzględniane w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi z pogarszającą się czynnością nerek czy objawami neurologicznymi. Takie zakażenia mogą być ciężkie i (lub) prowadzić do zgonu pacjenta. Należy zastosować skuteczne metody zapobiegawcze i lecznicze, szczególnie u pacjentów, u których stosuje się długotrwale wielolekową immunosupresję.

Toksyczne działanie na nerki

Częstym i potencjalnie ciężkim powikłaniem leczenia produktem leczniczym Sandimmun może być zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika. Wymienione zmiany czynnościowe są zależne od dawki i początkowo są odwracalne, ustępując zwykle po zmniejszeniu dawki. W czasie długotrwałego leczenia u niektórych pacjentów mogą wystąpić zmiany strukturalne w nerkach (np. zwłóknienie śródmiąższowe), które u biorców przeszczepów nerkowych należy odróżniać od zmian wywoływanych przez przewlekłą reakcję odrzucania. Z tego względu konieczne jest częste kontrolowanie czynności nerek, zgodnie z lokalnymi wytycznymi obowiązującymi dla danego wskazania (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Toksyczne działanie na wątrobę

Produkt leczniczy Sandimmun może także powodować zależne od dawki i przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, a niekiedy też aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.8). Zgłaszano raporty na życzenie oraz spontaniczne, dotyczące toksycznego działania na wątrobę i uszkodzenia wątroby, w tym cholestazę, żółtaczkę, zapalenie oraz niewydolność wątroby, u pacjentów leczonych cyklosporyną. Większość raportów dotyczyła pacjentów z istotnymi chorobami współistniejącymi, chorobami podstawowymi i innymi czynnikami zakłócającymi, w tym powikłaniami infekcyjnymi oraz stosujących jednocześnie leki o potencjalnym działaniu toksycznym na wątrobę. W niektórych przypadkach, głównie u pacjentów po przeszczepieniu, odnotowano zgony (patrz punkt 4.8). Należy dokładnie monitorować parametry określające czynność wątroby, a ich nieprawidłowe wartości mogą powodować konieczność zmniejszenia dawki (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

U pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek powinna być kontrolowana ze szczególną uwagą.

Monitorowanie stężenia cyklosporyny (patrz punkt 4.2)

Gdy produkt leczniczy Sandimmun jest stosowany u pacjentów po przeszczepieniu, ważnym parametrem bezpieczeństwa jest rutynowe monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi. Do monitorowania stężenia cyklosporyny we krwi pełnej najlepiej stosować swoiste przeciwciała monoklonalne (określające stężenie leku w postaci niezmienionej). Można też zastosować metodę HPLC, za pomocą której można również oznaczyć lek w postaci niezmienionej. Jeżeli pomiarów dokonuje się w osoczu lub surowicy, to należy postępować według standardowych protokołów separacji surowicy/osocza (czas i temperatura). Aby zapewnić dawkowanie powodujące odpowiednią immunosupresję u biorców przeszczepów wątroby, w początkowym okresie monitorowania należy stosować swoiste przeciwciała monoklonalne albo wykonywać równoległe pomiary, stosując swoiste i nieswoiste przeciwciała monoklonalne.

U pacjentów leczonych we wskazaniach pozatransplantacyjnych zaleca się okazjonalne monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi, np. wtedy, gdy produkt leczniczy Sandimmun jest podawany jednocześnie z substancjami mogącymi wpływać na farmakokinetykę cyklosporyny lub w przypadku nietypowej odpowiedzi klinicznej (np. braku skuteczności lub zwiększonej nietolerancji leku jak w przypadku zaburzeń czynności nerek).

Należy pamiętać, że stężenie cyklosporyny we krwi, osoczu lub surowicy jest tylko jednym z wielu czynników wpływających na stan kliniczny pacjenta. Dlatego wyniki powinny służyć tylko jako wskazówka do ustalania dawkowania w zależności od innych parametrów klinicznych i laboratoryjnych.

Nadciśnienie

W czasie leczenia produktem leczniczym Sandimmun należy regularnie kontrolować ciśnienie tętnicze krwi. W przypadku wystąpienia nadciśnienia tętniczego należy zastosować odpowiednie leczenie obniżające ciśnienie. Należy preferować środki przeciwnadciśnieniowe, które nie mają wpływu na farmakokinetykę cyklosporyny, np. izradypina (patrz punkt 4.5).

Zwiększenie stężenia lipidów we krwi

Przed leczeniem oraz po zakończeniu pierwszego miesiąca leczenia wskazane jest oznaczenie stężenia lipidów, ponieważ donoszono, że Sandimmun może w rzadkich przypadkach powodować przemijające, nieznaczne zwiększenie ich stężenia we krwi. W razie stwierdzenia zwiększenia stężenia lipidów należy rozważyć ograniczenie spożycia tłuszczów i jeżeli to wskazane, zmniejszenie dawki cyklosporyny.

Hiperkaliemia

Cyklosporyna zwiększa ryzyko wystąpienia hiperkaliemii, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy również zachować ostrożność podając cyklosporynę z lekami oszczędzającymi potas (np. lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, lekami z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, lekami z grupy antagonistów receptora angiotensyny II) lub lekami zawierającymi potas oraz u pacjentów stosujących dietę o dużej zawartości potasu). W takich przypadkach zaleca się kontrolę stężenia potasu.

Hipomagnezemia

Cyklosporyna zwiększa klirens magnezu. Może to prowadzić do hipomagnezemii, szczególnie w okresie okołotransplantacyjnym. Dlatego w tym okresie zaleca się badanie stężenia magnezu w surowicy, szczególnie w przypadku wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów neurologicznych. Jeśli będzie to konieczne, należy zastosować suplementację magnezu.

Duże stężenie kwasu moczowego we krwi

W czasie leczenia pacjentów ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego we krwi należy zachować ostrożność.

Żywe szczepionki atenuowane

Podczas leczenia cyklosporyną skuteczność szczepień może być zmniejszona. Nie należy podawać pacjentom żywych szczepionek atenuowanych (patrz punkt 4.5).

Interakcje

Należy zachować ostrożność podając cyklosporynę jednocześnie z lekami mogącymi powodować znaczne zwiększenie lub zmniejszenie stężenia cyklosporyny w osoczu poprzez zahamowanie lub indukcję CYP3A4 i (lub) glikoproteiny P (patrz punkt 4.5).

Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia nefrotoksyczności podczas rozpoczynania leczenia cyklosporyną razem z substancjami czynnymi zwiększającymi stężenie cyklosporyny lub z substancjami wykazującymi synergiczne działanie nefrotoksyczne (patrz punkt 4.5).

Należy unikać jednoczesnego stosowania cyklosporyny i takrolimusu (patrz punkt 4.5).

Cyklosporyna jest inhibitorem CYP3A4, transportera wielolekowego glikoproteiny P oraz białek transportujących aniony organiczne (OATP) i może zwiększać osoczowe stężenia innych podawanych jednocześnie leków będących substratami tego enzymu i (lub) transportera. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny z takimi lekami i należy unikać jednoczesnego podawania tych leków (patrz punkt 4.5). Cyklosporyna zwiększa narażenie na inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny). Podczas jednoczesnego stosowania z cyklosporyną dawkowanie statyn należy zmniejszyć oraz należy unikać jednoczesnego stosowania pewnych statyn, zgodnie z zaleceniami ich wytwórców. Leczenie statynami należy czasowo wstrzymać lub przerwać u pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami miopatii oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka predysponującymi do ciężkiego uszkodzenia nerek, w tym z niewydolnością nerek w następstwie rozpadu mięśni prądkowanych (patrz punkt 4.5).

Po jednoczesnym podaniu cyklosporyny i lerkanidypiny pole pod krzywą AUC lerkanidypiny zwiększyło się trzykrotnie, a AUC cyklosporyny zwiększyło się o 21%. Dlatego należy unikać jednoczesnego leczenia skojarzonego cyklosporyną i lerkanidypiną. Podawanie cyklosporyny po 3 godzinach od podania lerkanidypiny nie spowodowało żadnej zmiany w AUC lerkanidypiny, ale AUC cyklosporyny zwiększyło się o 27%. Z tego względu takie leczenie skojarzone należy stosować z zachowaniem ostrożności, zachowując odstęp co najmniej 3 godzin.

Szczególne substancje pomocnicze: uwodorniony olej rycynowy Polyoxyl 40

Produkt leczniczy Sandimmun zawiera uwodorniony olej rycynowy Polyoxyl 40, który może powodować dolegliwości ze strony żołądka i biegunkę.

Szczególne substancje pomocnicze: etanol

Produkt leczniczy Sandimmun zawiera 12% obj. etanolu. Dawka 500 mg produktu leczniczego Sandimmun zawiera 500 mg etanolu, co odpowiada prawie 15 ml piwa lub 5 ml wina. Może to być szkodliwe dla pacjentów z chorobą alkoholową i powinno być brane pod uwagę u pacjentek w ciąży lub kobiet karmiących piersią, u pacjentów z chorobami wątroby lub padaczką oraz w sytuacji, gdy lek ma być podany dziecku.

Dodatkowe środki ostrożności we wskazaniach pozatransplantacyjnych

Nie należy podawać cyklosporyny pacjentom z zaburzeniem czynności nerek (z wyjątkiem pacjentów z zespołem nerczycowym z dopuszczalnym stopniem uszkodzenia nerek), niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, trudnymi do opanowania zakażeniami oraz wszelkimi nowotworami złośliwymi.

Przed rozpoczęciem leczenia należy wiarygodnie ocenić początkową czynność nerek, wykonując co najmniej dwa oznaczenia eGFR. Czynność nerek należy oceniać często przez cały czas trwania leczenia, co pozwoli na dostosowanie dawek leku (patrz punkt 4.2).

Dodatkowe środki ostrożności w endogennym zapaleniu błony naczyniowej oka

Produkt leczniczy Sandimmun należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z neurologicznym zespołem Behçeta. Należy uważnie monitorować stan neurologiczny tych pacjentów.

Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Sandimmun u dzieci w endogennym zapaleniu błony naczyniowej oka jest ograniczone.

Dodatkowe środki ostrożności w zespole nerczycowym

Pacjenci z nieprawidłową wyjściową czynnością nerek powinni otrzymywać początkowo dawkę 2,5 g/kg mc. na dobę i muszą być bardzo starannie obserwowani.

Ze względu na zmiany czynności nerek wywołane przez zespół nerczycowy, u niektórych pacjentów mogą wystąpić trudności w wykryciu zaburzeń czynności nerek wywołanych przez Sandimmun. Wyjaśnia to występowanie rzadkich przypadków zmian strukturalnych nerek, związanych z leczeniem produktem leczniczym Sandimmun, bez zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy. Należy rozważyć wykonanie biopsji nerek u pacjentów ze steroidozależną nefropatią o minimalnych zmianach, otrzymujących Sandimmun przez ponad rok.

U pacjentów z zespołem nerczycowym leczonych lekami immunosupresyjnymi (w tym cyklosporyną), opisywano niekiedy występowanie nowotworów złośliwych (w tym ziarnicy złośliwej).

Dodatkowe środki ostrożności w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Po 6 miesiącach leczenia, czynność nerek należy oceniać co 4 do 8 tygodni w zależności od stabilności choroby, przyjmowanych równocześnie innych leków i współistniejących chorób. Oznaczanie stężenia kreatyniny powinno być częstsze w przypadku zwiększenia dawki produktu leczniczego Sandimmun lub jeżeli rozpoczęto równoczesne leczenie niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym albo zwiększono dawkowanie niesteroidowego leku przeciwzapalnego. Przerwanie leczenia produktem leczniczym Sandimmun może być także konieczne, jeżeli nie można opanować odpowiednim leczeniem nadciśnienia tętniczego, rozwijającego się w czasie stosowania produktu leczniczego Sandimmun.

Podobnie jak w przypadkach innego długotrwałego leczenia immunosupresyjnego, należy pamiętać o zwiększonym ryzyku chorób limfoproliferacyjnych. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Sandimmun w połączeniu z metotreksatem z uwagi na synergiczne toksyczne działanie na nerki.

Dodatkowe środki ostrożności w łuszczycy

Przerwanie leczenia jest zalecane, jeżeli nie udaje się opanować odpowiednim leczeniem nadciśnienia tętniczego krwi, rozwijającego się w czasie stosowania produktu leczniczego Sandimmun.

Pacjenci w podeszłym wieku powinni być leczeni tylko w przypadku łuszczycy powodującej inwalidztwo, przy czym należy szczególnie uważnie kontrolować czynność nerek.

Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Sandimmun u dzieci z łuszczycą jest ograniczone.

W łuszczycy leczonej cyklosporyną, jak też w przypadkach łuszczycy leczonej konwencjonalną terapią immunosupresyjną, obserwowano rozwój nowotworów złośliwych (szczególnie skóry).

Dlatego przed leczeniem produktem leczniczym Sandimmun należy wykonać biopsję zmian skórnych nietypowych dla łuszczycy, lecz podejrzewanych, że są zmianami nowotworowymi lub stanami przedrakowymi. Pacjenci ze złośliwymi nowotworami skóry lub stanami przedrakowymi skóry powinni być leczeni produktem leczniczym Sandimmun tylko po odpowiednim leczeniu tych zmian i jeżeli nie istnieje inna możliwość skutecznego leczenia łuszczycy.

U kilku pacjentów z łuszczycą leczonych produktem Sandimmun rozwinęły się choroby limfoproliferacyjne, które reagowały na szybkie przerwanie leczenia.

Pacjenci stosujący Sandimmun nie powinni być jednocześnie poddawani działaniu promieniowania UVB lub fotochemioterapii (PUVA).

Dodatkowe środki ostrożności w atopowym zapaleniu skóry

Przerwanie leczenia jest zalecane, jeżeli nie udaje się opanować odpowiednim leczeniem nadciśnienia tętniczego krwi, rozwijającego się w czasie stosowania produktu leczniczego Sandimmun.

Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Sandimmun u dzieci w atopowym zapaleniu skóry jest ograniczone.

Pacjenci w podeszłym wieku powinni być leczeni tylko w przypadku atopowego zapalenia skóry powodującego inwalidztwo, przy czym należy szczególnie uważnie kontrolować czynność nerek.

Łagodne, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych jest zwykle związane z nagłym rzutem atopowego zapalenia skóry i zanika spontanicznie albo na skutek ogólnej poprawy stanu pacjenta.

Powiększenie węzłów chłonnych, które występuje w trakcie leczenia cyklosporyną, powinno być stale kontrolowane.

Jeżeli powiększenie węzłów chłonnych utrzymuje się mimo poprawy stanu pacjenta, należy wykonać biopsję w celu wykluczenia obecności chłoniaka.

W przypadku obecności czynnego zakażenia wirusem opryszczki należy je wyleczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Sandimmun. Jeżeli wystąpi ono w czasie leczenia, nie ma konieczności odstawienia leku, chyba że infekcja jest ciężka.

Zakażenia skóry gronkowcem złocistym (*Staphylococcus aureus*) nie są bezwzględny przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Sandimmun, ale powinny być kontrolowane za pomocą odpowiednich leków przeciwbakteryjnych. Należy unikać doustnego podawania erytromycyny, ponieważ może ona zwiększać stężenie cyklosporyny we krwi (patrz punkt 4.5). Jeżeli nie istnieje możliwość alternatywnego leczenia, zaleca się dokładne monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi, czynności nerek i działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem cyklosporyny.

Pacjenci stosujący Sandimmun nie powinni być jednocześnie poddawani działaniu promieniowania UVB lub fotochemioterapii (PUVA).

Stosowanie u dzieci i młodzieży we wskazaniach pozatransplantacyjnych

Nie ma wystarczającego doświadczenia ze stosowaniem produktu leczniczego Sandimmun, z wyjątkiem leczenia zespołu nerczycowego. Nie można zalecać stosowania leku u dzieci w wieku poniżej 16 lat we wskazaniach pozatransplantacyjnych, z wyjątkiem zespołu nerczycowego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z lekami

Spośród wielu leków, co do których donoszono, że wchodzi w interakcje z cyklosporyną, poniżej wymieniono te, z którymi interakcje są wystarczająco udokumentowane i uważane za istotne z klinicznego punktu widzenia.

Różne związki mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie cyklosporyny w osoczu lub krwi pełnej, zwykle poprzez zahamowanie lub indukcję enzymów biorących udział w metabolizmie cyklosporyny, zwłaszcza CYP3A4.

Cyklosporyna jest również inhibitorem CYP3A4, transportera wielolekowego, glikoproteiny P oraz białek transportujących aniony organiczne (OATP, ang. *organic anion transporter proteins*) i może zwiększać osoczowe stężenia innych podawanych jednocześnie leków będących substratami tego enzymu i (lub) transporterów.

Produkty lecznicze, o których wiadomo, że zmniejszają lub zwiększają biodostępność cyklosporyny: U pacjentów leczonych ze wskazań transplantacyjnych należy często oznaczać stężenie cyklosporyny i w razie konieczności dostosować dawkowanie cyklosporyny, zwłaszcza w chwili wprowadzania lub odstawiania jednocześnie stosowanego leku. U pacjentów leczonych ze wskazań pozatransplantacyjnych związek pomiędzy stężeniem we krwi a rezultatem działania klinicznego nie został tak dobrze ustalony. W przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, o których wiadomo, że zwiększają stężenie cyklosporyny częsta ocena czynności nerek i uważne monitorowanie pacjenta w kierunku działań niepożądanych związanych z leczeniem cyklosporyną może być bardziej odpowiednie niż pomiary stężenia cyklosporyny we krwi.

Leki, które powodują zmniejszenie stężenia cyklosporyny

Należy spodziewać się, że wszystkie induktory CYP3A4 i (lub) glikoproteiny P będą zmniejszać stężenia cyklosporyny. Przykładami leków, które zmniejszają stężenie cyklosporyny są: *barbiturany, karbamazepina, okskarbazepina, fenytoina, nafcylina, sulfadymidyna podawana dożylnie, probukol, orlistat, Hypericum perforatum* (ziele dziurawca), *tyklopidyna, sulfinpyrazon, terbinafina, bozentan*.

Produktów zawierających *Hypericum perforatum* (ziele dziurawca) nie wolno stosować jednocześnie z produktem leczniczym Sandimmun z uwagi na ryzyko zmniejszenia stężenia cyklosporyny we krwi i w rezultacie osłabione działanie leku (patrz punkt 4.3).

Ryfampicyna indukuje jelitowy i wątrobowy metabolizm cyklosporyny. Może zająć konieczność 3 do 5-krotnego zwiększenia dawki cyklosporyny podczas jednoczesnego stosowania.

Oktreotyd zmniejsza dostępność cyklosporyny po podaniu doustnym i może zająć konieczność zwiększenia dawki cyklosporyny o 50% lub zmiany na podawanie dożylnie.

Leki, które powodują zwiększenie stężenia cyklosporyny

Wszystkie inhibitory CYP3A4 i (lub) glikoproteiny P mogą spowodować zwiększenie stężenia cyklosporyny. Przykładami są: *nikardypina, metoklopramid, doustne środki antykoncepcyjne, metyloprednizolon (duże dawki), allopurinol, kwas cholewowy i jego pochodne, leki z grupy inhibitorów proteazy, imatynib, kolchicina, nefazodon*.

Antybiotyki makrolidowe: erytromycyna może 4 do 7-krotnie zwiększać AUC cyklosporyny powodując toksyczne działanie na nerki. Istnieją doniesienia, że *klarytromycyna* podwaja AUC cyklosporyny. *Azytromycyna* zwiększa stężenie cyklosporyny o około 20%.

Antybiotyki azolowe: ketokonazol, flukonazol, itrakonazol i worykonazol mogą ponad dwukrotnie zwiększać AUC cyklosporyny.

Werapamil zwiększa stężenie cyklosporyny we krwi od 2 do 3 razy.

Jednoczesne podawanie *telaprewiru* spowodowało około 4,64-krotne zwiększenie ekspozycji (AUC) na cyklosporynę znormalizowanej względem dawki.

Amiodaron znacznie zwiększa stężenie cyklosporyny w osoczu, jednocześnie ze zwiększaniem stężenia kreatyniny w surowicy. Interakcja ta zachodzi przez dłuższy czas po odstawieniu amiodaronu, z uwagi na jego bardzo długi okres półtrwania (około 50 dni).

Zgłaszano, że *danazol* zwiększa stężenie cyklosporyny we krwi o około 50%.

Diltiazem (w dawkach 90 mg/dobę) może zwiększać stężenie cyklosporyny w osoczu nawet o 50%.

Imatinib może zwiększać AUC i C_{max} cyklosporyny o około 20%.

Interakcje z żywnością

Donoszono, że jednoczesne spożycie grejpfruta lub soku grejpfrutowego zwiększa biodostępność cyklosporyny

Skojarzenia ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nefrotoksyczności

Należy zachować ostrożność w czasie równoczesnego stosowania cyklosporyny z innymi lekami mającymi działanie nefrotoksyczne, takimi jak: *aminoglikozydy* (w tym *gentamycyna* i *tobramycyna*), *amfoterycyna B*, *cyprofloksacyna*, *wankomycyna*, *trimetoprym* (+*sulfametoksazol*), *pochodne kwasu fibrynowego* (np. *bezafibrat*, *fenofibrat*), *niesteroidowe leki przeciwzapalne* (w tym *diklofenak*, *naproksen*, *sulindak*), *melfalan*, *antagoniści receptora histaminowego H_2* (np. *cymetydyna*, *ranitydyna*), *metotreksat* (patrz punkt 4.4).

Podczas jednoczesnego podawania leku mogącego wywierać synergiczne działanie toksyczne na nerki należy prowadzić ścisłą kontrolę czynności nerek. Jeśli dojdzie do istotnych zaburzeń czynności nerek, należy zmniejszyć dawkę jednocześnie podawanego produktu leczniczego lub rozważyć zastosowanie innego leczenia.

Należy unikać jednoczesnego stosowania cyklosporyny i takrolimusu ze względu na ryzyko toksycznego wpływu na nerki i interakcji farmakokinetycznych za pośrednictwem CYP3A4 i (lub) P-gp (patrz punkt 4.4).

Wpływ cyklosporyny na inne leki

Cyklosporyna jest inhibitorem CYP3A4, transportera wielolekowego glikoproteiny P (P-gp) i białek transportujących aniony organiczne (OATP). Jednoczesne podawanie leków będących substratami CYP3A4, P-gp i OATP z cyklosporyną może zwiększać osoczowe stężenie jednocześnie stosowanych leków, będących substratami tego enzymu i (lub) transportera.

Poniżej wymieniono część przykładów:

Cyklosporyna może zmniejszać klirens *digoksyny*, *kolchicyny*, *inhibitorów reduktazy HMG-CoA (statyn)* i etopozynu. Jeśli którykolwiek z tych leków jest podawany jednocześnie z cyklosporyną konieczne jest prowadzenie ścisłej obserwacji klinicznej pozwalającej na wczesne wykrycie toksycznego wpływu produktów leczniczych, a w konsekwencji zmniejszenie ich dawki lub odstawienie leków. Podczas jednoczesnego stosowania z cyklosporyną dawkowanie statyn należy zmniejszyć i należy unikać jednoczesnego stosowania pewnych statyn zgodnie z zaleceniami ich wytwórców. Zmiany w narażeniu na często stosowane statyny występujące pod wpływem cyklosporyny podsumowano w Tabeli 1. Leczenie statynami należy czasowo wstrzymać lub całkowicie przerwać u pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami miopatii lub u pacjentów z czynnikami ryzyka predysponującymi ich do ciężkiego uszkodzenia nerek, w tym z niewydolnością nerek w wyniku rozpadu mięśni prądkowanych.

Tabela 1 Podsumowanie zmian w AUC często stosowanych statyn pod wpływem cyklosporyny

Statyna	Dostępne dawki	Wielokrotność AUC po zastosowaniu z cyklosporyną

Atorwastatyna	10-80 mg	8-10
Symwastatyna	10-80 mg	6-8
Fluwastatyna	20-80 mg	2-4
Lowastatyna	20-40 mg	5-8
Prawastatyna	20-80 mg	5-10
Rozuwastatyna	5-40 mg	5-10
Pitawastatyna	1-4 mg	4-6

Zaleca się ostrożność przy jednoczesnym podawaniu cyklosporyny razem z lerkanidypiną (patrz punkt 4.4).

W następstwie jednoczesnego podawania cyklosporyny i *aliskirenu*, będącego substratem P-gp, C_{max} aliskirenu zwiększyło się około 2,5 razy, a AUC około 5-krotnie. Jednakże profil farmakokinetyki cyklosporyny nie został istotnie zmieniony. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania cyklosporyny i aliskirenu (patrz punkt 4.3).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania eteksylanu dabigatranu ze względu na hamujące działanie cyklosporyny na P-gp (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie *nifedypiny* z cyklosporyną może powodować nasilenie przerostu dziąseł w porównaniu z przerostem obserwowanym po podaniu samej cyklosporyny.

Jednoczesne podawanie *diklofenaku* i cyklosporyny powoduje istotne statystycznie zwiększenie biodostępności diklofenaku. Możliwym następstwem może być odwracalne zaburzenie czynności nerek. Zwiększenie biodostępności diklofenaku jest najprawdopodobniej spowodowane zmniejszeniem dużego efektu pierwszego przejścia. Jeśli wraz z cyklosporyną podaje się *niesteroidowe leki przeciwzapalne* o małym efekcie pierwszego przejścia (np. kwas acetylosalicylowy), to nie należy spodziewać się zwiększenia ich biodostępności.

W badaniach z zastosowaniem *ewerolimusu* lub *syrolimusu* w skojarzeniu z pełnymi dawkami cyklosporyny w postaci mikroemulsji obserwowano zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Efekt ten zazwyczaj przemijał po zmniejszeniu dawki cyklosporyny. Ewerolimus i syrolimus wywierają nieznaczny wpływ na farmakokinetykę cyklosporyny. Jednoczesne podawanie cyklosporyny powoduje istotne zwiększenie stężenia ewerolimusu i syrolimusu we krwi.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowaniu *leków oszczędzających potas* (np. *moczopędnych oszczędzających potas, z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, z grupy antagonistów receptora angiotensyny II*) lub *leków zawierających potas*, ponieważ może to prowadzić do znaczącego zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi (patrz punkt 4.4).

Cyklosporyna może zwiększać stężenie *repaglinidu* w osoczu, tym samym powodując zwiększenie ryzyka hipoglikemii.

Jednoczesne podawanie *bozentanu* i cyklosporyny zdrowym ochotnikom powoduje kilkakrotne zwiększenie narażenia na bozentan i obserwowano 35% zmniejszenie narażenia na cyklosporynę. Jednoczesne podawanie cyklosporyny i bozentanu nie jest zalecane (patrz wyżej podpunkt „Leki, które powodują zmniejszenie stężenia cyklosporyny” oraz punkt 4.3).

Podawanie wielokrotnych dawek *ambrisentanu* i cyklosporyny zdrowym ochotnikom spowodowało około 2-krotne zwiększenie ekspozycji na ambrisentan, natomiast zwiększenie ekspozycji na cyklosporynę było marginalne (około 10%).

Znamienne zwiększenie ekspozycji na *antybiotyki antracyklinowe* (np. *doksorubicynę, mitoksantron, daunorubicynę*) obserwowano u pacjentów onkologicznych otrzymujących jednocześnie dożylnie leczenie antybiotykami antracyklinowymi i bardzo dużymi dawkami cyklosporyny.

Podczas leczenia cyklosporyną szczepienie może być mniej skuteczne i należy unikać stosowania żywych szczepionek atenuowanych.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję szczurów i królików.

Doświadczenie kliniczne w stosowaniu produktu leczniczego Sandimmun u kobiet w ciąży jest ograniczone. U kobiet w ciąży po przeszczepieniu narządów, otrzymujących leczenie immunosupresyjne, w tym cyklosporynę lub inne leki w połączeniu z cyklosporyną istnieje ryzyko przedwczesnego porodu (<37 tygodni).

Dostępne są ograniczone dane dotyczące dzieci narażonych na działanie cyklosporyny *in utero*, z obserwacji trwającej maksymalnie do wieku około 7 lat. U tych dzieci czynność nerek i ciśnienie krwi były prawidłowe. Brak jednak odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań z udziałem kobiet w ciąży i dlatego produktu leczniczego Sandimmun nie należy stosować w ciąży, chyba że możliwe korzyści dla matki uzasadniają ryzyko dla płodu. U kobiet w ciąży należy również wziąć pod uwagę zawartość etanolu w produkcie leczniczym Sandimmun (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Cyklosporyna przenika do mleka matki. U kobiet karmiących piersią należy również wziąć pod uwagę zawartość etanolu w produkcie leczniczym Sandimmun (patrz punkt 4.4). Matki otrzymujące leczenie produktem leczniczym Sandimmun nie powinny karmić piersią, z uwagi na ryzyko poważnych działań niepożądanych produktu leczniczego Sandimmun u noworodków/niemowląt karmionych piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie leku biorąc pod uwagę korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Dane dotyczące wpływu produktu leczniczego Sandimmun na płodność ludzi są ograniczone (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Sandimmun na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najważniejszych działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych i związanych z podawaniem cyklosporyny należą zaburzenia czynności nerek, drżenie, nadmierne owłosienie, nadciśnienie, biegunka, jadłowstręt, nudności i wymioty.

Liczne działania niepożądane związane ze stosowaniem cyklosporyny są zależne od dawki i reagują na jej zmniejszenie. Ogólne spektrum działań niepożądanych obserwowanych po podaniu cyklosporyny z powodu różnych wskazań jest zasadniczo takie samo. Jednakże występują różnice w częstości ich występowania i nasileniu. U pacjentów po zabiegach transplantacji w wyniku zastosowania dużej dawki początkowej i długotrwałego leczenia podtrzymującego, działania niepożądane są częstsze i zwykle bardziej nasilone niż u pacjentów leczonych cyklosporyną z powodu innych wskazań.

Po podaniu dożylnym obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne (patrz punkt 4.4).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne cyklosporyną lub innymi lekami w skojarzeniu z cyklosporyną narażeni są na zwiększone ryzyko zakażeń (wirusowych, bakteryjnych, grzybiczych, pasożytniczych) (patrz punkt 4.4). Mogą wystąpić zarówno zakażenia uogólnione, jak i miejscowe. Może również dojść do nasilenia istniejących zakażeń poliomawirusem, które może prowadzić do związanej z nim nefropatii (PVAN) czy uaktywnienia wirusa JC, związanego z postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML). Zgłaszano zakażenia ciężkie i (lub) ze skutkiem śmiertelnym.

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne cyklosporyną lub innymi lekami w skojarzeniu z cyklosporyną występuje zwiększone ryzyko chłoniaków lub choroby limfoproliferacyjnej i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza nowotworów skóry. Częstość występowania nowotworów złośliwych zwiększa się wraz z intensywnością i czasem trwania leczenia (patrz punkt 4.4). Niektóre nowotwory złośliwe mogą zakończyć się zgonem.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych z badań klinicznych

Działania niepożądane z badań klinicznych (Tabela 1) zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane leku zostały wymienione według częstości ich występowania, poczynając od najczęstszych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane leku zostały wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, poszczególne grupy o określonej częstości każdego działania niepożądanego leku ustalono na podstawie następującej konwencji (CIOMS III): bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane leku występujące w badaniach klinicznych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często	Leukopenia
Niezbyt często	Małopłytkowość, niedokrwistość
Rzadko	Zespół hemolityczno-mocznicowy, mikroangiopatyczna niedokrwistość hemolityczna
Częstość nieznana*	Mikroangiopatia zakrzepowa, zakrzepowa plamica małopłytkowa

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często	Hiperlipidemia
Często	Hiperglikemia, jadłowstręt, hiperurykemia, hiperkaliemia, hipomagnezemia

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często	Drżenie, bóle głowy
Często	Drgawki, parestezie
Niezbyt często	Przedmiotowe i podmiotowe objawy encefalopatii, w tym zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES), takie jak drgawki, splątanie, dezorientacja, zmniejszona reaktywność, pobudzenie, bezsenność, zaburzenia widzenia, ślepotę korową, śpiączka, niedowład i ataksja mózdkowa

Rzadko	Polineuropatia ruchowa
Bardzo rzadko	Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, w tym tarcza zastoinowa z możliwymi zaburzeniami widzenia w następstwie zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego niespowodowanego obecnością guza
Częstość nieznana*	Migrena

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze
Często	Uderzenia krwi do głowy

Zaburzenia żołądka i jelit

Często	Nudności, wymioty, dyskomfort/ból brzucha, biegunka, przerost dziąseł,
--------	--

Rzadko	wrzód trawienny Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Nieprawidłowa czynność wątroby (patrz punkt 4.4)
Częstość nieznana *	Toksyczny wpływ na wątrobę i uszkodzenie wątroby, w tym cholestaza, żółtaczką, zapalenie wątroby i niewydolność wątroby, niekiedy ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często	Hirsutyzm
Często	Trądzik, nadmierne owłosienie
Niezbyt często	Wysypki alergiczne

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często	Mialgia, kurcze mięśni
Rzadko	Oslabienie mięśni, miopatia

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo często	Zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4)
---------------	--

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko	Zaburzenia miesiączkowania, ginekomastia
--------	--

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często	Gorączka, uczucie zmęczenia
Niezbyt często	Obrzęki, zwiększenie masy ciała

* Zdarzenia niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, gdy częstość występowania działania niepożądanego jest nieznana z powodu braku możliwości określenia populacji wszystkich pacjentów stosujących lek.

Inne działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Zgłaszano raporty na życzenie oraz spontaniczne, dotyczące toksycznego działania na wątrobę i uszkodzenia wątroby, w tym cholestazę, żółtaczkę, zapalenie oraz niewydolność wątroby, u pacjentów leczonych cyklosporyną. Większość raportów dotyczyła pacjentów z istotnymi chorobami współistniejącymi, chorobami podstawowymi i innymi czynnikami zakłócającymi, w tym powikłaniami infekcyjnymi oraz stosujących jednocześnie leki o potencjalnym działaniu toksycznym na wątrobę. W niektórych przypadkach, głównie u pacjentów po przeszczepieniu, odnotowano zgony (patrz punkt 4.4).

Ostre i przewlekłe działanie toksyczne na nerki

Pacjenci otrzymujący schematy leczenia z zastosowaniem inhibitora kalcyneuryny (CNI), w tym cyklosporynę i schematy leczenia zawierające cyklosporynę podlegają zwiększonemu ryzyku ostrej lub przewlekłej nefrotoksyczności. Istnieją doniesienia z badań klinicznych oraz z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu związane ze stosowaniem produktu leczniczego Sandimmun. W przypadkach ostrej nefrotoksyczności zgłaszano zaburzenia homeostazy jonowej, takie jak hiperkaliemia, hipomagnezemia i hiperurykemia. Zgłoszenia dotyczące przewlekłych zmian morfologicznych obejmowały zwyrodnienie szkliste tętniczek, zanik kanalików i zwłóknienie śródmiąższowe (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych uczestniczyły dzieci w wieku od 1. roku życia, stosujące standardowe dawkowanie cyklosporyny, a profil bezpieczeństwa był porównywalny do profilu u osób dorosłych.

4.9 Przedawkowanie

Wartość LD₅₀ dla cyklosporyny podanej doustnie wynosi 2 329 mg/kg mc. u myszy, 1 480 mg/kg mc. u szczurów i >1 000 mg/kg mc. u królików. Wartość LD₅₀ dla cyklosporyny podanej dożylnie wynosi 148 mg/kg mc. u myszy, 104 mg/kg mc. u szczurów i 46 mg/kg mc. u królików.

Objawy

Doświadczenie z ostrym przedawkowaniem cyklosporyny jest ograniczone. Doustne dawki cyklosporyny do 10 g (około 150 mg/kg mc.) były tolerowane powodując stosunkowo niewielkie

skutki kliniczne, takie jak wymioty, senność, ból głowy, częstoskurcz oraz, u kilku pacjentów, umiarkowane ciężkie, odwracalne zaburzenia czynności nerek. Zgłaszano jednak ciężkie objawy zatrucia po przypadkowym pozajelitowym przedawkowaniu cyklosporyny u wcześniaków.

Leczenie

We wszystkich przypadkach przedawkowania należy stosować ogólne leczenie podtrzymujące i objawowe. W ciągu kilku godzin od przedawkowania doustnego korzystne może być wywołanie wymiotów i płukanie żołądka. Cyklosporyna nie jest w dużym stopniu usuwana z ustroju podczas dializy, nie daje się jej też usunąć przez podanie węgla aktywowanego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory kalcyneuryny, kod ATC: L04AD01

Cyklosporyna (znana również jako cyklosporyna A) jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 11 aminokwasów. Jest ona silnym środkiem immunosupresyjnym, który u zwierząt przedłuża utrzymywanie się allogeniczných przeszczepów skóry, serca, nerek, trzustki, szpiku, jelita cienkiego i płuc. Z badań wynika, że cyklosporyna hamuje rozwój odczynów odporności komórkowej, w tym reakcji na alloprzeszczep, opóźnionej nadwrażliwości skórnej, doświadczalnego alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia, zapalenia stawów wywołanego przez adiuwant Freund'a, reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), a także hamuje wytwarzanie przeciwciał zależne od limfocytów T. Na poziomie komórkowym hamuje wytwarzanie i uwalnianie limfokin, w tym interleukiny 2 (czynnika wzrostu limfocytów T, TCGF). Wydaje się, że cyklosporyna blokuje limfocyty w stanie spoczynku w fazie G_0 lub G_1 cyklu komórkowego i hamuje stymulowane przez antygen uwalnianie limfokin przez pobudzone limfocyty T.

Ze wszystkich dostępnych dowodów wynika, że cyklosporyna działa swoiście i odwracalnie na limfocyty. W odróżnieniu od leków cytostatycznych nie tłumi czynności krwiotwórczej i nie wpływa na czynność fagocytów.

Przeszczepianie narządów i szpiku u ludzi wykonywano z powodzeniem stosując cyklosporynę w celu zapobiegania i leczenia reakcji odrzucania oraz GVHD. Cyklosporyna była z powodzeniem stosowana u pacjentów po przeszczepieniu wątroby zarówno u HCV (HCV, ang. *Hepatitis C Virus*) pozytywnych jak i negatywnych. Korzyści z leczenia cyklosporyną wykazano także w różnych stanach chorobowych, o których wiadomo lub uważa się, że są pochodzenia autoimmunologicznego.

Dzieci i młodzież: Wykazano skuteczność cyklosporyny w zespole nerczycowym zależnym od steroidów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu produktu leczniczego Sandimmun maksymalne stężenia cyklosporyny we krwi są osiągane w ciągu 1 do 6 godzin. Bezwzględna dostępność biologiczna cyklosporyny po doustnym podaniu produktu leczniczego Sandimmun wynosi 20 do 50%. Wchłanianie cyklosporyny jest zmienne i może zależeć od przyjęcia pokarmu. Po podaniu produktu leczniczego Sandimmun z wysokotłuszczowym posiłkiem obserwowano około 37% zwiększenie AUC/C_{max} . W zakresie dawek terapeutycznych maksymalne stężenia leku w osoczu oraz pole pod krzywą zależności stężenia od czasu są proporcjonalne do dawki; jednak w przypadku krwi pełnej zależność ta jest nieliniowa. Sandimmun roztwór doustny i żelatynowe kapsułki elastyczne są biorównoważne. Zmienność między- i wewnątrzosobnicza waha się od 18 do 74%.

Dystrybucja

Cyklosporyna ulega dystrybucji głównie do tkanek poza krwią, a średnia pozorna objętość dystrybucji wynosi 3,5 l/kg. We krwi, 33 do 47% znajduje się w osoczu, 4 do 9% w limfocytach, 5 do 12% w granulocytach i 41 do 58% w krwinkach czerwonych. W osoczu około 90% cyklosporyny jest związane z białkami, głównie z lipoproteinami.

Metabolizm

Cyklosporyna jest w znacznym stopniu metabolizowana do ok. 15 metabolitów. Metabolizm zachodzi głównie w wątrobie za pośrednictwem cytochromu P450 3A4 (CYP3A4), a główne szlaki metaboliczne to mono- i dihydroksylacja oraz N-demetylacja w różnych miejscach cząsteczki. Wszystkie zidentyfikowane do tej pory metabolity zawierają nienaruszoną strukturę peptydową związku macierzystego; niektóre z nich wywierają słabe działanie immunosupresyjne (o nasileniu stanowiącym maksymalnie jedną dziesiątą działania leku w postaci niezmienionej).

Eliminacja

Istnieją bardzo duże różnice w zgłaszanych danych dotyczących końcowego okresu półtrwania cyklosporyny, w zależności od zastosowanej metody i docelowej populacji. Końcowy okres półtrwania wahał się od 6,3 godzin u zdrowych ochotników do 20,4 godzin u pacjentów z ciężką chorobą wątroby. Lek jest wydalany głównie z żółcią, zaledwie 6% dawki doustnej jest wydalone z moczem, a mniej niż 1% jest wydalone w postaci niezmienionej (patrz punkty 4.2 i 4.4). Okres połowicznej eliminacji u pacjentów po przeszczepieniu nerki wynosił około 11 godzin, mieszcząc się w zakresie od 4 do 25 godzin.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W badaniu z udziałem pacjentów z krańcową niewydolnością nerek, klirens układowy stanowił około dwie trzecie średniego klirensu układowego u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Mniej niż 1% podanej dawki jest usuwane za pomocą dializy.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić około 2- do 3-krotne zwiększenie AUC cyklosporyny. W badaniu z udziałem pacjentów z ciężką chorobą wątroby i marskością wątroby potwierdzoną w biopsji okres półtrwania w fazie eliminacji wyniósł 20,4 godz. (zakres od 10,8 do 48,0 godz.) w porównaniu z 7,4 do 11,0 godz. u osób zdrowych.

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne pochodzące od dzieci i młodzieży, którym podawano produkt leczniczy Sandimmun Neoral lub Sandimmun są bardzo ograniczone. U 15 pacjentów w wieku 3-16 lat po przeszczepieniu nerki klirens cyklosporyny z krwi pełnej po dożylnym podaniu produktu leczniczego Sandimmun wyniósł $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg mc. (oznaczanie metodą radioimmunologiczną - RIA Cyclo-trac). W badaniu z udziałem 7 pacjentów w wieku 2-16 lat po przeszczepieniu nerki klirens cyklosporyny wahał się od 9,8 do 15,5 ml/min/kg mc. U 9 pacjentów w wieku 0,65-6 lat po przeszczepieniu wątroby klirens wyniósł $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg mc (oznaczanie metodą HPLC). W porównaniu z populacją pacjentów dorosłych po przeszczepieniu, różnice w biodostępności pomiędzy produktem leczniczym Sandimmun Neoral a Sandimmun występujące u dzieci są porównywalne do tych obserwowanych u osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Cyklosporyna nie wykazywała działania mutagennego ani teratogennego w standardowych układach testów po podaniu doustnym (szczurom w dawce do 17 mg/kg mc. na dobę i królikom w dawce do 30 mg/kg mc. na dobę doustnie). Na poziomie dawek toksycznych (u szczurów 30 mg/kg mc. na dobę, a u królików 100 mg/kg mc. na dobę doustnie), cyklosporyna miała działanie toksyczne na zarodek i płód, co miało wyraz w zwiększonej śmiertelności potomstwa w okresie przed- i pourodzeniowym, zmniejszonej masie ciała płodów oraz związanymi z tym faktem opóźnieniami w rozwoju kośćca.

W dwóch opublikowanych badaniach naukowych, króliki narażone na działanie cyklosporyny *in utero* (10 mg/kg mc. na dobę podskórnie) wykazywały zmniejszoną liczbę nefronów, hipertrofię nerek,

układowe nadciśnienie i postępującą niewydolność nerek do wieku 35 tygodni. U płodów ciężarnych samic szczura, które otrzymywały 12 mg/kg mc. na dobę cyklosporyny dożylnie (dwukrotność zalecanej dawki dożylniej u ludzi) obserwowano zwiększoną częstość występowania ubytku przegrody międzykomorowej. Wyników tych nie uzyskano u innych gatunków, a ich znaczenie dla ludzi nie jest znane. Nie wykazano zaburzeń płodności w badaniach na szczurach obu płci.

Cyklosporynę badano w szeregu testów *in vitro* i *in vivo* w celu wykrycia działania genotoksycznego, nie stwierdzając dowodów na klinicznie istotne działania mutagenne.

Badania działania rakotwórczego wykonano na samcach i samicach szczurów i myszy. W 78-tygodniowym badaniu u myszy, w dawkach 1, 4 i 16 mg/kg mc. na dobę, wykazano istotną statystycznie tendencję występowania chłoniaków limfocytowych u samic, a u samców otrzymujących pośrednią dawkę liczba przypadków nowotworów z komórek wątrobowych istotnie przekroczyła wartość kontrolną. W 24-miesięcznym badaniu wykonanym na szczurach z zastosowaniem dawek 0,5; 2 i 8 mg/kg mc. na dobę, częstość występowania gruczolaków z komórek wysepek trzustkowych (Langerhansa) była istotnie większa po podaniu małej dawki niż w grupie kontrolnej. Częstość występowania nowotworów z komórek wątrobowych i gruczolaków z komórek wysp trzustkowych nie była zależna od dawki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etanol bezwodny
Olej kukurydziany zekstryfikowany
Olej kukurydziany rafinowany

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Roztworu doustnego nie należy przechowywać w lodówce. Może być przechowywany w temperaturze pokojowej, nieprzekraczającej 30°C. Nieznaczne wytrącanie, które może wystąpić podczas przechowywania nie wpływa na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku. Po pierwszym otwarciu butelki jej zawartość należy zużyć w ciągu 2 miesięcy.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka o pojemności 50 ml wykonana ze szkła bursztynowego, z aluminiowym uszczelnieniem i gumowym korkiem. Do opakowania dołączono również komplet dozowników.

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Sandimmun, roztwór doustny jest dostępny z dwoma strzykawkami do odmierzania dawek. Strzykawka 1 ml jest stosowana do odmierzania dawek mniejszych niż 1 ml lub równych 1 ml (każda

podziałka 0,05 ml odpowiada 5 mg cyklosporyny). Strzykawka 4 ml jest stosowana do odmierzania dawek większych niż 1 ml, do 4 ml (każda podziałka 0,1 ml odpowiada 10 mg cyklosporyny).

Pierwsze użycie produktu leczniczego Sandimmun roztwór doustny

1. Unieść środkową część metalowego pierścienia uszczelniającego.



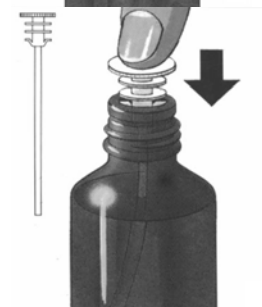
2. Oderwać całkowicie pierścień uszczelniający.



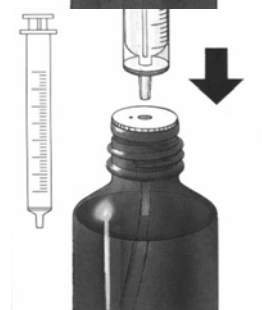
3. Wyjąć i wyrzucić czarny korek.



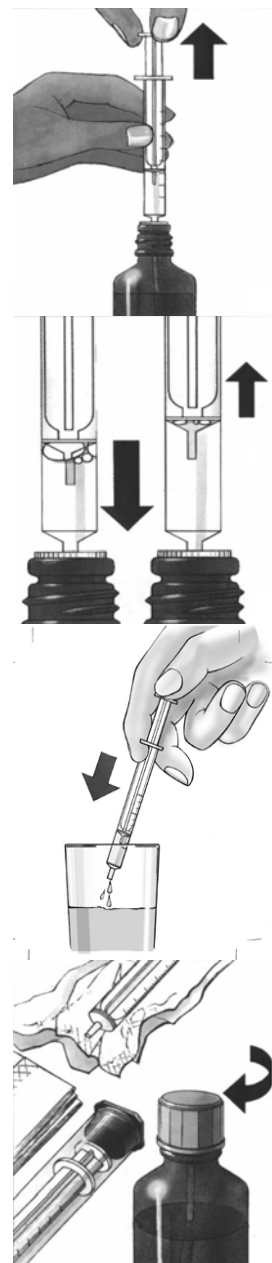
4. Do szyjki butelki wcisnąć mocno biały korek z rurką.



5. Wybrać strzykawkę w zależności od przepisanej objętości roztworu. Dla dawki mniejszej niż 1 ml lub równej 1 ml należy użyć strzykawki 1 ml. Dla dawki większej niż 1 ml należy użyć strzykawki 4 ml. Umieścić wylot strzykawki w korku.



6. Nabrać przepisaną objętość roztworu (pozycja dolnej części tłoka z przodu podziałki odpowiada przepisanej objętości roztworu).
7. Usunąć wszystkie duże pęcherzyki przez naciskanie i wyciąganie tłoka kilkakrotnie zanim strzykawka zawierająca przepisaną dawkę leku zostanie wyjęta z korka butelki. Obecność kilku drobnych pęcherzyków nie ma znaczenia i nie wpływa w żaden sposób na wielkość dawki.
8. Wycisnąć pobrany roztwór ze strzykawki do małej szklanki zawierającej niewielką ilość cieczy (nie sok z grejpfruta). Należy unikać dotykania strzykawką do cieczy w szklance. Produkt powinien być zmieszany tuż przed użyciem. Wymieszać i natychmiast wypić przygotowaną mieszankę. Lek należy przyjąć natychmiast po przygotowaniu.
9. Po użyciu, strzykawkę należy wytrzeć suchą chusteczką tylko z zewnętrznej strony, a następnie umieścić ją ponownie w opakowaniu. Biały korek i rurka powinny pozostać w butelce. Zamknąć butelkę za pomocą załączonej nakrętki.



Następne użycie

Zacząć od punktu 5. powyższej instrukcji.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej {Kraj członkowski,
nazwa agencji}

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sandimmun i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji ma stężenie 50 mg/ml. Każda ampułka o pojemności 1 ml zawiera 50 mg cyklosporyny. Każda ampułka o pojemności 5 ml zawiera 250 mg cyklosporyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Etanol: 278 mg/ml. Sandimmun 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zawiera około 34% (w stosunku objętościowym) etanolu (27,8% w stosunku wagowo-objętościowym).
Polioksyetylowany olej rycynowy: 650 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Przezroczysty, brązowożółty oleisty koncentrat.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przeszczepianie

Przeszczepianie narządów miękkich

Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu po przeszczepieniu narządów miękkich.

Leczenie komórkowego odrzucania przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne.

Przeszczepianie szpiku

Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu po allogenicnej transplantacji szpiku i transplantacji komórek macierzystych.

Zapobieganie lub leczenie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, ang. *graft-versus-host disease*).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Podane zakresy dawek do stosowania mają służyć wyłącznie jako wskazówki.

Dobowe dawki produktu leczniczego Sandimmun należy podawać w dwóch dawkach podzielonych, rozłożonych w równych odstępach w ciągu doby. Zaleca się, by produkt leczniczy Sandimmun był przyjmowany według stałego planu w odniesieniu do pory dnia i posiłków.

Produkt leczniczy Sandimmun może być przepisywany wyłącznie przez lub w ścisłej współpracy z lekarzem posiadającym doświadczenie w prowadzeniu terapii immunosupresyjnej i (lub) przeszczepianiu narządów.

Przeszczepianie

Przeszczepianie narządów mięsrowych

Leczenie produktem leczniczym Sandimmun należy rozpocząć w ciągu 12 godzin przed transplantacją, dawką od 10 do 15 mg/kg mc. podaną w 2 dawkach podzielonych. Dawka ta powinna być stosowana przez 1 do 2 tygodni po operacji jako dawka dobową i powinna ona być stopniowo zmniejszana, odpowiednio do stężenia cyklosporyny we krwi, aż do osiągnięcia zalecanej dawki podtrzymującej wynoszącej około 2 do 6 mg/kg mc. na dobę podawanej w 2 dawkach podzielonych.

Jeżeli produkt leczniczy Sandimmun jest podawany razem z innymi lekami immunosupresyjnymi (np. z kortykosteroidami lub jako składnik leczenia trzema lub czterema produktami leczniczymi), mogą być stosowane mniejsze dawki (np. 3 do 6 mg/kg mc. na dobę w początkowym okresie leczenia, podawane w 2 dawkach podzielonych).

W przypadku zastosowania produktu leczniczego Sandimmun koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zalecana dawka wynosi około jednej trzeciej odpowiadającej jej dawki doustnej produktu leczniczego Sandimmun i zaleca się, by pacjenci przechodzili na leczenie doustne tak szybko, jak to możliwe.

Przeszczepianie szpiku

Pierwszą dawkę należy podać w dniu poprzedzającym transplantację. W większości przypadków zaleca się zastosowanie w tym celu produktu leczniczego Sandimmun w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Zalecana dawka wynosi 3 do 5 mg/kg mc. na dobę. Tę dawkę podaje się w infuzjach dożylnych w czasie do 2 tygodni bezpośrednio po transplantacji, a następnie zaleca się doustne leczenie podtrzymujące produktem leczniczym Sandimmun w dawce około 12,5 mg/kg mc. na dobę, podawanej w 2 dawkach podzielonych.

Leczenie podtrzymujące należy kontynuować przez co najmniej 3 miesiące (i najlepiej przez 6 miesięcy), następnie należy stopniowo zmniejszać dawkę aż do odstawienia produktu w rok po transplantacji.

Jeżeli produkt leczniczy Sandimmun jest podawany od początku leczenia, to zaleca się dawkę od 12,5 do 15 mg/kg mc. na dobę, podawaną w 2 dawkach podzielonych, zaczynając od dnia poprzedzającego transplantację.

Stosowanie większych dawek produktu leczniczego Sandimmun lub dożylne podanie produktu leczniczego Sandimmun może być konieczne w przypadku zaburzeń żołądka i jelit, które mogą zmniejszyć wchłanianie.

U niektórych pacjentów, po przerwaniu podawania cyklosporyny może wystąpić choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), jednak zwykle ustępuje ona po ponownym podaniu cyklosporyny. W takich przypadkach należy podać początkowo doustną dawkę uderzeniową wynoszącą 10 do 12,5 mg/kg mc., a następnie codziennie podawać doustną dawkę podtrzymującą w wysokości, która wcześniej dawała zadowalające wyniki. W leczeniu łagodnej, przewlekłej GVHD należy stosować małe dawki produktu leczniczego Sandimmun.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Wszystkie wskazania

Cyklosporyna jest w stopniu minimalnym wydalana przez nerki, a zaburzenia czynności nerek nie mają dużego wpływu na jej farmakokinetykę (patrz punkt 5.2). Jednak ze względu na możliwe działania nefrotoksyczne (patrz punkt 4.8), zaleca się uważne monitorowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Cyklosporyna jest intensywnie metabolizowana przez wątrobę. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić około 2 do 3-krotne zwiększenie ekspozycji na cyklosporynę. Może zająć

konieczność zmniejszenia dawki leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, aby utrzymać stężenia leku we krwi w zalecanym zakresie wartości docelowych (patrz punkty 4.4 i 5.2) i zaleca się monitorowanie stężeń cyklosporyny we krwi aż do ich stabilizacji.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych uczestniczyły dzieci w wieku od 1. roku życia. W kilku badaniach u dzieci i młodzieży było konieczne podanie większych dawek cyklosporyny na kg masy ciała niż te stosowane u osób dorosłych i były one tolerowane.

Nie ma zaleceń do stosowania produktu leczniczego Sandimmun u dzieci we wskazaniach pozatransplantacyjnych, z wyjątkiem zespołu nerczycowego (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Sandimmun u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów przyjmujących cyklosporynę, pacjenci w wieku co najmniej 65 lat mieli większą skłonność do występowania nadciśnienia skurczowego w czasie trwania terapii oraz do zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy do wartości $\geq 50\%$ powyżej wartości wyjściowych po 3 do 4 miesiącach leczenia.

Należy zawsze zachować ostrożność ustalając dawkę dla osób w wieku podeszłym, zazwyczaj zaczynając od dawek z dolnego zakresu terapeutycznego, ze względu na częstsze występowanie gorszej czynności wątroby, nerek lub serca, a także chorób współistniejących lub konieczności przyjmowania innych leków oraz zwiększoną podatność na zakażenia.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Rodzaje pojemników odpowiednich dla roztworu do infuzji wymieniono w punkcie 6.2.

Ze względu na ryzyko anafilaksji (patrz punkt 4.4) stosowanie produktu leczniczego Sandimmun koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, należy zarezerwować dla pacjentów otrzymujących przeszczepy narządów, którzy nie są w stanie przyjąć leku w postaci doustnej (np. krótko po operacji), lub u których wchłanianie postaci doustnych może być zmniejszone z powodu incydentów zaburzeń żołądkowo-jelitowych. W takich przypadkach zaleca się jak najszybszą zmianę na doustne podawanie leku. Innym dobrze ugruntowanym zastosowaniem koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji jest wstępne leczenie pacjentów podlegających przeszczepieniu szpiku kostnego.

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji należy rozcieńczać roztworem soli fizjologicznej lub 5% roztworem glukozy w stosunku 1:20 do 1:100 i podawać w powolnej infuzji dożylniej trwającej około 2 do 6 godzin.

Po otwarciu ampułki jej zawartość należy natychmiast zużyć. Po upływie 24 godzin rozcieńczone roztwory do infuzji należy wyrzucić.

Środki ostrożności przed przygotowaniem lub podaniem produktu leczniczego

Instrukcja rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Leczenie skojarzone z produktami zawierającymi *Hypericum perforatum* (ziele dziurawca) (patrz punkt 4.5).

Leczenie skojarzone z lekami będącymi substratami dla transportera wielolekowego glikoproteiny P lub białek transportujących aniony organiczne (OATP) oraz z lekami zawierającymi bozentan, eteksylan dabigatranu i aliskiren (patrz punkt 4.5), których zwiększone stężenie w osoczu jest związane z występowaniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń..

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadzór medyczny

Produkt leczniczy Sandimmun może być przepisywany tylko przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu immunosupresyjnym, którzy mogą zapewnić właściwą obserwację podczas leczenia, w tym regularne pełne badanie lekarskie, pomiar ciśnienia tętniczego krwi i kontrolę laboratoryjnych parametrów, na podstawie których określa się bezpieczeństwo stosowania. Pacjenci po transplantacji powinni być w okresie leczenia cyklosporyną prowadzeni przez ośrodki mające możliwość wykonania odpowiednich badań laboratoryjnych oraz zapewnienia odpowiedniej interwencji medycznej. Lekarz odpowiedzialny za leczenie podtrzymujące powinien otrzymać pełną informację potrzebną do obserwacji pooperacyjnej.

Polioksyetylowany olej rycynowy i reakcje rzekomoanafilaktyczne

Sandimmun koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zawiera polioksyetylowany olej rycynowy, który według doniesień powodował reakcje rzekomoanafilaktyczne po podaniu dożylnym. Reakcje te objawiały się zaczerwienieniem twarzy i górnej części klatki piersiowej oraz niekardiogenym obrzękiem płuc, z ostrą niewydolnością oddechową, dusznością, świszczącym oddechem, zmianami ciśnienia krwi i tachykardią. Konieczne jest zatem, zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali preparaty zawierające polioksyetylowany olej rycynowy (np. preparaty zawierające Cremophor® EL) we wstrzyknięciu dożylnym lub infuzji oraz u pacjentów ze skłonnościami do reakcji alergicznych. Z tego względu pacjenci otrzymujący Sandimmun koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji powinni pozostawać pod ciągłą obserwacją co najmniej przez pierwsze 30 minut po rozpoczęciu infuzji, a następnie obserwację należy prowadzić w częstych odstępach. W razie wystąpienia anafilaksji infuzję należy przerwać. Należy zapewnić dostępność wodnego roztworu adrenaliny 1:1000 oraz źródła tlenu przy łóżku pacjenta. Profilaktyczne podanie środka antyhistaminowego (bloкера receptorów $H_1 + H_2$) przed podaniem produktu leczniczego Sandimmun koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji było również z powodzeniem stosowane w profilaktyce reakcji rzekomoanafilaktycznych.

Chłoniaki i inne nowotwory złośliwe

Tak jak inne leki immunosupresyjne, cyklosporyna zwiększa ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, szczególnie nowotworów skóry. Wydaje się, że zwiększenie ryzyka jest związane ze stopniem i czasem trwania immunosupresji, a nie z zastosowaniem konkretnego leku.

Dlatego zaleca się ostrożność w czasie stosowania wielolekowych schematów leczenia immunosupresyjnego (w tym cyklosporyny). Mogą one prowadzić do rozwoju chorób limfoproliferacyjnych i nowotworów narządów miękkich. W niektórych przypadkach zakończyły się one zgonem.

Ze względu na ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych skóry, pacjenci leczeni produktem leczniczym Sandimmun, w szczególności pacjenci z łuszczycą lub atopowym zapaleniem skóry, powinni być poinformowani o konieczności unikania ekspozycji na światło słoneczne bez stosowania filtrów ochronnych oraz na promieniowanie UVB lub fotochemioterapię PUVA.

Zakażenia

Tak jak inne leki immunosupresyjne, cyklosporyna zwiększa ryzyko rozwoju różnych zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, pasożytniczych i wirusowych. Często są one wywoływane przez drobnoustroje oportunistyczne. U pacjentów przyjmujących cyklosporynę obserwowano uaktywnione zakażenia utajonymi wirusami polioma, które mogą prowadzić do związanej z nimi nefropatii (PVAN, ang. *polyomavirus-associated nephropathy*), szczególnie nefropatii związanej z zakażeniem wirusem BK (BKVN, ang. *BK virus nephropathy*), czy związanej z zakażeniem wirusem JC postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*).

Zdarzenia te są często związane z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i powinny być uwzględniane w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi z pogarszającą się czynnością nerek czy objawami neurologicznymi. Takie zakażenia mogą być ciężkie i (lub) prowadzić do zgonu pacjenta. Należy zastosować skuteczne metody zapobiegawcze i lecznicze, szczególnie u pacjentów, u których stosuje się długotrwałe wielolekową immunosupresję.

Toksyczne działanie na nerki

Częstym i potencjalnie ciężkim powikłaniem leczenia produktem leczniczym Sandimmun może być zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika. Wymienione zmiany czynnościowe są zależne od dawki i początkowo są odwracalne, ustępując zwykle po zmniejszeniu dawki. W czasie długotrwałego leczenia u niektórych pacjentów mogą wystąpić zmiany strukturalne w nerkach (np. zwłóknienie śródmiąższowe), które u biorców przeszczepów nerkowych należy odróżniać od zmian wywoływanych przez przewlekłą reakcję odrzucania. Z tego względu konieczne jest częste kontrolowanie czynności nerek, zgodnie z lokalnymi wytycznymi obowiązującymi dla danego wskazania (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Toksyczne działanie na wątrobę

Produkt leczniczy Sandimmun może także powodować zależne od dawki i przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, a niekiedy też aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.8). Zgłaszano raporty na życzenie oraz spontaniczne, dotyczące toksycznego działania na wątrobę i uszkodzenia wątroby, w tym cholestazę, żółtaczkę, zapalenie oraz niewydolność wątroby, u pacjentów leczonych cyklosporyną. Większość raportów dotyczyła pacjentów z istotnymi chorobami współistniejącymi, chorobami podstawowymi i innymi czynnikami zakłócającymi, w tym powikłaniami infekcyjnymi oraz stosujących jednocześnie leki o potencjalnym działaniu toksycznym na wątrobę. W niektórych przypadkach, głównie u pacjentów po przeszczepieniu, odnotowano zgony (patrz punkt 4.8). Należy dokładnie monitorować parametry określające czynność wątroby, a ich nieprawidłowe wartości mogą powodować konieczność zmniejszenia dawki (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

U pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek powinna być kontrolowana ze szczególną uwagą.

Monitorowanie stężenia cyklosporyny (patrz punkt 4.2)

Gdy produkt leczniczy Sandimmun jest stosowany u pacjentów po przeszczepieniu, ważnym parametrem bezpieczeństwa jest rutynowe monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi. Do monitorowania stężenia cyklosporyny we krwi pełnej najlepiej stosować swoiste przeciwciała monoklonalne (określające stężenie leku w postaci niezmienionej). Można też zastosować metodę HPLC, za pomocą której można również oznaczyć lek w postaci niezmienionej. Jeżeli pomiarów dokonuje się w osoczu lub surowicy, to należy postępować według standardowych protokołów separacji surowicy/osocza (czas i temperatura). Aby zapewnić dawkowanie powodujące odpowiednią immunosupresję u biorców przeszczepów wątroby, w początkowym okresie monitorowania należy stosować swoiste przeciwciała monoklonalne albo wykonywać równoległe pomiary, stosując swoiste i nieswoiste przeciwciała monoklonalne.

Nadciśnienie

W czasie leczenia produktem leczniczym Sandimmun należy regularnie kontrolować ciśnienie tętnicze krwi. W przypadku wystąpienia nadciśnienia tętniczego należy zastosować odpowiednie leczenie obniżające ciśnienie. Należy preferować środki przeciwnadciśnieniowe, które nie mają wpływu na farmakokinetykę cyklosporyny, np. izradypina (patrz punkt 4.5).

Zwiększenie stężenia lipidów we krwi

Przed leczeniem oraz po zakończeniu pierwszego miesiąca leczenia wskazane jest oznaczenie stężenia lipidów, ponieważ donoszono, że Sandimmun może w rzadkich przypadkach powodować przemijające, nieznaczne zwiększenie ich stężenia we krwi. W razie stwierdzenia zwiększenia stężenia lipidów należy rozważyć ograniczenie spożycia tłuszczów i jeżeli to wskazane, zmniejszenie dawki cyklosporyny.

Hiperkaliemia

Cyklosporyna zwiększa ryzyko wystąpienia hiperkaliemii, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy również zachować ostrożność podając cyklosporynę z lekami oszczędzającymi potas (np. lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, lekami z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, lekami z grupy antagonistów receptora angiotensyny II) lub lekami zawierającymi potas oraz u pacjentów stosujących dietę o dużej zawartości potasu). W takich przypadkach zaleca się kontrolę stężenia potasu.

Hipomagnezemia

Cyklosporyna zwiększa klirens magnezu. Może to prowadzić do hipomagnezemia, szczególnie w okresie okołotransplantacyjnym. Dlatego w tym okresie zaleca się badanie stężenia magnezu w surowicy, szczególnie w przypadku wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów neurologicznych. Jeśli będzie to konieczne, należy zastosować suplementację magnezu.

Duże stężenie kwasu moczowego we krwi

W czasie leczenia pacjentów ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego we krwi należy zachować ostrożność.

Żywe szczepionki atenuowane

Podczas leczenia cyklosporyną skuteczność szczepień może być zmniejszona. Nie należy podawać pacjentom żywych szczepionek atenuowanych (patrz punkt 4.5).

Interakcje

Należy zachować ostrożność podając cyklosporynę jednocześnie z lekami mogącymi powodować znaczne zwiększenie lub zmniejszenie stężenia cyklosporyny w osoczu poprzez zahamowanie lub indukcję CYP3A4 i (lub) glikoproteiny P (patrz punkt 4.5).

Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia nefrotoksyczności podczas rozpoczynania leczenia cyklosporyną razem z substancjami czynnymi zwiększającymi stężenie cyklosporyny lub z substancjami wykazującymi synergiczne działanie nefrotoksyczne (patrz punkt 4.5).

Należy unikać jednoczesnego stosowania cyklosporyny i takrolimusu (patrz punkt 4.5).

Cyklosporyna jest inhibitorem CYP3A4, transportera wielolekowego glikoproteiny P oraz białek transportujących aniony organiczne (OATP) i może zwiększać osoczowe stężenia innych podawanych jednocześnie leków będących substratami tego enzymu i (lub) transportera. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny z takimi lekami i należy unikać jednoczesnego podawania tych leków (patrz punkt 4.5). Cyklosporyna zwiększa narażenie na inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny). Podczas jednoczesnego stosowania z cyklosporyną dawkowanie statyn należy zmniejszyć oraz należy unikać jednoczesnego stosowania pewnych statyn, zgodnie z zaleceniami ich wytwórców. Leczenie statynami należy czasowo wstrzymać lub przerwać u pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami miopatii oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka predysponującymi do ciężkiego uszkodzenia nerek, w tym z niewydolnością nerek w następstwie rozpadu mięśni prądkowanych (patrz punkt 4.5).

Po jednoczesnym podaniu cyklosporyny i lerkanidypiny pole pod krzywą AUC lerkanidypiny zwiększyło się trzykrotnie, a AUC cyklosporyny zwiększyło się o 21%. Dlatego należy unikać jednoczesnego leczenia skojarzonego cyklosporyną i lerkanidypiną. Podawanie cyklosporyny po 3 godzinach od podania lerkanidypiny nie spowodowało żadnej zmiany w AUC lerkanidypiny, ale AUC cyklosporyny zwiększyło się o 27%. Z tego względu takie leczenie skojarzone należy stosować z zachowaniem ostrożności, zachowując odstęp co najmniej 3 godzin.

Szczególne substancje pomocnicze: uwodorniony olej rycynowy Polyoxyl 40

Produkt leczniczy Sandimmun zawiera uwodorniony olej rycynowy Polyoxyl 40, który może powodować dolegliwości ze strony żołądka i biegunkę.

Szczególne substancje pomocnicze: etanol

Produkt leczniczy Sandimmun zawiera 12% obj. etanolu. Dawka 500 mg produktu leczniczego Sandimmun zawiera 500 mg etanolu, co odpowiada prawie 15 ml piwa lub 5 ml wina. Może to być szkodliwe dla pacjentów z chorobą alkoholową i powinno być brane pod uwagę u pacjentek w ciąży lub kobiet karmiących piersią, u pacjentów z chorobami wątroby lub padaczką oraz w sytuacji, gdy lek ma być podany dziecku.

Stosowanie u dzieci i młodzieży we wskazaniach pozatransplantacyjnych

Nie ma wystarczającego doświadczenia ze stosowaniem produktu leczniczego Sandimmun, z wyjątkiem leczenia zespołu nerczycowego. Nie można zalecać stosowania leku u dzieci w wieku poniżej 16 lat we wskazaniach pozatransplantacyjnych, z wyjątkiem zespołu nerczycowego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z lekami

Spośród wielu leków, co do których donoszono, że wchodzi w interakcje z cyklosporyną, poniżej wymieniono te, z którymi interakcje są wystarczająco udokumentowane i uważane za istotne z klinicznego punktu widzenia.

Różne związki mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie cyklosporyny w osoczu lub krwi pełnej, zwykle poprzez zahamowanie lub indukcję enzymów biorących udział w metabolizmie cyklosporyny, zwłaszcza CYP3A4.

Cyklosporyna jest również inhibitorem CYP3A4, transportera wielolekowego, glikoproteiny P oraz białek transportujących aniony organiczne (OATP, ang. *organic anion transporter proteins*) i może zwiększać osoczowe stężenia innych podawanych jednocześnie leków będących substratami tego enzymu i (lub) transporterów.

Produkty lecznicze, o których wiadomo, że zmniejszają lub zwiększają biodostępność cyklosporyny: U pacjentów leczonych ze wskazań transplantacyjnych należy często oznaczać stężenie cyklosporyny i w razie konieczności dostosować dawkowanie cyklosporyny, zwłaszcza w chwili wprowadzania lub odstawiania jednocześnie stosowanego leku. U pacjentów leczonych ze wskazań pozatransplantacyjnych związek pomiędzy stężeniem we krwi a rezultatem działania klinicznego nie został tak dobrze ustalony. W przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, o których wiadomo, że zwiększają stężenie cyklosporyny częsta ocena czynności nerek i uważne monitorowanie pacjenta w kierunku działań niepożądanych związanych z leczeniem cyklosporyną może być bardziej odpowiednie niż pomiary stężenia cyklosporyny we krwi.

Leki, które powodują zmniejszenie stężenia cyklosporyny

Należy spodziewać się, że wszystkie induktory CYP3A4 i (lub) glikoproteiny P będą zmniejszać stężenia cyklosporyny. Przykładami leków, które zmniejszają stężenie cyklosporyny są: *barbiturany, karbamazepina, okskarbazepina, fenytoina, nafcylina, sulfadymidyna podawana dożylnie, probukol, orlistat, Hypericum perforatum* (ziele dziurawca), *tyklopidyna, sulfinpyrazon, terbinafina, bozentan*.

Produktów zawierających *Hypericum perforatum* (ziele dziurawca) nie wolno stosować jednocześnie z produktem leczniczym Sandimmun z uwagi na ryzyko zmniejszenia stężenia cyklosporyny we krwi i w rezultacie osłabione działanie leku (patrz punkt 4.3).

Ryfampicyna indukuje jelitowy i wątrobowy metabolizm cyklosporyny. Może zająć konieczność 3 do 5-krotnego zwiększenia dawki cyklosporyny podczas jednoczesnego stosowania.

Oktreotyd zmniejsza dostępność cyklosporyny po podaniu doustnym i może zająć konieczność zwiększenia dawki cyklosporyny o 50% lub zmiany na podawanie dożylnie.

Leki, które powodują zwiększenie stężenia cyklosporyny

Wszystkie inhibitory CYP3A4 i (lub) glikoproteiny P mogą spowodować zwiększenie stężenia cyklosporyny. Przykładami są:

nikardypina, metoklopramid, doustne środki antykoncepcyjne, metyloprednizolon (duże dawki), allopuryinol, kwas cholewowy i jego pochodne, leki z grupy inhibitorów proteazy, imatynib, kolchicina, nefazodon.

Antybiotyki makrolidowe: erytromycyna może 4 do 7-krotnie zwiększać AUC cyklosporyny powodując toksyczne działanie na nerki. Istnieją doniesienia, że klarytromycyna podwaja AUC cyklosporyny. Azytromycyna zwiększa stężenie cyklosporyny o około 20%.

Antybiotyki azolowe: ketokonazol, flukonazol, itrakonazol i worykonazol mogą ponad dwukrotnie zwiększać AUC cyklosporyny.

Werapamil zwiększa stężenie cyklosporyny we krwi od 2 do 3 razy.

Jednoczesne podawanie *telaprewiru* spowodowało około 4,64-krotne zwiększenie ekspozycji (AUC) na cyklosporynę znormalizowanej względem dawki.

Amiodaron znacznie zwiększa stężenie cyklosporyny w osoczu, jednocześnie ze zwiększaniem stężenia kreatyniny w surowicy. Interakcja ta zachodzi przez dłuższy czas po odstawieniu amiodaronu, z uwagi na jego bardzo długi okres półtrwania (około 50 dni).

Zgłaszano, że *danazol* zwiększa stężenie cyklosporyny we krwi o około 50%.

Diltiazem (w dawkach 90 mg/dobę) może zwiększać stężenie cyklosporyny w osoczu nawet o 50%.

Imatynib może zwiększać AUC i C_{max} cyklosporyny o około 20%.

Interakcje z żywnością

Donoszono, że jednoczesne spożycie grejpfruta lub soku grejpfrutowego zwiększa biodostępność cyklosporyny

Skojarzenia ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nefrotoksyczności

Należy zachować ostrożność w czasie równoczesnego stosowania cyklosporyny z innymi lekami mającymi działanie nefrotoksyczne, takimi jak: *aminoglikozydy (w tym gentamycyna i tobramycyna), amfoterycyna B, ciprofloksacyna, wankomycyna, trimetoprym (+sulfametoksazol), pochodne kwasu fibrynowego (np. bezafibrat, fenofibrat), niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym diklofenak, naproksen, sulindak), melfalan, antagoniści receptora histaminowego H_2 (np. cymetydyna, ranitydyna), metotreksat (patrz punkt 4.4).*

Podczas jednoczesnego podawania leku mogącego wywierać synergiczne działanie toksyczne na nerki należy prowadzić ścisłą kontrolę czynności nerek. Jeśli dojdzie do istotnych zaburzeń czynności nerek, należy zmniejszyć dawkę jednocześnie podawanego produktu leczniczego lub rozważyć zastosowanie innego leczenia.

Należy unikać jednoczesnego stosowania cyklosporyny i takrolimusu ze względu na ryzyko toksycznego wpływu na nerki i interakcji farmakokinetycznych za pośrednictwem CYP3A4 i (lub) P-gp (patrz punkt 4.4).

Wpływ cyklosporyny na inne leki

Cyklosporyna jest inhibitorem CYP3A4, transportera wielolekowego glikoproteiny P (P-gp) i białek transportujących aniony organiczne (OATP). Jednoczesne podawanie leków będących substratami CYP3A4, P-gp i OATP z cyklosporyną może zwiększać osoczowe stężenie jednocześnie stosowanych leków, będących substratami tego enzymu i (lub) transportera.

Poniżej wymieniono część przykładów:

Cyklosporyna może zmniejszać klirens *digoksyny, kolchicyny, inhibitorów reduktazy HMG-CoA (statyn)* i etopozytu. Jeśli którykolwiek z tych leków jest podawany jednocześnie z cyklosporyną konieczne jest prowadzenie ścisłej obserwacji klinicznej pozwalającej na wczesne wykrycie

toksycznego wpływu produktów leczniczych, a w konsekwencji zmniejszenie ich dawki lub odstawienie leków. Podczas jednoczesnego stosowania z cyklosporyną dawkowanie statyn należy zmniejszyć i należy unikać jednoczesnego stosowania pewnych statyn zgodnie z zaleceniami ich wytwórców. Zmiany w narażeniu na często stosowane statyny występujące pod wpływem cyklosporyny podsumowano w Tabeli 1. Leczenie statynami należy czasowo wstrzymać lub całkowicie przerwać u pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami miopatii lub u pacjentów z czynnikami ryzyka predysponującymi ich do ciężkiego uszkodzenia nerek, w tym z niewydolnością nerek w wyniku rozpadu mięśni prążkowanych.

Tabela 1 Podsumowanie zmian w AUC często stosowanych statyn pod wpływem cyklosporyny

Statyna	Dostępne dawki	Wielokrotność AUC po zastosowaniu z cyklosporyną
Atorwastatyna	10-80 mg	8-10
Symwastatyna	10-80 mg	6-8
Fluwastatyna	20-80 mg	2-4
Lowastatyna	20-40 mg	5-8
Prawastatyna	20-80 mg	5-10
Rozuwastatyna	5-40 mg	5-10
Pitawastatyna	1-4 mg	4-6

Zaleca się ostrożność przy jednoczesnym podawaniu cyklosporyny razem z lerkanidypiną (patrz punkt 4.4).

W następstwie jednoczesnego podawania cyklosporyny i *aliskirenu*, będącego substratem P-gp, C_{max} aliskirenu zwiększyło się około 2,5 razy, a AUC około 5-krotnie. Jednakże profil farmakokinetyki cyklosporyny nie został istotnie zmieniony. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania cyklosporyny i aliskirenu (patrz punkt 4.3).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania eteksylanu dabigatranu ze względu na hamujące działanie cyklosporyny na P-gp (patrz punkt 4.3).

Jednoczesne podawanie *nifedypiny* z cyklosporyną może powodować nasilenie przerostu drąża w porównaniu z przerostem obserwowanym po podaniu samej cyklosporyny.

Jednoczesne podawanie *diklofenaku* i cyklosporyny powoduje istotne statystycznie zwiększenie biodostępności diklofenaku. Możliwym następstwem może być odwracalne zaburzenie czynności nerek. Zwiększenie biodostępności diklofenaku jest najprawdopodobniej spowodowane zmniejszeniem dużego efektu pierwszego przejścia. Jeśli wraz z cyklosporyną podaje się *niesteroidowe leki przeciwzapalne* o małym efekcie pierwszego przejścia (np. kwas acetylosalicylowy), to nie należy spodziewać się zwiększenia ich biodostępności.

W badaniach z zastosowaniem *ewerolimusu* lub *syrolimusu* w skojarzeniu z pełnymi dawkami cyklosporyny w postaci mikroemulsji obserwowano zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Efekt ten zazwyczaj przemijał po zmniejszeniu dawki cyklosporyny. Ewerolimus i syrolimus wywierają nieznaczny wpływ na farmakokinetykę cyklosporyny. Jednoczesne podawanie cyklosporyny powoduje istotne zwiększenie stężenia ewerolimusu i syrolimusu we krwi.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania *leków oszczędzających potas* (np. *moczopędnych oszczędzających potas*, z grupy *inhibitorów konwertazy angiotensyny*, z grupy *antagonistów receptora angiotensyny II*) lub *leków zawierających potas*, ponieważ może to prowadzić do znaczącego zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi (patrz punkt 4.4).

Cyklosporyna może zwiększać stężenie *repaglinidu* w osoczu, tym samym powodując zwiększenie ryzyka hipoglikemii.

Jednoczesne podawanie *bozentanu* i cyklosporyny zdrowym ochotnikom powoduje kilkakrotne zwiększenie narażenia na bozentan i obserwowano 35% zmniejszenie narażenia na cyklosporynę. Jednoczesne podawanie cyklosporyny i bozentanu nie jest zalecane (patrz wyżej podpunkt „Leki, które powodują zmniejszenie stężenia cyklosporyny” oraz punkt 4.3).

Podawanie wielokrotnych dawek *ambrisentanu* i cyklosporyny zdrowym ochotnikom spowodowało około 2-krotne zwiększenie ekspozycji na ambrisentan, natomiast zwiększenie ekspozycji na cyklosporynę było marginalne (około 10%).

Znamienne zwiększenie ekspozycji na *antybiotyki antracyklinowe* (np. *doksorubicynę*, *mitoksantron*, *daunorubicynę*) obserwowano u pacjentów onkologicznych otrzymujących jednocześnie dożylnie leczenie antybiotykami antracyklinowymi i bardzo dużymi dawkami cyklosporyny.

Podczas leczenia cyklosporyną szczepienie może być mniej skuteczne i należy unikać stosowania żywych szczepionek atenuowanych.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję szczurów i królików.

Doświadczenie kliniczne w stosowaniu produktu leczniczego Sandimmun u kobiet w ciąży jest ograniczone. U kobiet w ciąży po przeszczepieniu narządów, otrzymujących leczenie immunosupresyjne, w tym cyklosporynę lub inne leki w połączeniu z cyklosporyną istnieje ryzyko przedwczesnego porodu (<37 tygodni).

Dostępne są ograniczone dane dotyczące dzieci narażonych na działanie cyklosporyny *in utero*, z obserwacji trwającej maksymalnie do wieku około 7 lat. U tych dzieci czynność nerek i ciśnienie krwi były prawidłowe. Brak jednak odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań z udziałem kobiet w ciąży i dlatego produktu leczniczego Sandimmun nie należy stosować w ciąży, chyba że możliwe korzyści dla matki uzasadniają ryzyko dla płodu. U kobiet w ciąży należy również wziąć pod uwagę zawartość etanolu w produkcie leczniczym Sandimmun (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Cyklosporyna przenika do mleka matki. U kobiet karmiących piersią należy również wziąć pod uwagę zawartość etanolu w produkcie leczniczym Sandimmun (patrz punkt 4.4). Matki otrzymujące leczenie produktem leczniczym Sandimmun nie powinny karmić piersią, z uwagi na ryzyko poważnych działań niepożądanych produktu leczniczego Sandimmun u noworodków/niemowląt karmionych piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie leku biorąc pod uwagę korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Dane dotyczące wpływu produktu leczniczego Sandimmun na płodność ludzi są ograniczone (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Sandimmun na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najważniejszych działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych i związanych z podawaniem cyklosporyny należą zaburzenia czynności nerek, drżenie, nadmierne owłosienie, nadciśnienie, biegunka, jadłowstręt, nudności i wymioty.

Liczne działania niepożądane związane ze stosowaniem cyklosporyny są zależne od dawki i reagują na jej zmniejszenie. Ogólne spektrum działań niepożądanych obserwowanych po podaniu cyklosporyny z powodu różnych wskazań jest zasadniczo takie samo. Jednakże występują różnice w częstości ich występowania i nasileniu. U pacjentów po zabiegach transplantacji w wyniku zastosowania dużej dawki początkowej i długotrwałego leczenia podtrzymującego, działania niepożądane są częstsze i zwykle bardziej nasilone niż u pacjentów leczonych cyklosporyną z powodu innych wskazań.

Po podaniu dożylnym obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne (patrz punkt 4.4).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne cyklosporyną lub innymi lekami w skojarzeniu z cyklosporyną narażeni są na zwiększone ryzyko zakażeń (wirusowych, bakteryjnych, grzybiczych, pasożytniczych) (patrz punkt 4.4). Mogą wystąpić zarówno zakażenia uogólnione, jak i miejscowe. Może również dojść do nasilenia istniejących zakażeń poliomawirusem, które może prowadzić do związanej z nim nefropatii (PVAN) czy uaktywnienia wirusa JC, związanego z postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML). Zgłaszano zakażenia ciężkie i (lub) ze skutkiem śmiertelnym.

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne cyklosporyną lub innymi lekami w skojarzeniu z cyklosporyną występuje zwiększone ryzyko chłoniaków lub choroby limfoproliferacyjnej i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza nowotworów skóry. Częstość występowania nowotworów złośliwych zwiększa się wraz z intensywnością i czasem trwania leczenia (patrz punkt 4.4). Niektóre nowotwory złośliwe mogą zakończyć się zgonem.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych z badań klinicznych

Działania niepożądane z badań klinicznych (Tabela 1) zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane leku zostały wymienione według częstości ich występowania, poczynając od najczęstszych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane leku zostały wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, poszczególne grupy o określonej częstości każdego działania niepożądanego leku ustalono na podstawie następującej konwencji (CIOMS III): bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane leku występujące w badaniach klinicznych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często	Leukopenia
Niezbyt często	Małopłytkowość, niedokrwistość
Rzadko	Zespół hemolityczno-mocznicowy, mikroangiopatyczna niedokrwistość hemolityczna
Częstość nieznana*	Mikroangiopatia zakrzepowa, zakrzepowa plamica małopłytkowa

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często	Hiperlipidemia
Często	Hiperglikemia, jadłowstręt, hiperurykemia, hiperkaliemia, hipomagnezemia

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często	Drżenie, bóle głowy
Często	Drgawki, parestezje

Niezbyt często	Przedmiotowe i podmiotowe objawy encefalopatii, w tym zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES), takie jak drgawki, splątanie, dezorientacja, zmniejszona reaktywność, pobudzenie, bezsenność, zaburzenia widzenia, ślepotę korową, śpiączka, niedowład i ataksja mózdkowa
Rzadko	Polineuropatia ruchowa
Bardzo rzadko	Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, w tym tarcza zastoinowa z możliwymi zaburzeniami widzenia w następstwie zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego niespowodowanego obecnością guza
Częstość nieznana*	Migrena
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze
Często	Uderzenia krwi do głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Nudności, wymioty, dyskomfort/ból brzucha, biegunka, przerost dziąseł, wrzód trawienny
Rzadko	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Nieprawidłowa czynność wątroby (patrz punkt 4.4)
Częstość nieznana *	Toksyczny wpływ na wątrobę i uszkodzenie wątroby, w tym cholestaza, żółtaczka, zapalenie wątroby i niewydolność wątroby, niekiedy ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Hirsutyzm
Często	Trądzik, nadmierne owłosienie
Niezbyt często	Wysypki alergiczne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Mialgia, kurcze mięśni
Rzadko	Oslabienie mięśni, miopatia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Bardzo często	Zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Rzadko	Zaburzenia miesiączkowania, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Gorączka, uczucie zmęczenia
Niezbyt często	Obrzęki, zwiększenie masy ciała
* Zdarzenia niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, gdy częstość występowania działania niepożądanego jest nieznana z powodu braku możliwości określenia populacji wszystkich pacjentów stosujących lek.	

Inne działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Zgłaszano raporty na życzenie oraz spontaniczne, dotyczące toksycznego działania na wątrobę i uszkodzenia wątroby, w tym cholestazę, żółtaczkę, zapalenie oraz niewydolność wątroby, u pacjentów leczonych cyklosporyną. Większość raportów dotyczyła pacjentów z istotnymi chorobami współistniejącymi, chorobami podstawowymi i innymi czynnikami zakłócającymi, w tym powikłaniami infekcyjnymi oraz stosujących jednocześnie leki o potencjalnym działaniu toksycznym na wątrobę. W niektórych przypadkach, głównie u pacjentów po przeszczepieniu, odnotowano zgony (patrz punkt 4.4).

Ostre i przewlekłe działanie toksyczne na nerki

Pacjenci otrzymujący schematy leczenia z zastosowaniem inhibitora kalcyneuryny (CNI), w tym cyklosporynę i schematy leczenia zawierające cyklosporynę podlegają zwiększonemu ryzyku ostrej lub przewlekłej nefrotoksyczności. Istnieją doniesienia z badań klinicznych oraz z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu związane ze stosowaniem produktu leczniczego Sandimmun. W przypadkach ostrej nefrotoksyczności zgłaszano zaburzenia homeostazy jonowej, takie jak hiperkaliemia, hipomagnezemia i hiperurykemia. Zgłoszenia dotyczące przewlekłych zmian

morfologicznych obejmowały zwyrodnienie szkliste tętniczek, zanik kanalików i zwłóknienie śródmiąższowe (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych uczestniczyły dzieci w wieku od 1. roku życia, stosujące standardowe dawkowanie cyklosporyny, a profil bezpieczeństwa był porównywalny do profilu u osób dorosłych.

4.9 Przedawkowanie

Wartość LD₅₀ dla cyklosporyny podanej doustnie wynosi 2 329 mg/kg mc. u myszy, 1 480 mg/kg mc. u szczurów i >1 000 mg/kg mc. u królików. Wartość LD₅₀ dla cyklosporyny podanej dożylnie wynosi 148 mg/kg mc. u myszy, 104 mg/kg mc. u szczurów i 46 mg/kg mc. u królików.

Objawy

Doświadczenie z ostrym przedawkowaniem cyklosporyny jest ograniczone. Doustne dawki cyklosporyny do 10 g (około 150 mg/kg mc.) były tolerowane powodując stosunkowo niewielkie skutki kliniczne, takie jak wymioty, senność, ból głowy, częstoskurcz oraz, u kilku pacjentów, umiarkowanie ciężkie, odwracalne zaburzenia czynności nerek. Zgłaszano jednak ciężkie objawy zatrucia po przypadkowym pozajelitowym przedawkowaniu cyklosporyny u wcześniaków.

Leczenie

We wszystkich przypadkach przedawkowania należy stosować ogólne leczenie podtrzymujące i objawowe. W ciągu kilku godzin od przedawkowania doustnego korzystne może być wywołanie wymiotów i płukanie żołądka. Cyklosporyna nie jest w dużym stopniu usuwana z ustroju podczas dializy, nie daje się jej też usunąć przez podanie węgla aktywowanego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory kalcyneuryny, kod ATC: L04AD01

Cyklosporyna (znana również jako cyklosporyna A) jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 11 aminokwasów. Jest ona silnym środkiem immunosupresyjnym, który u zwierząt przedłuża utrzymywanie się allogenicznego przeszczepu skóry, serca, nerek, trzustki, szpiku, jelita cienkiego i płuc. Z badań wynika, że cyklosporyna hamuje rozwój odczynów odporności komórkowej, w tym reakcji na alloprzeszczep, opóźnionej nadwrażliwości skórnej, doświadczalnego alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia, zapalenia stawów wywołanego przez adiuwant Freund'a, reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), a także hamuje wytwarzanie przeciwciał zależne od limfocytów T. Na poziomie komórkowym hamuje wytwarzanie i uwalnianie limfokin, w tym interleukiny 2 (czynnika wzrostu limfocytów T, TCGF). Wydaje się, że cyklosporyna blokuje limfocyty w stanie spoczynku w fazie G₀ lub G₁ cyklu komórkowego i hamuje stymulowane przez antygen uwalnianie limfokin przez pobudzone limfocyty T.

Ze wszystkich dostępnych dowodów wynika, że cyklosporyna działa swoiście i odwracalnie na limfocyty. W odróżnieniu od leków cytostatycznych nie tłumi czynności krwiotwórczej i nie wpływa na czynność fagocytów.

Przeszczepianie narządów i szpiku u ludzi wykonywano z powodzeniem stosując cyklosporynę w celu zapobiegania i leczenia reakcji odrzucania oraz GVHD. Cyklosporyna była z powodzeniem stosowana u pacjentów po przeszczepieniu wątroby zarówno u HCV (HCV, ang. *Hepatitis C Virus*) pozytywnych jak i negatywnych. Korzyści z leczenia cyklosporyną wykazano także w różnych stanach chorobowych, o których wiadomo lub uważa się, że są pochodzenia autoimmunologicznego.

Dzieci i młodzież: Wykazano skuteczność cyklosporyny w zespole nerczycowym zależnym od steroidów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Cyklosporyna ulega dystrybucji głównie do tkanek poza krwią, a średnia pozorna objętość dystrybucji wynosi 3,5 l/kg. We krwi, 33 do 47% znajduje się w osoczu, 4 do 9% w limfocytach, 5 do 12% w granulocytach i 41 do 58% w krwinkach czerwonych. W osoczu około 90% cyklosporyny jest związane z białkami, głównie z lipoproteinami.

Metabolizm

Cyklosporyna jest w znacznym stopniu metabolizowana do ok. 15 metabolitów. Metabolizm zachodzi głównie w wątrobie za pośrednictwem cytochromu P450 3A4 (CYP3A4), a główne szlaki metaboliczne to mono- i dihydroksylacja oraz N-demetylacja w różnych miejscach cząsteczki. Wszystkie zidentyfikowane do tej pory metabolity zawierają nienaruszoną strukturę peptydową związku macierzystego; niektóre z nich wywierają słabe działanie immunosupresyjne (o nasileniu stanowiącym maksymalnie jedną dziesiątą działania leku w postaci niezmienionej).

Eliminacja

Istnieją bardzo duże różnice w zgłaszanych danych dotyczących końcowego okresu półtrwania cyklosporyny, w zależności od zastosowanej metody i docelowej populacji. Końcowy okres półtrwania wahał się od 6,3 godzin u zdrowych ochotników do 20,4 godzin u pacjentów z ciężką chorobą wątroby. Lek jest wydalany głównie z żółcią, zaledwie 6% dawki doustnej jest wydalone z moczem, a mniej niż 1% jest wydalone w postaci niezmienionej (patrz punkty 4.2 i 4.4). Okres połowicznej eliminacji u pacjentów po przeszczepieniu nerki wynosił około 11 godzin, mieszcząc się w zakresie od 4 do 25 godzin.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W badaniu z udziałem pacjentów z krańcową niewydolnością nerek, klirens układowy stanowił około dwie trzecie średniego klirensu układowego u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Mniej niż 1% podanej dawki jest usuwane za pomocą dializy.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić około 2- do 3-krotne zwiększenie AUC cyklosporyny. W badaniu z udziałem pacjentów z ciężką chorobą wątroby i marskością wątroby potwierdzoną w biopsji okres półtrwania w fazie eliminacji wyniósł 20,4 godz. (zakres od 10,8 do 48,0 godz.) w porównaniu z 7,4 do 11,0 godz. u osób zdrowych.

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne pochodzące od dzieci i młodzieży, którym podawano produkt leczniczy Sandimmun Neoral lub Sandimmun są bardzo ograniczone. U 15 pacjentów w wieku 3-16 lat po przeszczepieniu nerki klirens cyklosporyny z krwi pełnej po dożylnym podaniu produktu leczniczego Sandimmun wyniósł $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg mc. (oznaczanie metodą radioimmunologiczną (RIA) Cyclo-trac). W badaniu z udziałem 7 pacjentów w wieku 2-16 lat po przeszczepieniu nerki klirens cyklosporyny wahał się od 9,8 do 15,5 ml/min/kg mc. U 9 pacjentów w wieku 0,65-6 lat po przeszczepieniu wątroby klirens wyniósł $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg mc (oznaczanie metodą HPLC). W porównaniu z populacją pacjentów dorosłych po przeszczepieniu, różnice w biodostępności pomiędzy produktem leczniczym Sandimmun Neoral a Sandimmun występujące u dzieci są porównywalne do tych obserwowanych u osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Cyklosporyna nie wykazywała działania mutagennego ani teratogennego w standardowych układach testów po podaniu doustnym (szczurom w dawce do 17 mg/kg mc. na dobę i królikom w dawce do 30 mg/kg mc. na dobę doustnie). Na poziomie dawek toksycznych (u szczurów 30 mg/kg mc. na dobę, a u królików 100 mg/kg mc. na dobę doustnie), cyklosporyna miała działanie toksyczne na zarodek i

plód, co miało wyraz w zwiększonej śmiertelności potomstwa w okresie przed- i pourodzeniowym, zmniejszonej masie ciała płodów oraz związanymi z tym faktem opóźnieniami w rozwoju kośćca.

W dwóch opublikowanych badaniach naukowych, króliki narażone na działanie cyklosporyny *in utero* (10 mg/kg mc. na dobę podskórnie) wykazywały zmniejszoną liczbę nefronów, hipertrofię nerek, układowe nadciśnienie i postępującą niewydolność nerek do wieku 35 tygodni. U płodów ciężarnych samic szczura, które otrzymywały 12 mg/kg mc. na dobę cyklosporyny dożylnie (dwukrotność zalecanej dawki dożylnej u ludzi) obserwowano zwiększoną częstość występowania ubytku przegrody międzykomorowej. Wyników tych nie uzyskano u innych gatunków, a ich znaczenie dla ludzi nie jest znane. Nie wykazano zaburzeń płodności w badaniach na szczurach obu płci.

Cyklosporynę badano w szeregu testów *in vitro* i *in vivo* w celu wykrycia działania genotoksycznego, nie stwierdzając dowodów na klinicznie istotne działania mutagenne.

Badania działania rakotwórczego wykonano na samcach i samicach szczurów i myszy. W 78-tygodniowym badaniu u myszy, w dawkach 1, 4 i 16 mg/kg mc. na dobę, wykazano istotną statystycznie tendencję występowania chłoniaków limfocytowych u samic, a u samców otrzymujących pośrednią dawkę liczba przypadków nowotworów z komórek wątrobowych istotnie przekroczyła wartość kontrolną. W 24-miesięcznym badaniu wykonanym na szczurach z zastosowaniem dawek 0,5; 2 i 8 mg/kg mc. na dobę, częstość występowania gruczolaków z komórek wysepek trzustkowych (Langerhansa) była istotnie większa po podaniu małej dawki niż w grupie kontrolnej. Częstość występowania nowotworów z komórek wątrobowych i gruczolaków z komórek wysp trzustkowych nie była zależna od dawki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etanol bezwodny

Makrogloglicerolu rycynooleinian/polioksyetylowany olej rycynowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Sandimmun koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zawiera makrogloglicerolu rycynooleinian/polioksyetylowany olej rycynowy, który może powodować wytrącanie się ftalanu z polichlorku winylu. Do infuzji należy używać pojemników szklanych, jeśli są one dostępne. Plastikowych butelek należy używać tylko, jeśli spełniają one wymagania dla „Sterylnych pojemników plastikowych do przechowywania krwi ludzkiej i składników krwi” lub „Pustych, sterylnych opakowań z plastyfikowanego polichlorku winylu do przechowywania krwi ludzkiej i składników krwi” według aktualnej Farmakopei Europejskiej. Opakowania i ich zatyczki nie powinny zawierać oleju silikonowego i substancji tłuszczowych.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Po otwarciu ampułki jej zawartość należy natychmiast zużyć. Roztwór należy zużyć natychmiast po rozcieńczeniu. Jeśli roztwór nie zostanie natychmiast zużyty, za warunki i czas przechowywania roztworu odpowiedzialność ponosi użytkownik, a czas przechowywania nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenia dokonano w kontrolowanych i potwierdzonych warunkach aseptycznych.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka z bezbarwnego szkła (typu I).
[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Koncentrat należy rozcieńczać fizjologicznym roztworem soli lub 5% roztworem glukozy w stosunku 1:20 do 1:100 i podawać w powolnej infuzji dożylniej trwającej około 2 do 6 godzin. Po upływie 24 godzin rozcieńczone roztwory do infuzji należy wyrzucić.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej {Kraj członkowski, nazwa agencji}

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Sandimmun i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 25 mg kapsułki miękkie

Sandimmun i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 50 mg kapsułki miękkie

Sandimmun i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 100 mg kapsułki miękkie

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Cyklosporyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Cyklosporyna

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera etanol (więcej informacji znajduje się w ulotce).

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka, miękka

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

8. TERMIN WAŻNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Sandimmun i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 25 mg kapsułki miękkie
Sandimmun i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 50 mg kapsułki miękkie
Sandimmun i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 100 mg kapsułki miękkie

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Cyklosporyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa}

3. TERMIN WAŻNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

4. NUMER SERII

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

5. INNE

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA BUTELCE I PUDEŁKU KARTONOWYM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sandimmun i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 100 ml/ml roztwór doustny

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Cyklosporyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każdy ml zawiera 100 mg cyklosporyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera etanol (więcej informacji znajduje się w ulotce).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór doustny zawierający 100 mg cyklosporyny na ml.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

8. TERMIN WAŻNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO KARTONOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Sandimmun i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Cyklosporyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda ampułka zawiera 50 mg/ml cyklosporyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera również: etanol bezwodny, makrogloglicerolu rycynooleinian/ polietoksylogowany olej rycynowy

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zawierający 50 mg cyklosporyny na ml.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie dożylnie

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

8. TERMIN WAŻNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sandimmun i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 50 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Cyklosporyna

Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

3. TERMIN WAŻNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

4. NUMER SERII

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6. INNE

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Sandimmun 25 mg kapsułki miękkie
Sandimmun 50 mg kapsułki miękkie
Sandimmun 100 mg kapsułki miękkie

cyklosporyna

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Sandimmun i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Sandimmun
3. Jak stosować lek Sandimmun
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Sandimmun
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Sandimmun i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Sandimmun

Ten lek nazywa się Sandimmun. Zawiera on substancję czynną cyklosporynę. Ten lek należy do grupy leków zwanych środkami immunosupresyjnymi. Leki te są stosowane w celu zmniejszenia reakcji immunologicznej organizmu.

W jakim celu stosuje się lek Sandimmun i jak działa lek Sandimmun

- **U pacjentów po przeszczepieniu narządu, szpiku kostnego i komórek macierzystych** działanie leku Sandimmun polega na kontrolowaniu układu immunologicznego. Sandimmun zapobiega odrzucaniu przeszczepionego narządu blokując rozwój pewnych komórek, które w normalnych warunkach zaatakowałyby przeszczepioną tkankę.
- **U pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi**, w których układ immunologiczny atakuje komórki własnego organizmu, Sandimmun zatrzymuje tę reakcję immunologiczną. Do chorób tych należą choroby oczu zagrażające utratą wzroku (endogenne zapalenie błony naczyniowej oka, w tym zapalenie błony naczyniowej oka w chorobie Behçeta), ciężkie przypadki pewnych chorób skóry (atopowego zapalenia skóry lub wyprysku i łuszczycy), ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów i choroba nerek zwana zespołem nerczycowym.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Sandimmun

U pacjentów przyjmujących lek Sandimmun po transplantacji lek ten będzie przepisany wyłącznie przez lekarza z doświadczeniem w zakresie transplantacji i (lub) chorób autoimmunologicznych.

Wskazówki zawarte w tej ulotce mogą być różne, w zależności od tego, czy pacjent przyjmuje ten lek z powodu przeszczepienia narządu czy w leczeniu choroby autoimmunologicznej.

Należy starannie przestrzegać wszystkich zaleceń lekarza. Mogą one różnić się od informacji ogólnych zawartych w tej ulotce.

Kiedy nie stosować leku Sandimmun:

- jeśli pacjent ma uczulenie na cyklosporynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- z lekami zawierającymi *Hypericum perforatum* (ziele dziurawca).
- z lekami zawierającymi *eteksylan dabigatranu* (stosowanego w celu uniknięcia zakrzepów po zabiegach) *lub bozentanu i aliskirenu* (stosowanego do zmniejszenia ciśnienia krwi).

Nie należy stosować leku Sandimmun i należy **powiedzieć lekarzowi**, jeśli taka sytuacja odnosi się do pacjenta. W razie wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem przed zastosowaniem leku Sandimmun.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed i w trakcie leczenia lekiem Sandimmun należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli:

- u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy zakażenia, takie jak gorączka lub ból gardła. Lek Sandimmun hamuje działanie układu immunologicznego i może również wpływać na zdolność organizmu do zwalczania infekcji;
- u pacjenta występują choroby wątroby;
- u pacjenta występują choroby nerek. Lekarz będzie zlecał regularne badania krwi i w razie konieczności może zmienić dawkę leku;
- u pacjenta wystąpi wysokie ciśnienie krwi. Lekarz będzie regularnie kontrolował ciśnienie krwi pacjenta i w razie konieczności może zlecić przyjmowanie leku zmniejszającego ciśnienie krwi;
- u pacjenta występuje niedobór magnezu. Lekarz może zalecić pacjentowi przyjmowanie suplementów magnezu, zwłaszcza bezpośrednio po operacji, jeśli pacjent otrzymał przeszczep;
- u pacjenta występuje duże stężenie potasu we krwi;
- u pacjenta występuje dna moczanowa;
- pacjent wymaga szczepienia.

Jeśli u pacjenta wystąpi którakolwiek z tych sytuacji przed lub podczas leczenia lekiem Sandimmun, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Ochrona przed światłem słonecznym i działaniem słońca

Sandimmun hamuje działanie układu immunologicznego, co zwiększa ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych, zwłaszcza skóry i układu chłonnego. Należy ograniczyć ekspozycję na światło słoneczne i promieniowanie UV przez:

- noszenie odpowiedniej odzieży ochronnej;
- częste stosowanie kremów z wysokim filtrem ochronnym.

Należy porozmawiać z lekarzem przed zastosowaniem leku Sandimmun, jeśli:

- u pacjenta występują problemy związane z alkoholem, obecnie lub w przeszłości;
- pacjent ma padaczkę;
- u pacjenta występują jakiegokolwiek choroby wątroby;
- pacjentka jest w ciąży;
- pacjentka karmi piersią;
- ten lek został przepisany dziecku.

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta (lub pacjent nie jest tego pewien), należy powiedzieć o tym lekarzowi przed zastosowaniem leku Sandimmun. Jest to spowodowane zawartością alkoholu w tym leku (patrz także niżej „Sandimmun zawiera etanol”).

Badania kontrolne podczas stosowania leku Sandimmun

Lekarz będzie kontrolował następujące parametry:

- **stężenie cyklosporyny we krwi**, zwłaszcza u pacjentów po transplantacji;
- **ciśnienie krwi** przed rozpoczęciem leczenia i regularnie podczas leczenia;
- **czynność wątroby i nerek**;
- **stężenie lipidów (tłuszczów) we krwi**.

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących działania leku Sandimmun lub powodów, dla których ten lek został przepisany pacjentowi, należy zwrócić się do lekarza.

Ponadto, pacjenci przyjmujący lek Sandimmun z powodu innych wskazań niż po transplantacji (zapalenia błony naczyniowej pośredniego lub tylnego odcinka oka i zapalenia błony naczyniowej oka w chorobie Behçeta, atopowego zapalenia skóry, ciężkiego reumatoidalnego zapalenia stawów lub zespołu nerczycowego), nie powinni przyjmować leku Sandimmun, jeśli:

- u pacjenta występują choroby nerek (z wyjątkiem zespołu nerczycowego);
- u pacjenta występuje zakażenia niedające się opanować za pomocą leków;
- u pacjenta występuje jakikolwiek nowotwór złośliwy;
- u pacjenta występuje wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie) nieleczone lub niepoddające się leczeniu. Jeśli wysokie ciśnienie krwi wystąpi podczas leczenia i nie będzie możliwe do opanowania za pomocą leków, lekarz powinien przerwać stosowanie leku Sandimmun.

Nie należy stosować leku Sandimmun, jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta. W razie wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku Sandimmun.

U pacjentów leczonych z powodu zapalenia błony naczyniowej oka w chorobie Behçeta, lekarz będzie szczególnie uważnie monitorował stan pacjenta, jeśli wystąpią u niego objawy neurologiczne (np. nasiloną skłonność do zapomniania, zmiany osobowości w trakcie leczenia, zaburzenia psychiczne lub zaburzenia nastroju, uczucie pieczenia w kończynach, zmniejszone odczuwanie bodźców w kończynach, uczucie mrowienia w kończynach, osłabienie kończyn, zaburzenia chodzenia, ból głowy z nudnościami i wymiotami lub bez, zaburzenia widzenia, w tym ograniczona ruchomość gałek ocznych).

Lekarz będzie ściśle monitorował leczenie u pacjentów w podeszłym wieku oraz u osób leczonych z powodu łuszczycy lub atopowego zapalenia skóry. Jeśli lek Sandimmun został przepisany pacjentowi w celu leczenia łuszczycy lub atopowego zapalenia skóry, pacjent nie może narażać się na działanie promieniowania UVB ani nie może stosować fototerapii podczas leczenia.

Dzieci i młodzież

Leku Sandimmun nie należy podawać dzieciom w leczeniu chorób pozatransplantacyjnych, z wyjątkiem leczenia zespołu nerczycowego.

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Doświadczenie ze stosowaniem leku Sandimmun u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone. U tych pacjentów lekarz powinien kontrolować czynność nerek. Pacjenci w wieku powyżej 65 lat z łuszczycą lub atopowym zapaleniem skóry powinni być leczeni lekiem Sandimmun tylko, jeśli ich choroba jest szczególnie ciężka.

Inne leki i Sandimmun

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków przed lub w trakcie leczenia lekiem Sandimmun:

- Leki mogące wpływać na stężenie potasu. Należą do nich leki zawierające potas, suplementy potasu, tabletki moczopędne (diuretyki) zwane diuretykami oszczędzającymi potas oraz niektóre leki zmniejszające ciśnienie krwi.
- Metotreksat. Jest on stosowany w leczeniu nowotworów, ciężkiej łuszczycy i ciężkiego reumatoidalnego zapalenia stawów.
- Leki, które mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie cyklosporyny (substancji czynnej leku Sandimmun) we krwi. Lekarz może zalecić kontrolę stężenia cyklosporyny we krwi podczas rozpoczynania lub przerywania leczenia innymi lekami.
 - Do leków, które mogą zwiększać stężenie cyklosporyny we krwi należą: antybiotyki (takie jak erytromycyna lub azytromycyna), leki przeciwgrzybicze (worykonazol,

- itakonazol), leki stosowane w leczeniu chorób serca lub wysokiego ciśnienia krwi (diltiazem, nikardypina, werapamil, amiodaron), metoklopramid (stosowany w leczeniu wymiotów), doustne środki antykoncepcyjne, danazol (stosowany w leczeniu problemów menstruacyjnych), leki stosowane w leczeniu dny (allopurynol), kwas cholewowy i jego pochodne (stosowane w leczeniu kamieni żółciowych), inhibitory proteazy stosowane w leczeniu HIV, imatynib (stosowany w leczeniu białaczki lub nowotworów), kolchicina, telaprewir (stosowany w leczeniu zapalenia wątroby typu C).
- Do leków, które mogą zmniejszać stężenie cyklosporyny we krwi należą: barbiturany (stosowane np. jako leki nasenne), niektóre leki przeciwdrgawkowe (takie jak karbamazepina lub fenytoina), oktreotyd (stosowany w leczeniu akromegalii lub guzów neuroendokrynnych jelita), leki przeciwbakteryjne stosowane w leczeniu gruźlicy, orlistat (wspomagający utratę masy ciała), leki ziołowe zawierające ziele dziurawca, tyklopidyna (stosowana po udarze), pewne leki zmniejszające ciśnienie krwi (bozentan) i terbinafina (lek przeciwgrzybiczy stosowany w leczeniu infekcji palców nóg i paznokci).
 - Leki wpływające na czynność nerek. Należą do nich: leki przeciwbakteryjne (gentamycyna, tobramycyna, cyprofloksacyna), leki przeciwgrzybicze zawierające amfoterycynę B, leki stosowane w leczeniu zakażeń układu moczowego zawierające trymetoprym, leki przeciwnowotworowe zawierające melfalan, leki stosowane w celu zmniejszenia ilości kwasu w żołądku (inhibitory wydzielania kwasu będące antagonistami receptora H₂), takrolimus, leki przeciwbólowe (niesteroidowe leki przeciwzapalne takie jak diklofenak), leki zawierające kwas fibrynowy (stosowane w celu zmniejszenia ilości tłuszczów we krwi, tzw. fibraty).
 - Nifedypina. Lek stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi i bólów serca. Stosowanie nifedypiny podczas leczenia cyklosporyną może spowodować obrzęk dziąseł i ich przerwanie wokół zębów.
 - Digoksyna (stosowana w leczeniu chorób serca), leki zmniejszające stężenie cholesterolu (inhibitory reduktazy HMG-CoA zwane również statynami), prednizolon, etoposyd (stosowany w leczeniu raka), repaglinid (lek przeciwcukrzycowy), leki immunosupresyjne (ewerolimus, syrolimus), ambrisentan oraz specyficzne leki przeciwnowotworowe zwane antracyklinami (takie jak doksorubicyna).

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta (lub pacjent nie jest tego pewien), należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku Sandimmun.

Sandimmun z jedzeniem i piciem

Nie należy przyjmować leku Sandimmun z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym, ponieważ mogą one wpłynąć na sposób działania leku Sandimmun.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Lekarz omówi z pacjentką ryzyko związane z przyjmowaniem leku Sandimmun podczas ciąży.

- **Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka jest w ciąży lub zamierza zajść w ciążę.** Doświadczenie ze stosowaniem leku Sandimmun podczas ciąży jest ograniczone. Na ogół lek Sandimmun nie powinien być stosowany podczas ciąży. Jeśli konieczne jest przyjmowanie tego leku przez pacjentkę, lekarz omówi z pacjentką korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem tego leku w ciąży.
- **Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka karmi piersią.** Karmienie piersią nie jest zalecane podczas leczenia lekiem Sandimmun, ponieważ cyklosporyna, substancja czynna leku, przenika do mleka kobiecego. Może to mieć wpływ na dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Sandimmun zawiera alkohol. Może to mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Lek Sandimmun zawiera etanol

Lek Sandimmun zawiera około 12,0% (w stosunku objętościowym) etanolu (alkoholu), co odpowiada maksymalnie 500 mg na dawkę u pacjentów po transplantacji. Jest to równoważne z prawie 15 ml piwa lub 5 ml wina na dawkę.

Alkohol może być szkodliwy dla pacjentów z chorobą alkoholową, padaczką, uszkodzeniem mózgu, chorobami wątroby lub u pacjentek w ciąży lub karmiących piersią. Może on być również szkodliwy, jeśli ten lek podawany jest dzieciom.

Sandimmun zawiera olej rycynowy

Sandimmun zawiera olej rycynowy, który może powodować uczucie dyskomfortu w żołądku i biegunkę.

Sandimmun zawiera sorbitol

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak stosować lek Sandimmun

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Nie należy przyjmować większej dawki leku niż zalecana.

Lekarz starannie dostosuje dawkę tego leku do indywidualnych potrzeb pacjenta. Zbyt duża ilość leku może wpłynąć na czynność nerek. Pacjent będzie zgłaszał się na regularne badania krwi i wizyty w szpitalu, zwłaszcza po transplantacji. Będzie to okazja do porozmawiania z lekarzem o leczeniu oraz wszelkich ewentualnych problemach z nim związanych.

Ile leku Sandimmun należy przyjąć

Lekarz dopasuje właściwą dawkę leku Sandimmun dla pacjenta. Zależy ona od masy ciała pacjenta oraz powodu, dla którego ten lek jest stosowany. Lekarz poinformuje pacjenta również jak często należy przyjmować ten lek.

- **U dorosłych:**

- Przeszczepienie narządu, szpiku kostnego lub komórek macierzystych**

- Całkowita dawka dobową waha się zazwyczaj między 2 mg a 15 mg na kilogram masy ciała. Dzieli się ją na dwie dawki.
 - Większe dawki są zazwyczaj stosowane przed i tuż po transplantacji. Mniejsze dawki stosuje się po uzyskaniu stabilizacji czynności przeszczepionego narządu lub szpiku.
 - Lekarz dostosuje dawkę leku tak, by była ona optymalna dla danego pacjenta. W tym celu może być konieczne wykonanie badań krwi.

- Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka**

- Całkowita dawka dobową waha się zazwyczaj między 5 mg a 7 mg na kilogram masy ciała. Dzieli się ją na dwie dawki.

- Zespół nerczycowy**

- Całkowita dawka dobową zazwyczaj wynosi 5 mg na kilogram masy ciała. Dzieli się ją na dwie dawki. U pacjentów z chorobami nerek pierwsza dawka podawana każdego dnia nie powinna być większa niż 2,5 mg na kilogram masy ciała.

- Ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów**

- Całkowita dawka dobową waha się zazwyczaj między 3 mg a 5 mg na kilogram masy ciała. Dzieli się ją na dwie dawki.

- Łuszczyca i atopowe zapalenie skóry**

- Całkowita dawka dobową waha się zazwyczaj między 2,5 mg a 5 mg na kilogram masy ciała. Dzieli się ją na dwie dawki.

- **U dzieci:**

- Zespół nerczycowy**

- Całkowita dawka dobową zazwyczaj wynosi 6 mg na kilogram masy ciała. Dzieli się ją na dwie dawki. U pacjentów z chorobami nerek pierwsza dawka podawana każdego dnia nie powinna przekraczać 2,5 mg na kilogram masy ciała.

Należy starannie przestrzegać zaleceń lekarza i nigdy samodzielnie nie zmieniać dawki, nawet jeśli pacjent czuje się dobrze.

Jeśli lekarz zmieni jeden doustny lek z cyklosporyną na inny

Po zmianie leczenia z jednej doustnej postaci cyklosporyny na inną:

- Lekarz będzie przez krótki czas dokładniej monitorował stan pacjenta.
- U pacjenta mogą wystąpić pewne działania niepożądane. Jeśli tak się stanie, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Może zająć konieczność zmiany dawki leku. Nigdy nie należy samodzielnie zmieniać dawki, chyba, że tak zalecił lekarz.

Kiedy przyjmować lek Sandimmun

Lek Sandimmun należy przyjmować **codziennie o tej samej porze**. Jest to bardzo ważne u pacjentów po transplantacji.

Jak przyjmować lek Sandimmun

Dawkę dobową należy zawsze przyjmować w 2 dawkach podzielonych.

Wyjąć kapsułki z blistra. Kapsułki połykać w całości, popijając wodą.

Jak długo stosować lek Sandimmun

Lekarz poinformuje pacjenta jak długo stosować lek Sandimmun. Zależy to od tego, czy pacjent przyjmuje lek po otrzymaniu przeszczepu czy w leczeniu ciężkich chorób skóry, reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia błony naczyniowej oka lub zespołu nerczycowego. W przypadku ciężkiej wysypki leczenie zazwyczaj trwa 8 tygodni.

Należy kontynuować przyjmowanie leku Sandimmun tak długo, jak to zalecił lekarz.

W razie pytań o to jak długo stosować lek Sandimmun należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Sandimmun

Jeśli przypadkowo została przyjęta zbyt duża ilość leku niż zalecona przez lekarza, należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego lub zgłosić się do izby przyjęć najbliższego szpitala. Pacjent może wymagać pomocy medycznej.

Pominięcie zastosowania leku Sandimmun

- Jeśli pacjent zapomni przyjąć dawkę leku należy przyjąć ją tak szybko, jak to możliwe. Jeśli jednak jest już prawie pora przyjęcia kolejnej dawki, należy opuścić pominiętą dawkę leku. Następnie należy przyjmować lek tak jak poprzednio.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Sandimmun

Nie należy przerywać stosowania leku Sandimmun, chyba że tak zalecił lekarz.

Należy kontynuować przyjmowanie leku Sandimmun nawet, jeśli pacjent czuje się dobrze. Przerwanie leczenia lekiem Sandimmun może zwiększyć ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent zauważy u siebie którekolwiek z

następujących ciężkich działań niepożądanych:

- Podobnie jak inne leki wpływające na układ immunologiczny, cyklosporyna może zmieniać zdolność organizmu do zwalczania infekcji oraz może powodować powstawanie guzów lub innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza skóry. Objawami zakażenia może być gorączka lub ból gardła.
- Zmiany widzenia, utrata koordynacji, niezdolność ruchowa, utrata pamięci, trudności w mówieniu lub rozumieniu tego, co mówią inni oraz osłabienie mięśni. Mogą to być objawy zakażenia mózgu zwanego postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią.
- Zaburzenia mózgu z takimi objawami jak napady padaczkowe, splątanie, dezorientacja, zmniejszona reaktywność, zmiany osobowości, pobudzenie, bezsenność, zmiany widzenia, ślepotą, śpiączka, porażenie części lub całego ciała, sztywność karku, utrata koordynacji z (lub bez) zaburzeniami mowy lub ruchów gałek ocznych.
- Obrzęk tylnej części oka. Może on być związany z nieostrym widzeniem. Może również wpływać na widzenie z powodu wzrostu ciśnienia w głowie (nadciśnienie śródczaszkowe niemające podłoża nowotworowego).
- Zaburzenia i uszkodzenie wątroby z zażółceniem skóry i oczu, nudnościami, utratą apetytu i ciemnym zabarwieniem moczu lub bez tych objawów.
- Zaburzenia nerek, które mogą znacznie ograniczyć ilość produkowanego moczu.
- Mała ilość krwinek czerwonych lub płytek krwi. Do objawów tych zaburzeń należy błądliwość skóry, uczucie zmęczenia, duszności, ciemne zabarwienie moczu (objaw rozpadu krwinek czerwonych), powstawanie siniaków lub krwawienia bez wyraźnej przyczyny, uczucie splątania, uczucie dezorientacji, zmniejszona czujność i problemy z nerkami.

Inne działania niepożądane to:

Bardzo częste działania niepożądane: *mogą dotyczyć więcej niż 1 pacjenta na 10.*

- Zaburzenia czynności nerek.
- Wysokie ciśnienie krwi.
- Ból głowy.
- Niekontrolowane drżenie ciała.
- Nadmierny wzrost włosów na skórze ciała i twarzy.
- Duże stężenie lipidów we krwi.

Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów z nasileniem, **należy powiedzieć o tym lekarzowi.**

Częste działania niepożądane: *mogą dotyczyć 1 do 10 pacjentów na 100.*

- Napady padaczkowe (drgawki).
- Zaburzenia czynności wątroby.
- Duże stężenie cukru we krwi.
- Zmęczenie.
- Utrata apetytu.
- Nudności, wymioty, ból brzucha, zaparcie, biegunka.
- Nadmierny wzrost włosów.
- Trądzik, uderzenia krwi do głowy.
- Gorączka.
- Mała liczba białych krwinek.
- Drętwienie lub mrowienie.
- Ból mięśni, skurcz mięśni.
- Wrzód żołądka.
- Przerost dziąseł pokrywających zęby.
- Duże stężenie kwasu moczowego i potasu we krwi, małe stężenie magnezu we krwi.

Jeśli którykolwiek z tych objawów wystąpi z nasileniem, **należy powiedzieć o tym lekarzowi.**

Niezbyt częste działania niepożądane: mogą dotyczyć 1 do 10 pacjentów na 1 000.

- Objawy zaburzeń mózgu, w tym nagle napady padaczkowe, splątanie, bezsenność, dezorientacja, zaburzenia widzenia, brak świadomości, uczucie osłabienia kończyn, zaburzenia ruchowe.
- Wysypka.
- Obrzęki ogólne.
- Zwiększenie masy ciała.
- Mała liczba czerwonych krwinek, mała liczba płytek krwi, co może zwiększać ryzyko krwawienia.

Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, **należy powiedzieć o tym lekarzowi.**

Rzadkie działania niepożądane: mogą dotyczyć 1 do 10 pacjentów na 10 000.

- Zaburzenia nerwowe z drętwieniem lub mrowieniem palców rąk i nóg.
- Zapalenie trzustki z silnym bólem w górnej części brzucha.
- Osłabienie mięśni, utrata siły mięśniowej, bóle mięśni nóg lub dłoni lub innych mięśni ciała.
- Zniszczenie krwinek czerwonych, obejmujące zaburzenia nerek z takimi objawami jak obrzęk twarzy, brzucha, dłoni i (lub) stóp, zmniejszenie ilości oddawanego moczu, trudności z oddychaniem, ból w klatce piersiowej, napady padaczkowe, brak świadomości.
- Zmiany w cyklu menstruacyjnym, powiększenie piersi u mężczyzn.

Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, **należy powiedzieć o tym lekarzowi.**

Bardzo rzadkie działania niepożądane: mogą dotyczyć 1 do 10 pacjentów na 100 000.

- Obrzęk tylnej części oka, który może być związany ze zwiększeniem ciśnienia wewnątrz głowy i zaburzenia widzenia.

Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, **należy powiedzieć o tym lekarzowi.**

Inne działania niepożądane występujące z nieznaną częstością: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

- Ciężkie zaburzenia wątroby z żółtaczecą lub skóry bądź bez, nudności, utrata apetytu, ciemne zabarwienie moczu, obrzęk twarzy, stóp, dłoni i (lub) całego ciała.
- Krwawienia podskórne lub fioletowe plamy na skórze, nagle krwawienie bez wyraźnej przyczyny.
- Migrena lub silny ból głowy często z nudnościami lub wymiotami i wrażliwością na światło.

Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, **należy powiedzieć o tym lekarzowi.**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce.

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Nie należy spodziewać się dodatkowych działań niepożądanych u dzieci i młodzieży w porównaniu z osobami dorosłymi.

5. Jak przechowywać lek Sandimmun

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku, po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.
- Nie przechowywać kapsułek w ciepłym miejscu (maksymalna temperatura 30°C).
- Pozostawić kapsułki w folii. Kapsułki wyjąć tuż przed zażyciem.
- Po otwarciu blistra wyczuwalny jest charakterystyczny zapach. Jest to prawidłowe i nie oznacza, że kapsułki nie nadają się do użytku.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Sandimmun

- Substancją czynną leku jest cyklosporyna. Każda kapsułka zawiera 25 mg cyklosporyny.
- Pozostałe składniki leku to:
 - o Zawartość kapsułki: etanol bezwodny, olej kukurydziany zekstryfikowany, olej kukurydziany rafinowany.
 - o Otoczka kapsułki: czerwony tlenek żelaza (E 172), tytanu dwutlenek (E 171), glicerol 85%, sorbitolowy syrop specjalny, żelatyna.
- Substancją czynną leku jest cyklosporyna. Każda kapsułka zawiera 50 mg cyklosporyny.
- Pozostałe składniki leku to:
 - o Zawartość kapsułki: etanol bezwodny, olej kukurydziany zekstryfikowany, olej kukurydziany rafinowany.
 - o Otoczka kapsułki: czerwony tlenek żelaza (E 172), tytanu dwutlenek (E 171), glicerol 85%, sorbitolowy syrop specjalny, żelatyna.
- Substancją czynną leku jest cyklosporyna. Każda kapsułka zawiera 100 mg cyklosporyny.
- Pozostałe składniki leku to:
 - o Zawartość kapsułki: etanol bezwodny, olej kukurydziany zekstryfikowany, olej kukurydziany rafinowany.
 - o Otoczka kapsułki: czerwony tlenek żelaza (E 172), tytanu dwutlenek (E 171), glicerol 85%, sorbitolowy syrop specjalny, żelatyna.

Jak wygląda lek Sandimmun i co zawiera opakowanie

Sandimmun 25 mg kapsułki miękkie są różowe i owalne.

Sandimmun 50 mg kapsułki miękkie są żółte i podłużne.

Sandimmun 100 mg kapsułki miękkie są brudnoróżowe i podłużne.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

{Nazwa Państwa Członkowskiego} {Nazwa produktu leczniczego}

{Nazwa Państwa Członkowskiego} {Nazwa produktu leczniczego}

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR} {miesiąc RRRR}.

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Sandimmun 100 mg/ml roztwór doustny

cyklosporyna

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Sandimmun i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Sandimmun
3. Jak stosować lek Sandimmun
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Sandimmun
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Sandimmun i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Sandimmun

Ten lek nazywa się Sandimmun. Zawiera on substancję czynną cyklosporynę. Ten lek należy do grupy leków zwanych środkami immunosupresyjnymi. Leki te są stosowane w celu zmniejszenia reakcji immunologicznej organizmu.

W jakim celu stosuje się lek Sandimmun i jak działa lek Sandimmun

- **U pacjentów po przeszczepieniu narządu, szpiku kostnego i komórek macierzystych** działanie leku Sandimmun polega na kontrolowaniu układu immunologicznego. Sandimmun zapobiega odrzucaniu przeszczepionego narządu blokując rozwój pewnych komórek, które w normalnych warunkach zaatakowałyby przeszczepioną tkankę.
- **U pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi**, w których układ immunologiczny atakuje komórki własnego organizmu, Sandimmun zatrzymuje tę reakcję immunologiczną. Do chorób tych należą choroby oczu zagrażające utratą wzroku (endogenne zapalenie błony naczyniowej oka, w tym zapalenie błony naczyniowej oka w chorobie Behçeta), ciężkie przypadki pewnych chorób skóry (atopowego zapalenia skóry lub wyprysku i łuszczycy), ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów i choroba nerek zwana zespołem nerczycowym.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Sandimmun

U pacjentów przyjmujących lek Sandimmun po transplantacji lek ten będzie przepisany wyłącznie przez lekarza z doświadczeniem w zakresie transplantacji i (lub) chorób autoimmunologicznych.

Wskazówki zawarte w tej ulotce mogą być różne, w zależności od tego, czy pacjent przyjmuje ten lek z powodu przeszczepienia narządu czy w leczeniu choroby autoimmunologicznej.

Należy starannie przestrzegać wszystkich zaleceń lekarza. Mogą one różnić się od informacji ogólnych zawartych w tej ulotce.

Kiedy nie stosować leku Sandimmun:

- jeśli pacjent ma uczulenie na cyklosporynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- z lekami zawierającymi *Hypericum perforatum* (ziele dziurawca).
- z lekami zawierającymi *eteksylan dabigatranu* (stosowanego w celu uniknięcia zakrzepów po zabiegach) *lub bozentanu i aliskirenu* (stosowanego do zmniejszenia ciśnienia krwi).

Nie należy stosować leku Sandimmun i należy **powiedzieć lekarzowi**, jeśli taka sytuacja odnosi się do pacjenta. W razie wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem przed zastosowaniem leku Sandimmun.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed i w trakcie leczenia lekiem Sandimmun należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli:

- u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy zakażenia, takie jak gorączka lub ból gardła. Lek Sandimmun hamuje działanie układu immunologicznego i może również wpływać na zdolność organizmu do zwalczania infekcji;
- u pacjenta występują choroby wątroby;
- u pacjenta występują choroby nerek. Lekarz będzie zlecał regularne badania krwi i w razie konieczności może zmienić dawkę leku;
- u pacjenta wystąpi wysokie ciśnienie krwi. Lekarz będzie regularnie kontrolował ciśnienie krwi pacjenta i w razie konieczności może zlecić przyjmowanie leku zmniejszającego ciśnienie krwi;
- u pacjenta występuje niedobór magnezu. Lekarz może zalecić pacjentowi przyjmowanie suplementów magnezu, zwłaszcza bezpośrednio po operacji, jeśli pacjent otrzymał przeszczep;
- u pacjenta występuje duże stężenie potasu we krwi;
- u pacjenta występuje dna moczanowa;
- pacjent wymaga szczepienia.

Jeśli u pacjenta wystąpi którakolwiek z tych sytuacji przed lub podczas leczenia lekiem Sandimmun, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Ochrona przed światłem słonecznym i działaniem słońca

Sandimmun hamuje działanie układu immunologicznego, co zwiększa ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych, zwłaszcza skóry i układu chłonnego. Należy ograniczyć ekspozycję na światło słoneczne i promieniowanie UV przez:

- noszenie odpowiedniej odzieży ochronnej;
- częste stosowanie kremów z wysokim filtrem ochronnym.

Należy porozmawiać z lekarzem przed zastosowaniem leku Sandimmun, jeśli:

- u pacjenta występują problemy związane z alkoholem, obecnie lub w przeszłości;
- pacjent ma padaczkę;
- u pacjenta występują jakiegokolwiek choroby wątroby;
- pacjentka jest w ciąży;
- pacjentka karmi piersią;
- ten lek został przepisany dziecku.

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta (lub pacjent nie jest tego pewien), należy powiedzieć o tym lekarzowi przed zastosowaniem leku Sandimmun. Jest to spowodowane zawartością alkoholu w tym leku (patrz także niżej „Sandimmun zawiera etanol”).

Badania kontrolne podczas stosowania leku Sandimmun

Lekarz będzie kontrolował następujące parametry:

- **stężenie cyklosporyny we krwi**, zwłaszcza u pacjentów po transplantacji;
- **ciśnienie krwi** przed rozpoczęciem leczenia i regularnie podczas leczenia;
- **czynność wątroby i nerek**;
- **stężenie lipidów (tłuszczów) we krwi**.

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących działania leku Sandimmun lub powodów, dla których ten lek został przepisany pacjentowi, należy zwrócić się do lekarza.

Ponadto, pacjenci przyjmujący lek Sandimmun z powodu innych wskazań niż po transplantacji (zapalenia błony naczyniowej pośredniego lub tylnego odcinka oka i zapalenia błony naczyniowej oka w chorobie Behçeta, atopowego zapalenia skóry, ciężkiego reumatoidalnego zapalenia stawów lub zespołu nerczycowego), nie powinni przyjmować leku Sandimmun, jeśli:

- u pacjenta występują choroby nerek (z wyjątkiem zespołu nerczycowego);
- u pacjenta występuje zakażenia niedające się opanować za pomocą leków;
- u pacjenta występuje jakikolwiek nowotwór złośliwy;
- u pacjenta występuje wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie) nieleczone lub niepoddające się leczeniu. Jeśli wysokie ciśnienie krwi wystąpi podczas leczenia i nie będzie możliwe do opanowania za pomocą leków, lekarz powinien przerwać stosowanie leku Sandimmun.

Nie należy stosować leku Sandimmun, jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta. W razie wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku Sandimmun.

U pacjentów leczonych z powodu zapalenia błony naczyniowej oka w chorobie Behçeta, lekarz będzie szczególnie uważnie monitorował stan pacjenta, jeśli wystąpią u niego objawy neurologiczne (np. nasiloną skłonność do zapomniania, zmiany osobowości w trakcie leczenia, zaburzenia psychiczne lub zaburzenia nastroju, uczucie pieczenia w kończynach, zmniejszone odczuwanie bodźców w kończynach, uczucie mrowienia w kończynach, osłabienie kończyn, zaburzenia chodzenia, ból głowy z nudnościami i wymiotami lub bez, zaburzenia widzenia, w tym ograniczona ruchomość gałek ocznych).

Lekarz będzie ściśle monitorował leczenie u pacjentów w podeszłym wieku oraz u osób leczonych z powodu łuszczycy lub atopowego zapalenia skóry. Jeśli lek Sandimmun został przepisany pacjentowi w celu leczenia łuszczycy lub atopowego zapalenia skóry, pacjent nie może narażać się na działanie promieniowania UVB ani nie może stosować fototerapii podczas leczenia.

Dzieci i młodzież

Leku Sandimmun nie należy podawać dzieciom w leczeniu chorób pozatransplantacyjnych, z wyjątkiem leczenia zespołu nerczycowego.

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Doświadczenie ze stosowaniem leku Sandimmun u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone. U tych pacjentów lekarz powinien kontrolować czynność nerek. Pacjenci w wieku powyżej 65 lat z łuszczycą lub atopowym zapaleniem skóry powinni być leczeni lekiem Sandimmun tylko, jeśli ich choroba jest szczególnie ciężka.

Inne leki i Sandimmun

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków przed lub w trakcie leczenia lekiem Sandimmun:

- Leki mogące wpływać na stężenie potasu. Należą do nich leki zawierające potas, suplementy potasu, tabletki moczopędne (diuretyki) zwane diuretykami oszczędzającymi potas oraz niektóre leki zmniejszające ciśnienie krwi.
- Metotreksat. Jest on stosowany w leczeniu nowotworów, ciężkiej łuszczycy i ciężkiego reumatoidalnego zapalenia stawów.
- Leki, które mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie cyklosporyny (substancji czynnej leku Sandimmun) we krwi. Lekarz może zalecić kontrolę stężenia cyklosporyny we krwi podczas rozpoczynania lub przerywania leczenia innymi lekami.
 - Do leków, które mogą zwiększać stężenie cyklosporyny we krwi należą: antybiotyki (takie jak erytromycyna lub azytromycyna), leki przeciwgrzybicze (worykonazol, itraconazol), leki stosowane w leczeniu chorób serca lub wysokiego ciśnienia krwi (diltiazem, nikardypina, werapamil, amiodaron), metoklopramid (stosowany w leczeniu

- wymiotów), doustne środki antykoncepcyjne, danazol (stosowany w leczeniu problemów menstruacyjnych), leki stosowane w leczeniu dny (allopurynol), kwas cholewowy i jego pochodne (stosowane w leczeniu kamieni żółciowych), inhibitory proteazy stosowane w leczeniu HIV, imatynib (stosowany w leczeniu białaczki lub nowotworów), kolchicina, telaprewir (stosowany w leczeniu zapalenia wątroby typu C).
- Do leków, które mogą zmniejszać stężenie cyklosporyny we krwi należą: barbiturany (stosowane np. jako leki nasenne), niektóre leki przeciwdrgawkowe (takie jak karbamazepina lub fenytoina), oktreotyd (stosowany w leczeniu akromegalii lub guzów neuroendokrynnych jelita), leki przeciwbakteryjne stosowane w leczeniu gruźlicy, orlistat (wspomagający utratę masy ciała), leki ziołowe zawierające ziele dziurawca, tyklopidyna (stosowana po udarze), pewne leki zmniejszające ciśnienie krwi (bozentan) i terbinafina (lek przeciwgrzybiczy stosowany w leczeniu infekcji palców nóg i paznokci).
 - Leki wpływające na czynność nerek. Należą do nich: leki przeciwbakteryjne (gentamycyna, tobramycyna, cyprofloksacyna), leki przeciwgrzybicze zawierające amfoterycynę B, leki stosowane w leczeniu zakażeń układu moczowego zawierające trymetoprym, leki przeciwnowotworowe zawierające melfalan, leki stosowane w celu zmniejszenia ilości kwasu w żołądku (inhibitory wydzielania kwasu będące antagonistami receptora H_2), takrolimus, leki przeciwbólowe (niesteroidowe leki przeciwzapalne takie jak diklofenak), leki zawierające kwas fibrynowy (stosowane w celu zmniejszenia ilości tłuszczów we krwi, tzw. fibraty).
 - Nifedypina. Lek stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi i bólów serca. Stosowanie nifedypiny podczas leczenia cyklosporyną może spowodować obrzęk dziąseł i ich przerastanie wokół zębów.
 - Digoksyna (stosowana w leczeniu chorób serca), leki zmniejszające stężenie cholesterolu (inhibitory reduktazy HMG-CoA zwane również statynami), prednizolon, etoposyd (stosowany w leczeniu raka), repaglinid (lek przeciwcukrzycowy), leki immunosupresyjne (ewerolimus, syrolimus), ambrisentan oraz specyficzne leki przeciwnowotworowe zwane antracyklinami (takie jak doksorubicyna).

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta (lub pacjent nie jest tego pewien), należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku Sandimmun.

Sandimmun z jedzeniem i piciem

Nie należy przyjmować leku Sandimmun z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym, ponieważ mogą one wpłynąć na sposób działania leku Sandimmun.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Lekarz omówi z pacjentką ryzyko związane z przyjmowaniem leku Sandimmun podczas ciąży.

- **Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka jest w ciąży lub zamierza zajść w ciążę.** Doświadczenie ze stosowaniem leku Sandimmun podczas ciąży jest ograniczone. Na ogół lek Sandimmun nie powinien być stosowany podczas ciąży. Jeśli konieczne jest przyjmowanie tego leku przez pacjentkę, lekarz omówi z pacjentką korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem tego leku w ciąży.
- **Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka karmi piersią.** Karmienie piersią nie jest zalecane podczas leczenia lekiem Sandimmun, ponieważ cyklosporyna, substancja czynna leku, przenika do mleka kobiecego. Może to mieć wpływ na dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Sandimmun zawiera alkohol. Może to mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Sandimmun zawiera etanol

Lek Sandimmun zawiera około 12,0% (w stosunku objętościowym) etanolu (alkoholu), co odpowiada maksymalnie 500 mg na dawkę u pacjentów po transplantacji. Jest to równoważne z prawie 15 ml piwa lub 5 ml wina na dawkę.

Alkohol może być szkodliwy dla pacjentów z chorobą alkoholową, padaczką, uszkodzeniem mózgu, chorobami wątroby lub u pacjentek w ciąży lub karmiących piersią. Może on być również szkodliwy, jeśli ten lek podawany jest dzieciom.

Sandimmun zawiera olej rycynowy

Sandimmun zawiera olej rycynowy, który może powodować uczucie dyskomfortu w żołądku i biegunkę.

3. Jak stosować lek Sandimmun

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Nie należy przyjmować większej dawki leku niż zalecana.

Lekarz starannie dostosuje dawkę tego leku do indywidualnych potrzeb pacjenta. Zbyt duża ilość leku może wpłynąć na czynność nerek. Pacjent będzie zgłaszał się na regularne badania krwi i wizyty w szpitalu, zwłaszcza po transplantacji. Będzie to okazja do porozmawiania z lekarzem o leczeniu oraz wszelkich ewentualnych problemach z nim związanych.

Ile leku Sandimmun należy przyjąć

Lekarz dopasuje właściwą dawkę leku Sandimmun dla pacjenta. Zależy ona od masy ciała pacjenta oraz powodu, dla którego ten lek jest stosowany. Lekarz poinformuje pacjenta również jak często należy przyjmować ten lek.

• U dorosłych:

Przeszczepienie narządu, szpiku kostnego lub komórek macierzystych

- Całkowita dawka dobową waha się zazwyczaj między 2 mg a 15 mg na kilogram masy ciała. Dzieli się ją na dwie dawki.
- Większe dawki są zazwyczaj stosowane przed i tuż po transplantacji. Mniejsze dawki stosuje się po uzyskaniu stabilizacji czynności przeszczepionego narządu lub szpiku.
- Lekarz dostosuje dawkę leku tak, by była ona optymalna dla danego pacjenta. W tym celu może być konieczne wykonanie badań krwi.

Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka

- Całkowita dawka dobową waha się zazwyczaj między 5 mg a 7 mg na kilogram masy ciała. Dzieli się ją na dwie dawki.

Zespół nerczycowy

- Całkowita dawka dobową zazwyczaj wynosi 5 mg na kilogram masy ciała. Dzieli się ją na dwie dawki. U pacjentów z chorobami nerek pierwsza dawka podawana każdego dnia nie powinna być większa niż 2,5 mg na kilogram masy ciała.

Ciężkie reumatoidalne zapalenie stawów

- Całkowita dawka dobową waha się zazwyczaj między 3 mg a 5 mg na kilogram masy ciała. Dzieli się ją na dwie dawki.

Łuszczyca i atopowe zapalenie skóry

- Całkowita dawka dobową waha się zazwyczaj między 2,5 mg a 5 mg na kilogram masy ciała. Dzieli się ją na dwie dawki.

• U dzieci:

Zespół nerczycowy

- Całkowita dawka dobową zazwyczaj wynosi 6 mg na kilogram masy ciała. Dzieli się ją na dwie dawki. U pacjentów z chorobami nerek pierwsza dawka podawana każdego dnia nie powinna być większa niż 2,5 mg na kilogram masy ciała.

Należy starannie przestrzegać zaleceń lekarza i nigdy samodzielnie nie zmieniać dawki, nawet jeśli pacjent czuje się dobrze.

Jeśli lekarz zmieni jedną doustną postać cyklosporyny na inną

Po zmianie leczenia z jednej doustnej postaci cyklosporyny na inną:

- Lekarz będzie przez krótki czas dokładnie monitorował stan pacjenta.

- U pacjenta mogą wystąpić pewne działania niepożądane. Jeśli tak się stanie, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Może zajść konieczność zmiany dawki leku. Nigdy nie należy samodzielnie zmieniać dawki, chyba, że tak zalecił lekarz.

Kiedy przyjmować lek Sandimmun

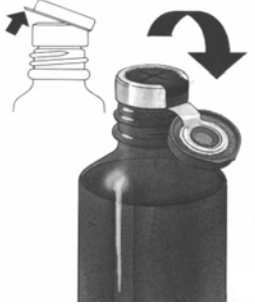
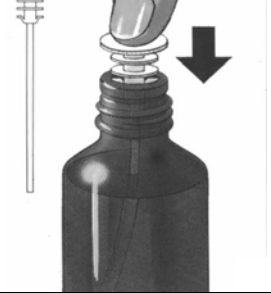
Lek Sandimmun należy przyjmować **codziennie o tej samej porze**. Jest to bardzo ważne u pacjentów po transplantacji.

Jak przyjmować lek Sandimmun

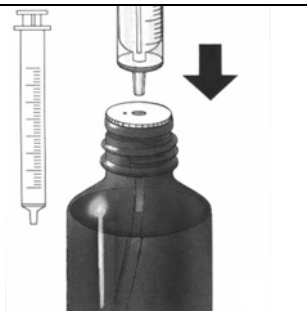
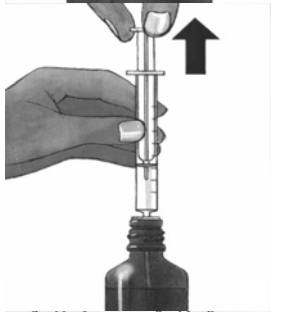
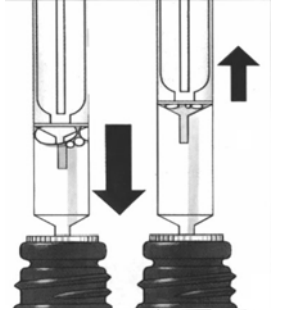
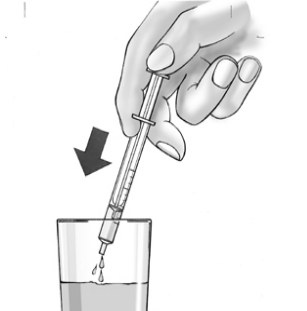
Dawkę dobową należy zawsze przyjmować w 2 dawkach podzielonych.

- Pierwsze użycie, wykonać czynności opisane w punktach 1 do 9.
- Kolejne użycie, wykonać czynności opisane w punktach 5 do 9.

Rozpoczynanie nowej butelki z lekiem Sandimmun roztwór doustny

1.	Unieść środkową część metalowego pierścienia uszczelniającego.	
2.	Oderwać całkowicie pierścień uszczelniający.	
3.	Wyjąć i wyrzucić czarny korek.	
4.	Do szyjki butelki wcisnąć mocno biały korek z rurką.	

Odmierzanie dawki

5.	Wybrać strzykawkę w zależności od przepisanej objętości leku: - Dla dawki mniejszej niż 1 ml lub równej 1 ml należy użyć strzykawki 1 ml. - Dla dawki większej niż 1 ml należy użyć strzykawki 4 ml. Umieścić wylot strzykawki w białym korku.	
6.	Odciągnąć tłok nabierając przepisaną objętość roztworu. - Pozycja dolnej, okrągłej części tłoka z przodu podziałki odpowiada przepisanej objętości roztworu.	
7.	Nacisnąć i wyciągnąć tłok kilka razy. - Umożliwi to usunięcie dużych pęcherzyków powietrza. Obecność kilku drobnych pęcherzyków nie ma znaczenia i nie wpływa w żaden sposób na wielkość dawki. Należy upewnić się, że w strzykawce znajduje się odpowiednia ilość leku. Następnie wyjąć strzykawkę z butelki.	
8.	Wycisnąć pobrany roztwór ze strzykawki do małej szklanki zawierającej niewielką ilość płynu, najlepiej soku jabłkowego lub pomarańczowego. - Należy unikać dotykania strzykawką do płynu w szklance. - Wymieszać i natychmiast wypić przygotowaną mieszanę.	
9.	Po użyciu, strzykawkę należy wytrzeć suchą chusteczką tylko z zewnętrznej strony. - Następnie umieścić strzykawkę ponownie w opakowaniu. - Pozostawić biały korek i rurkę w butelce. - Zamknąć butelkę za pomocą załączonej nakrętki.	

Jak długo stosować lek Sandimmun

Lekarz poinformuje pacjenta jak długo stosować lek Sandimmun. Zależy to od tego, czy pacjent przyjmuje lek po otrzymaniu przeszczepu czy w leczeniu ciężkich chorób skóry, reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia błony naczyniowej oka lub zespołu nerczycowego. W przypadku ciężkiej wysypki leczenie zazwyczaj trwa 8 tygodni.

Należy kontynuować przyjmowanie leku Sandimmun tak długo, jak to zalecił lekarz.

W razie pytań o to jak długo stosować lek Sandimmun należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Sandimmun

Jeśli przypadkowo została przyjęta zbyt duża ilość leku niż zalecona przez lekarza, należy natychmiast powiadomić lekarza prowadzącego lub zgłosić się do izby przyjęć najbliższego szpitala. Pacjent może wymagać pomocy medycznej.

Pominięcie zastosowania leku Sandimmun

- Jeśli pacjent zapomni przyjąć dawkę leku należy przyjąć ją tak szybko, jak to możliwe. Jeśli jednak jest już prawie pora przyjęcia kolejnej dawki, należy opuścić pominiętą dawkę leku. Następnie należy przyjmować lek tak jak poprzednio.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Sandimmun

Nie należy przerywać stosowania leku Sandimmun, chyba że tak zalecił lekarz.

Należy kontynuować przyjmowanie leku Sandimmun nawet, jeśli pacjent czuje się dobrze. Przerwanie leczenia lekiem Sandimmun może zwiększyć ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent zauważy u siebie którekolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych:

- Podobnie jak inne leki wpływające na układ immunologiczny, cyklosporyna może zmieniać zdolność organizmu do zwalczania infekcji oraz może powodować powstawanie guzów lub innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza skóry. Objawami zakażenia może być gorączka lub ból gardła.
- Zmiany widzenia, utrata koordynacji, niezdolność ruchowa, utrata pamięci, trudności w mówieniu lub rozumieniu tego, co mówią inni oraz osłabienie mięśni. Mogą to być objawy zakażenia mózgu zwanego postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią.
- Zaburzenia mózgu z takimi objawami jak napady padaczkowe, splątanie, dezorientacja, zmniejszona reaktywność, zmiany osobowości, pobudzenie, bezsenność, zmiany widzenia, ślepotą, śpiączka, porażenie części lub całego ciała, sztywność karku, utrata koordynacji z (lub bez) zaburzeniami mowy lub ruchów gałek ocznych.
- Obrzęk tylnej części oka. Może on być związany z nieostrym widzeniem. Może również wpływać na widzenie z powodu wzrostu ciśnienia w głowie (nadciśnienie śródczaszkowe niemające podłoża nowotworowego).
- Zaburzenia i uszkodzenie wątroby z zażółceniem skóry i oczu, nudnościami, utratą apetytu i ciemnym zabarwieniem moczu lub bez tych objawów.
- Zaburzenia nerek, które mogą znacznie ograniczyć ilość produkowanego moczu.
- Mała ilość krwinek czerwonych lub płytek krwi. Do objawów tych zaburzeń należy błądliwość skóry, uczucie zmęczenia, duszności, ciemne zabarwienie moczu (objaw rozpadu krwinek czerwonych), powstawanie siniaków lub krwawienia bez wyraźnej przyczyny, uczucie splątania, uczucie dezorientacji, zmniejszona czujność i problemy z nerkami.

Inne działania niepożądane to:

Bardzo częste działania niepożądane: mogą dotyczyć więcej niż 1 pacjenta na 10.

- Zaburzenia czynności nerek.
- Wysokie ciśnienie krwi.
- Ból głowy.
- Niekontrolowane drżenie ciała.
- Nadmierny wzrost włosów na skórze ciała i twarzy.
- Duże stężenie lipidów we krwi.

Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, **należy powiedzieć o tym lekarzowi.**

Częste działania niepożądane: mogą dotyczyć 1 do 10 pacjentów na 100.

- Napady padaczkowe (drgawki).
- Zaburzenia czynności wątroby.
- Duże stężenie cukru we krwi.
- Zmęczenie.
- Utrata apetytu.
- Nudności, wymioty, ból brzucha, zaparcie, biegunka.
- Nadmierny wzrost włosów.
- Trądzik, uderzenia krwi do głowy.
- Gorączka.
- Mała liczba białych krwinek.
- Drętwienie lub mrowienie.
- Ból mięśni, skurcz mięśni.
- Wrzód żołądka.
- Przerost dziąseł pokrywających zęby.
- Duże stężenie kwasu moczowego i potasu we krwi, małe stężenie magnezu we krwi.

Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, **należy powiedzieć o tym lekarzowi.**

Niezbyt częste działania niepożądane: mogą dotyczyć 1 do 10 pacjentów na 1 000.

- Objawy zaburzeń mózgu, w tym nagle napady padaczkowe, splątanie, bezsenność, dezorientacja, zaburzenia widzenia, brak świadomości, uczucie osłabienia kończyn, zaburzenia ruchowe.
- Wysypka.
- Obrzęki ogólne.
- Zwiększenie masy ciała.
- Mała liczba czerwonych krwinek, mała liczba płytek krwi, co może zwiększać ryzyko krwawienia.

Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, **należy powiedzieć o tym lekarzowi.**

Rzadkie działania niepożądane: mogą dotyczyć 1 do 10 pacjentów na 10 000.

- Zaburzenia nerwowe z drętwieniem lub mrowieniem palców rąk i nóg.
- Zapalenie trzustki z silnym bólem w górnej części brzucha.
- Osłabienie mięśni, utrata siły mięśniowej, bóle mięśni nóg lub dłoni lub innych mięśni ciała.
- Zniszczenie krwinek czerwonych, obejmujące zaburzenia nerek z takimi objawami jak obrzęk twarzy, brzucha, dłoni i (lub) stóp, zmniejszenie ilości oddawanego moczu, trudności z oddychaniem, ból w klatce piersiowej, napady padaczkowe, brak świadomości.
- Zmiany w cyklu menstruacyjnym, powiększenie piersi u mężczyzn.

Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, **należy powiedzieć o tym lekarzowi.**

Bardzo rzadkie działania niepożądane: mogą dotyczyć 1 do 10 pacjentów na 100 000.

- Obrzęk tylnej części oka, który może być związany ze zwiększeniem ciśnienia wewnątrz głowy i zaburzenia widzenia.

Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, **należy powiedzieć o tym lekarzowi.**

Inne działania niepożądane występujące z nieznaną częstością: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

- Ciężkie zaburzenia wątroby z zażółceniem oczu lub skóry bądź bez, nudności, utrata apetytu, ciemne zabarwienie moczu, obrzęk twarzy, stóp, dłoni i (lub) całego ciała.
 - Krwawienia podskórne lub fioletowe plamy na skórze, nagłe krwawienie bez wyraźnej przyczyny.
 - Migrena lub silny ból głowy często z nudnościami lub wymiotami i wrażliwością na światło.
- Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, **należy powiedzieć o tym lekarzowi**.

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Nie należy spodziewać się dodatkowych działań niepożądanych u dzieci i młodzieży w porównaniu z osobami dorosłymi.

5. Jak przechowywać lek Sandimmun

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku, po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.
- Przechowywać w temperaturze pokojowej (15°C do 30°C).
- Nie przechowywać w lodówce.
- Jeśli lek zostanie przypadkowo umieszczony w lodówce należy go wyjąć i przed ponownym użyciem odczekać aż osiągnie temperaturę pokojową. Drobne płatki lub niewielkie fragmenty (osad) nie wpływają na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku. Dawkowanie za pomocą strzykawki jest dokładne.
- Zawartość butelki zachowuje trwałość przez 2 miesiące po otwarciu. Po 2 miesiącach należy użyć leku z nowej butelki.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Sandimmun

- Substancją czynną leku jest cyklosporyna. Jeden ml roztworu doustnego zawiera 100 mg cyklosporyny.
- Pozostałe składniki to: etanol bezwodny, olej kukurydziany zekstryfikowany, olej kukurydziany rafinowany.

Jak wygląda lek Sandimmun i co zawiera opakowanie

Sandimmun ma postać roztworu doustnego. Jest to przezroczysty płyn w kolorze od żółtego do żółtobrazowego z niewielką ilością bardzo drobnego osadu.

Lek jest dostępny w szklanej butelce o pojemności 50 ml, z dwiema strzykawkami służącymi do odmierzenia dawki.

- Strzykawka 1 ml jest stosowana do odmierzania dawek mniejszych niż 1 ml lub równych 1 ml. Każda podziałka 0,05 ml odpowiada 5 mg cyklosporyny.
- Strzykawka 4 ml jest stosowana do odmierzania dawek większych niż 1 ml, do 4 ml. Każda podziałka 0,1 ml odpowiada 10 mg cyklosporyny.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

[Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]

{Nazwa i adres}

{tel}

{fax}
{e-mail}

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

{Nazwa Państwa Członkowskiego} {Nazwa produktu leczniczego}
{Nazwa Państwa Członkowskiego} {Nazwa produktu leczniczego}

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR} {miesiąc RRRR}.

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Sandimmun 50 mg/ml koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji

cyklosporyna

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Sandimmun i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Sandimmun
3. Jak stosować lek Sandimmun
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Sandimmun
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Sandimmun i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Sandimmun

Ten lek nazywa się Sandimmun. Zawiera on substancję czynną cyklosporynę. Koncentrat stosuje się do przygotowania roztworu, który jest podawany dożylnie. Ten lek należy do grupy leków zwanych środkami immunosupresyjnymi. Leki te są stosowane w celu zmniejszenia reakcji immunologicznej organizmu.

W jakim celu stosuje się lek Sandimmun i jak działa lek Sandimmun

Sandimmun jest stosowany w celu kontrolowania czynności układu immunologicznego po przeszczepieniu narządu, w tym po przeszczepieniu szpiku kostnego i komórek macierzystych. Zapobiega on odrzucaniu przeszczepionych narządów poprzez zablokowanie rozwoju pewnych komórek, które w normalnych warunkach atakowałyby przeszczepione tkanki.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Sandimmun

Lek Sandimmun będzie przepisywany tylko przez lekarza z doświadczeniem w transplantacji.

Należy starannie przestrzegać wszystkich zaleceń lekarza. Mogą one różnić się od informacji ogólnych zawartych w tej ulotce.

Kiedy nie stosować leku Sandimmun:

- jeśli pacjent ma uczulenie na cyklosporynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6; patrz także punkt „Sandimmun zawiera olej rycynowy i etanol”).
- z lekami zawierającymi *Hypericum perforatum* (ziele dziurawca).
- z lekami zawierającymi *eteksylan dabigatranu* (stosowanego w celu uniknięcia zakrzepów po zabiegach) lub *bozentanu* i *aliskirenu* (stosowanego do zmniejszenia ciśnienia krwi).

Nie należy stosować leku Sandimmun i należy **powiedzieć lekarzowi**, jeśli taka sytuacja odnosi się do pacjenta. W razie wątpliwości należy porozmawiać z lekarzem przed zastosowaniem leku Sandimmun.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed i w trakcie leczenia lekiem Sandimmun należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli:

- u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy zakażenia, takie jak gorączka lub ból gardła. Lek Sandimmun hamuje działanie układu immunologicznego i może również wpływać na zdolność organizmu do zwalczania infekcji;
- u pacjenta występują choroby wątroby;
- u pacjenta występują choroby nerek. Lekarz będzie zlecał regularne badania krwi i w razie konieczności może zmienić dawkę leku;
- u pacjenta wystąpi wysokie ciśnienie krwi. Lekarz będzie regularnie kontrolował ciśnienie krwi pacjenta i w razie konieczności może zlecić przyjmowanie leku zmniejszającego ciśnienie krwi;
- u pacjenta występuje niedobór magnezu. Lekarz może zalecić pacjentowi przyjmowanie suplementów magnezu, zwłaszcza bezpośrednio po operacji, jeśli pacjent otrzymał przeszczep;
- u pacjenta występuje duże stężenie potasu we krwi;
- u pacjenta występuje dna moczanowa;
- pacjent wymaga szczepienia.

Jeśli u pacjenta wystąpi którakolwiek z tych sytuacji przed lub podczas leczenia lekiem Sandimmun, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Ochrona przed światłem słonecznym i działaniem słońca

Sandimmun hamuje działanie układu immunologicznego, co zwiększa ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych, zwłaszcza skóry i układu chłonnego. Należy ograniczyć ekspozycję na światło słoneczne i promieniowanie UV przez:

- noszenie odpowiedniej odzieży ochronnej;
- częste stosowanie kremów z wysokim filtrem ochronnym.

Należy porozmawiać z lekarzem przed zastosowaniem leku Sandimmun, jeśli:

- u pacjenta występują problemy związane z alkoholem, obecnie lub w przeszłości;
- pacjent ma padaczkę;
- u pacjenta występują jakiegokolwiek choroby wątroby;
- pacjentka jest w ciąży;
- pacjentka karmi piersią;
- ten lek został przepisany dziecku.

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta (lub pacjent nie jest tego pewien), należy powiedzieć o tym lekarzowi przed zastosowaniem leku Sandimmun. Jest to spowodowane zawartością alkoholu w tym leku (patrz także niżej „Sandimmun zawiera olej rycynowy i etanol”).

Badania kontrolne podczas stosowania leku Sandimmun

Lekarz będzie kontrolował następujące parametry:

- **stężenie cyklosporyny we krwi**, zwłaszcza u pacjentów po transplantacji;
- **ciśnienie krwi** przed rozpoczęciem leczenia i regularnie podczas leczenia;
- **czynność wątroby i nerek**;
- **stężenie lipidów (tłuszczów) we krwi**.

W razie jakichkolwiek pytań dotyczących działania leku Sandimmun lub powodów, dla których ten lek został przepisany pacjentowi, należy zwrócić się do lekarza.

Dzieci i młodzież

Doświadczenie ze stosowaniem leku Sandimmun u dzieci jest ograniczone.

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Doświadczenie ze stosowaniem leku Sandimmun u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone.

U tych pacjentów lekarz powinien kontrolować czynność nerek. Pacjenci w wieku powyżej 65 lat z łuszczycą lub atopowym zapaleniem skóry powinni być leczeni lekiem Sandimmun tylko, jeśli ich choroba jest szczególnie ciężka.

Inne leki i Sandimmun

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z następujących leków przed lub w trakcie leczenia lekiem Sandimmun:

- Leki mogące wpływać na stężenie potasu. Należą do nich leki zawierające potas, suplementy potasu, tabletki moczopędne (diuretyki) zwane diuretykami oszczędzającymi potas oraz niektóre leki zmniejszające ciśnienie krwi.
- Metotreksat. Jest on stosowany w leczeniu nowotworów, ciężkiej łuszczycy i ciężkiego reumatoidalnego zapalenia stawów.
- Leki, które mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie cyklosporyny (substancji czynnej leku Sandimmun) we krwi. Lekarz może zalecić kontrolę stężenia cyklosporyny we krwi podczas rozpoczynania lub przerywania leczenia innymi lekami.
 - Do leków, które mogą zwiększać stężenie cyklosporyny we krwi należą: antybiotyki (takie jak erytromycyna lub azytromycyna), leki przeciwgrzybicze (worykonazol, itraconazol), leki stosowane w leczeniu chorób serca lub wysokiego ciśnienia krwi (diltiazem, nikardypina, werapamil, amiodaron), metoklopramid (stosowany w leczeniu wymiotów), doustne środki antykoncepcyjne, danazol (stosowany w leczeniu problemów menstruacyjnych), leki stosowane w leczeniu dny (allopurinol), kwas cholowy i jego pochodne (stosowane w leczeniu kamieni żółciowych), inhibitory proteazy stosowane w leczeniu HIV, imatynib (stosowany w leczeniu białaczki lub nowotworów), kolchicina, telaprewir (stosowany w leczeniu zapalenia wątroby typu C).
 - Do leków, które mogą zmniejszać stężenie cyklosporyny we krwi należą: barbiturany (stosowane np. jako leki nasenne), niektóre leki przeciwdrgawkowe (takie jak karbamazepina lub fenytoina), oktreotyd (stosowany w leczeniu akromegalii lub guzów neuroendokrynnych jelita), leki przeciwbakteryjne stosowane w leczeniu gruźlicy, orlistat (wspomagający utratę masy ciała), leki ziołowe zawierające ziele dziurawca, tyklopidyna (stosowana po udarze), pewne leki zmniejszające ciśnienie krwi (bozentan) i terbinafina (lek przeciwgrzybiczy stosowany w leczeniu infekcji palców nóg i paznokci).
- Leki wpływające na czynność nerek. Należą do nich: leki przeciwbakteryjne (gentamycyna, tobramycyna, cyprofloksacyna), leki przeciwgrzybicze zawierające amfoterycynę B, leki stosowane w leczeniu zakażeń układu moczowego zawierające trymetoprym, leki przeciwnowotworowe zawierające melfalan, leki stosowane w celu zmniejszenia ilości kwasu w żołądku (inhibitory wydzielania kwasu będące antagonistami receptora H_2), takrolimus, leki przeciwbólowe (niesteroidowe leki przeciwzapalne takie jak diklofenak), leki zawierające kwas fibrynowy (stosowane w celu zmniejszenia ilości tłuszczów we krwi, tzw. fibraty).
- Nifedypina. Lek stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi i bólów serca. Stosowanie nifedypiny podczas leczenia cyklosporyną może spowodować obrzęk dziąseł i ich przerastanie wokół zębów.
- Digoksyna (stosowana w leczeniu chorób serca), leki zmniejszające stężenie cholesterolu (inhibitory reduktazy HMG-CoA zwane również statynami), prednizolon, etoposyd (stosowany w leczeniu raka), repaglinid (lek przeciwcukrzycowy), leki immunosupresyjne (ewerolimus, syrolimus), ambrisentan oraz specyficzne leki przeciwnowotworowe zwane antracyklinami (takie jak doksorubicyna).

Jeśli którakolwiek z tych sytuacji odnosi się do pacjenta (lub pacjent nie jest tego pewien), należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku Sandimmun.

Sandimmun z jedzeniem i piciem

Nie należy przyjmować leku Sandimmun z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym, ponieważ mogą one wpłynąć na sposób działania leku Sandimmun.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Lekarz omówi z pacjentką ryzyko związane z przyjmowaniem leku Sandimmun podczas ciąży.

- **Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka jest w ciąży lub zamierza zajść w ciążę.**

Doświadczenie ze stosowaniem leku Sandimmun podczas ciąży jest ograniczone. Na ogół lek Sandimmun nie powinien być stosowany podczas ciąży. Jeśli konieczne jest przyjmowanie tego leku przez pacjentkę, lekarz omówi z pacjentką korzyści i ryzyko związane ze stosowaniem tego leku w ciąży.

- **Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka karmi piersią.** Karmienie piersią nie jest zalecane podczas leczenia lekiem Sandimmun, ponieważ cyklosporyna, substancja czynna leku, przenika do mleka kobiecego. Może to mieć wpływ na dziecko.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Sandimmun zawiera alkohol. Może to mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Sandimmun zawiera olej rycynowy i etanol

Sandimmun koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zawiera olej rycynowy, który może powodować ciężkie reakcje alergiczne.

Sandimmun koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zawiera około 34,4% (w stosunku objętościowym) etanolu (alkoholu). Dawka 100 mg leku Sandimmun zawiera 556 mg etanolu. Odpowiada to prawie 15 ml piwa lub 5 ml wina.

Alkohol może być szkodliwy dla pacjentów z chorobą alkoholową, padaczką, uszkodzeniem mózgu, chorobami wątroby lub u pacjentek w ciąży lub karmiących piersią. Może on być również szkodliwy, jeśli ten lek podawany jest dzieciom.

3. Jak stosować lek Sandimmun

Należy ściśle przestrzegać wszystkich zaleceń podanych przez lekarza prowadzącego. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Jaka ilość leku Sandimmun zostanie podana

Lekarz ustali prawidłową dawkę leku Sandimmun dla pacjenta. Zależy ona od masy ciała pacjenta oraz od tego, na co stosuje się ten lek.

- Całkowita dawka podawana każdego dnia to zazwyczaj 3 do 5 mg na kilogram masy ciała. Dzieli się ją na dwie dawki.
- Większe dawki są zazwyczaj stosowane przed i tuż po transplantacji. Mniejsze dawki stosuje się po uzyskaniu stabilizacji czynności przeszczepionego narządu lub szpiku.
- Lekarz dostosuje dawkę leku tak, by była ona optymalna dla danego pacjenta. W tym celu może być konieczne wykonanie badań krwi.

W jaki sposób lek Sandimmun będzie podawany

Ten lek zostanie przed podaniem rozcieńczony fizjologicznym roztworem soli lub 5% roztworem glukozy, a następnie podany w powolnej infuzji.

Jak długo lek Sandimmun będzie stosowany

Zmiana leczenia na cyklosporynę w postaci kapsułek lub roztworu doustnego (obie te postaci są przyjmowane doustnie) zostanie dokonana tak szybko, jak to możliwe.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Sandimmun

Zbyt duża ilość leku może mieć wpływ na nerki. Konieczne będą regularne badania krwi i wizyty w szpitalu. Będzie wówczas można porozmawiać z lekarzem na temat leczenia i ewentualnych problemów występujących u pacjenta.

Jeśli pacjent uważa, że otrzymał zbyt dużą dawkę leku Sandimmun, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent zauważy u siebie którekolwiek z następujących ciężkich działań niepożądanych:

- Podobnie jak inne leki wpływające na układ immunologiczny, cyklosporyna może zmieniać zdolność organizmu do zwalczania infekcji oraz może powodować powstawanie guzów lub innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza skóry. Objawami zakażenia może być gorączka lub ból gardła.
- Zmiany widzenia, utrata koordynacji, niezdolność ruchowa, utrata pamięci, trudności w mówieniu lub rozumieniu tego, co mówią inni oraz osłabienie mięśni. Mogą to być objawy zakażenia mózgu zwanego postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią.
- Zaburzenia mózgu z takimi objawami jak napady padaczkowe, splątanie, dezorientacja, zmniejszona reaktywność, zmiany osobowości, pobudzenie, bezsenność, zmiany widzenia, ślepotą, śpiączka, porażenie części lub całego ciała, sztywność karku, utrata koordynacji z (lub bez) zaburzeniami mowy lub ruchów gałek ocznych.
- Obrzęk tylnej części oka. Może on być związany z nieostrym widzeniem. Może również wpływać na widzenie z powodu wzrostu ciśnienia w głowie (nadciśnienie śródczaszkowe niemające podłoża nowotworowego).
- Zaburzenia i uszkodzenie wątroby z zażółceniem skóry i oczu, nudnościami, utratą apetytu i ciemnym zabarwieniem moczu lub bez tych objawów.
- Zaburzenia nerek, które mogą znacznie ograniczyć ilość produkowanego moczu.
- Mała ilość krwinek czerwonych lub płytek krwi. Do objawów tych zaburzeń należy błądzenie skóry, uczucie zmęczenia, duszności, ciemne zabarwienie moczu (objaw rozpadu krwinek czerwonych), powstawanie siniaków lub krwawienia bez wyraźnej przyczyny, uczucie splątania, uczucie dezorientacji, zmniejszona czujność i problemy z nerkami.

Inne działania niepożądane to:

Bardzo częste działania niepożądane: mogą dotyczyć więcej niż 1 pacjenta na 10.

- Zaburzenia czynności nerek.
- Wysokie ciśnienie krwi.
- Ból głowy.
- Niekontrolowane drżenie ciała.
- Nadmierny wzrost włosów na skórze ciała i twarzy.
- Duże stężenie lipidów we krwi.

Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, **należy powiedzieć o tym lekarzowi**.

Częste działania niepożądane: mogą dotyczyć 1 do 10 pacjentów na 100.

- Napady padaczkowe (drgawki).
- Zaburzenia czynności wątroby.
- Duże stężenie cukru we krwi.
- Zmęczenie.
- Utrata apetytu.
- Nudności, wymioty, ból brzucha, zaparcie, biegunka.
- Nadmierny wzrost włosów.
- Trądzik, uderzenia krwi do głowy.
- Gorączka.

- Mała liczba białych krwinek.
- Drętwienie lub mrowienie.
- Ból mięśni, skurcz mięśni.
- Wrzód żołądka.
- Przerost dziąseł pokrywających zęby.
- Duże stężenie kwasu moczowego i potasu we krwi, małe stężenie magnezu we krwi.

Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, **należy powiedzieć o tym lekarzowi.**

Niezbyt częste działania niepożądane: *mogą dotyczyć 1 do 10 pacjentów na 1 000.*

- Objawy zaburzeń mózgu, w tym nagłe napady padaczkowe, splątanie, bezsenność, dezorientacja, zaburzenia widzenia, brak świadomości, uczucie osłabienia kończyn, zaburzenia ruchowe.
- Wysypka.
- Obrzęki ogólne.
- Zwiększenie masy ciała.
- Mała liczba czerwonych krwinek, mała liczba płytek krwi, co może zwiększać ryzyko krwawienia.

Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, **należy powiedzieć o tym lekarzowi.**

Rzadkie działania niepożądane: *mogą dotyczyć 1 do 10 pacjentów na 10 000.*

- Zaburzenia nerwowe z drętwieniem lub mrowieniem palców rąk i nóg.
- Zapalenie trzustki z silnym bólem w górnej części brzucha.
- Osłabienie mięśni, utrata siły mięśniowej, bóle mięśni nóg lub dłoni lub innych mięśni ciała.
- Zniszczenie krwinek czerwonych, obejmujące zaburzenia nerek z takimi objawami jak obrzęk twarzy, brzucha, dłoni i (lub) stóp, zmniejszenie ilości oddawanego moczu, trudności z oddychaniem, ból w klatce piersiowej, napady padaczkowe, brak świadomości.
- Zmiany w cyklu menstruacyjnym, powiększenie piersi u mężczyzn.

Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, **należy powiedzieć o tym lekarzowi.**

Bardzo rzadkie działania niepożądane: *mogą dotyczyć 1 do 10 pacjentów na 100 000.*

- Obrzęk tylnej części oka, który może być związany ze zwiększeniem ciśnienia wewnątrz głowy i zaburzenia widzenia.

Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, **należy powiedzieć o tym lekarzowi.**

Inne działania niepożądane występujące z nieznaną częstością: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych.

- Ciężkie zaburzenia wątroby z żółtaczecą lub skórą bądź bez, nudności, utrata apetytu, ciemne zabarwienie moczu, obrzęk twarzy, stóp, dłoni i (lub) całego ciała.
- Krwawienia podskórne lub fioletowe plamy na skórze, nagłe krwawienie bez wyraźnej przyczyny.
- Migrena lub silny ból głowy często z nudnościami lub wymiotami i wrażliwością na światło.

Jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów, **należy powiedzieć o tym lekarzowi.**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce.

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Nie należy spodziewać się dodatkowych działań niepożądanych u dzieci i młodzieży w porównaniu z osobami dorosłymi.

5. Jak przechowywać lek Sandimmun

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku, po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Sandimmun

- Substancją czynną leku jest cyklosporyna. Jeden ml koncentratu do sporządzenia roztworu do infuzji zawiera 50 mg cyklosporyny.
- Inne składniki to: etanol bezwodny, makrogloglicerolu rycynooleinian/ polioksyetylowany olej rycynowy.

Jak wygląda lek Sandimmun i co zawiera opakowanie

Sandimmun koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji jest dostępny w ampułkach zawierających 1 ml lub 5 ml koncentratu. Koncentrat jest przezroczystym, brązowożółtym, oleistym płynem. Jest on stosowany przez lekarza lub pielęgniarkę do przygotowania roztworu do podania w powolnej infuzji dożylniej.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]

{Nazwa i adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

{Nazwa Państwa Członkowskiego} {Nazwa produktu leczniczego}

{Nazwa Państwa Członkowskiego} {Nazwa produktu leczniczego}

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR} {miesiąc RRRR}.

[Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]