

### **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 Neoral i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 10 mg kapsułki miękkie  
Sandimmun Neoral i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 25 mg kapsułki miękkie  
Sandimmun Neoral i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 50 mg kapsułki miękkie  
Sandimmun Neoral i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 100 mg kapsułki miękkie  
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczepku krajowym]

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 10 mg cyklosporyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Etanol: 10 mg/kapsułkę. Sandimmun Neoral kapsułki miękkie zawiera 11,8% (w stosunku objętościowym) etanolu (9,4% w stosunku wagowo-objętościowym).

Glikol propylenowy: 10 mg/kapsułkę.

Makrogoglicerolu hydroksystearynian/Uwodorniony olej rycynowy Polyoxyl 40: 40,5 mg/kapsułkę.

Każda kapsułka zawiera 25 mg cyklosporyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Etanol: 25 mg/kapsułkę. Sandimmun Neoral kapsułki miękkie zawiera 11,8% (w stosunku objętościowym) etanolu (9,4% w stosunku wagowo-objętościowym).

Glikol propylenowy: 25 mg/kapsułkę.

Makrogoglicerolu hydroksystearynian/Uwodorniony olej rycynowy Polyoxyl 40:

101,25 mg/kapsułkę.

Każda kapsułka zawiera 50 mg cyklosporyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Etanol: 50 mg/kapsułkę. Sandimmun Neoral kapsułki miękkie zawiera 11,8% (w stosunku objętościowym) etanolu (9,4% w stosunku wagowo-objętościowym).

Glikol propylenowy: 50 mg/kapsułkę.

Makrogoglicerolu hydroksystearynian/Uwodorniony olej rycynowy Polyoxyl 40:

202,5 mg/kapsułkę.

Każda kapsułka zawiera 100 mg cyklosporyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Etanol: 100 mg/kapsułkę. Sandimmun Neoral kapsułki miękkie zawiera 11,8% (w stosunku objętościowym) etanolu (9,4% w stosunku wagowo-objętościowym).

Glikol propylenowy: 100 mg/kapsułkę.

Makrogoglicerolu hydroksystearynian/Uwodorniony olej rycynowy Polyoxyl 40:

405,0 mg/kapsułkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki, miękkie

Żółtobiałe, owalne, miękkie kapsułki żelatynowe, z czerwonym nadrukiem „NVR 10”.

Niebieskoszare, owalne, miękkie kapsułki żelatynowe, z czerwonym nadrukiem „NVR 25mg”.

Żółtobiałe, podłużne, miękkie kapsułki żelatynowe, z czerwonym nadrukiem „NVR 50mg”.

Niebieskoszare, podłużne, miękkie kapsułki żelatynowe, z czerwonym nadrukiem „NVR 100mg”.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Przeszczepianie

#### *Przeszczepianie narządów mięsnych*

Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu po przeszczepieniu narządów mięsnych.

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*).

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

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

### Przeszczepianie

#### *Przeszczepianie narządów mięsnych*

Leczenie produktem leczniczym Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral.

#### Wskazania pozatransplantacyjne

Podczas stosowania produktu leczniczego Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral o 25 do 50%. Jeśli zmniejszenie wartości eGFR przekracza 35% względem stanu początkowego, należy rozważyć dalsze zmniejszenie dawki produktu leczniczego Sandimmun Neoral. 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 Neoral 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 Neoral 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 dożylną będącej odpowiednikiem dawki doustnej. Zaleca się konsultację z lekarzem doświadczonym w stosowaniu cyklosporyny.

Całkowita dawka dobową nie może nigdy 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral.

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 Neoral przez okres do 12 tygodni.

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

Produkt leczniczy Sandimmun Neoral można podawać jednocześnie z małymi dawkami kortykosteroidów i (lub) niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) (patrz punkt 4.4). Produkt leczniczy Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral, 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 Neoral 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 Neoral. W przypadku nawrotu choroby można zastosować ponowne leczenie produktem leczniczym Sandimmun Neoral.

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 z leczenia produktem leczniczym Sandimmun na Sandimmun Neoral

Dostępne dane wskazują, że po zmianie z leczenia produktem leczniczym Sandimmun na Sandimmun Neoral w stosunku 1:1, najmniejsze stężenia cyklosporyny we krwi pełnej są porównywalne. Jednak u wielu pacjentów mogą wystąpić większe stężenia maksymalne ( $C_{max}$ ) oraz zwiększone narażenie na substancję czynną (AUC). U niewielkiego odsetka pacjentów zmiany te są bardziej nasilone i mogą mieć znaczenie kliniczne. Ponadto, wchłanianie cyklosporyny z produktu leczniczego Sandimmun Neoral charakteryzuje się mniejszą zmiennością, a związek pomiędzy minimalnymi stężeniami cyklosporyny i narażeniem (AUC) jest silniejszy niż w przypadku produktu leczniczego Sandimmun.

Ponieważ zmiana z leczenia produktem leczniczym Sandimmun na Sandimmun Neoral może spowodować zwiększenie ekspozycji na cyklosporynę, należy przestrzegać następujących zasad:

U pacjentów po transplantacji leczenie produktem leczniczym Sandimmun Neoral należy rozpoczynać podając tę samą dawkę dobową, jaką stosowano wcześniej podając produkt leczniczy Sandimmun. Minimalne stężenia cyklosporyny we krwi pełnej powinny być monitorowane początkowo w ciągu 4 do 7 dni po zmianie na leczenie produktem leczniczym Sandimmun Neoral. Ponadto, w ciągu pierwszych 2 miesięcy po zmianie leczenia należy monitorować kliniczne parametry bezpieczeństwa, takie jak czynność nerek i ciśnienie krwi. Jeśli minimalne stężenia cyklosporyny wykrócą poza zakres wartości terapeutycznych i (lub) nastąpi pogorszenie klinicznych parametrów bezpieczeństwa, należy odpowiednio zmodyfikować dawkowanie.

U pacjentów leczonych we wskazaniach pozatransplantacyjnych, leczenie produktem leczniczym Sandimmun Neoral należy rozpoczynać podając tę samą dawkę dobową, jaką stosowano podając produkt leczniczy Sandimmun. Po 2, 4 i 8 tygodniach od zmiany leczenia należy skontrolować czynność nerek i ciśnienie krwi. Jeśli ciśnienie krwi znacznie przekroczy wartości sprzed leczenia lub, jeśli podczas co najmniej dwóch pomiarów eGFR zmniejszy się o ponad 25% poniżej wartości oznaczanych przed leczeniem produktem leczniczym Sandimmun, dawkę leku należy zmniejszyć (patrz także „Dodatkowe środki ostrożności” w punkcie 4.4). W przypadku niespodziewanych objawów toksyczności lub nieskuteczności cyklosporyny, należy również kontrolować minimalne stężenia we krwi.

#### 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, w tym 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 miękkich. W niektórych przypadkach zakończyły się one zgonem.

Ze względu na ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych skóry, pacjenci leczeni produktem leczniczym Sandimmun Neoral, 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 długotrwale wielolekową immunosupresję.

#### Toksyczne działanie na nerki

Częstym i potencjalnie ciężkim powikłaniem leczenia produktem leczniczym Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral zawiera uwodorniony olej rycynowy Polyoxyl 40, który może powodować dolegliwości ze strony żołądka i biegunkę.

#### Szczególne substancje pomocnicze: etanol

Produkt leczniczy Sandimmun Neoral zawiera 12% obj. etanolu. Dawka 500 mg produktu leczniczego Sandimmun Neoral 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 Neoral należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z neurologicznym zespołem Behçeta. Należy uważnie monitorować stan neurologiczny tych pacjentów.

Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Sandimmun Neoral 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 Neoral. Wyjaśnia to występowanie rzadkich przypadków zmian strukturalnych nerek, związanych z leczeniem produktem leczniczym Sandimmun Neoral, bez zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy. Należy rozważyć wykonanie biopsji nerek u pacjentów ze steroidozależną nefropatią o minimalnych zmianach, otrzymujących Sandimmun Neoral 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 Neoral lub jeżeli rozpoczęto równoczesne leczenie niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym albo zwiększono dawkowanie niesteroidowego leku przeciwzapalnego. Przerwanie leczenia produktem leczniczym Sandimmun Neoral może być także konieczne, jeżeli nie można opanować odpowiednim leczeniem nadciśnienia tętniczego, rozwijającego się w czasie stosowania produktu leczniczego Sandimmun Neoral.

Podobnie jak w przypadkach innego długotrwałego leczenia immunosupresyjnego, należy pamiętać o zwiększonym ryzyku chorób limfoproliferacyjnych. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Sandimmun Neoral 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 Neoral.

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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral tylko po odpowiednim leczeniu tych zmian i jeżeli nie istnieje inna możliwość skutecznego leczenia łuszczycy.

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

Pacjenci stosujący Sandimmun Neoral 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 Neoral.

Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Sandimmun Neoral 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 Neoral. 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 Neoral, 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 Neoral 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 Neoral, 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, sulfipyrazon, terbinafina, bozentan*.

Produktów zawierających *Hypericum perforatum* (ziele dziurawca) nie wolno stosować jednocześnie z produktem leczniczym Sandimmun Neoral 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 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%.

*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*, *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 etopozydu. 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 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 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral (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 Neoral (patrz punkt 4.4). Matki otrzymujące leczenie produktem leczniczym Sandimmun Neoral nie powinny karmić piersią, z uwagi na ryzyko poważnych działań niepożądanych produktu leczniczego Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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, mikroangiopatyeczna 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,
--------	--

Rzadko	wrzód trawienny Zapalenie trzustki
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Często	Nieprawidłowa czynność wątroby (patrz punkt 4.4)
Częstość nieznaną *	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 nieznaną 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 Neoral. 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 LD<sub>50</sub> 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 LD<sub>50</sub> 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 allogenicznego 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 Neoral maksymalne stężenia cyklosporyny we krwi są osiągane w ciągu 1-2 godzin. Bezwzględna dostępność biologiczna cyklosporyny po doustnym podaniu produktu leczniczego Sandimmun Neoral wynosi 20 do 50%. Gdy produkt leczniczy Sandimmun Neoral był podawany wraz z wysokotłuszczowym posiłkiem wartości AUC i  $C_{max}$  zmniejszyły się o około 13 i 33%. Zależność pomiędzy podaną dawką a narażeniem na cyklosporynę (AUC) jest liniowa w zakresie dawek terapeutycznych. Zmienność między pacjentami i zmienność wewnątrzsobnicza dotycząca AUC i  $C_{max}$  wynosi około 10-20%. Produkt leczniczy Sandimmun Neoral w postaci roztworu i kapsułek elastycznych jest biorównoważny.

Podawanie produktu leczniczego Sandimmun Neoral powoduje zwiększenie  $C_{max}$  o 59% oraz zwiększenie dostępności biologicznej o około 29% w porównaniu z produktem leczniczym Sandimmun. Dostępne dane wskazują, że po zmianie leczenia z produktu leczniczego Sandimmun

w postaci kapsułek elastycznych na produkt leczniczy Sandimmun Neoral w postaci kapsułek elastycznych w stosunku 1:1, minimalne stężenia we krwi pełnej są porównywalne i mieszczą się w żądanym zakresie stężeń terapeutycznych. Podawanie produktu leczniczego Sandimmun Neoral poprawia liniowość dawki w odniesieniu do pola pod krzywą ( $AUC_B$ ). Sandimmun Neoral zapewnia bardziej stabilny profil wchłaniania przy mniejszym wpływie jednocześnie spożywanych posiłków lub rytmu dziennego niż produkt leczniczy Sandimmun.

### 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

Eliminacja następuje głównie z żółcią, a jedynie 6% dawki podanej doustnie wydalane jest w moczu; tylko 0,1% wydalana jest w moczu w postaci niezmienionej.

Istnieje duża zmienność w dostępnych danych dotyczących okresu półtrwania cyklosporyny w fazie eliminacji, w zależności od zastosowanej metody oznaczania i badanej populacji. Okres półtrwania w fazie eliminacji mieści się w zakresie od 6,3 godz. u zdrowych ochotników do 20,4 godz. u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4). Okres połowicznej eliminacji u pacjentów po transplantacji nerki wyniósł około 11 godzin, mieszcząc się w przedziale 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

Alfa-tokoferol

Etanol bezwodny

Glikol propylenowy

Mono-, dwu- i trójglicerydy z oleju kukurydzianego

Makrogolglicerolu hydroksystearynian / uwodorniony olej rycynowy polyoxyl 40.

#### Otoczka kapsułki

Tytanu dwutlenek (E 171)

Glicerol 85%

Glikol propylenowy

Żelatyna

#### Nadruk

Kwas karminowy (E 120)

#### Zawartość kapsułki

Alfa-tokoferol

Etanol bezwodny

Glikol propylenowy

Mono-, dwu- i trójglicerydy z oleju kukurydzianego

Makrogolglicerolu hydroksystearynian / uwodorniony olej rycynowy polyoxyl 40.

#### Otoczka kapsułki

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Glicerol 85%

Glikol propylenowy

Żelatyna

#### Nadruk

Kwas karminowy (E 120)

#### Zawartość kapsułki

Alfa-tokoferol

Etanol bezwodny

Glikol propylenowy

Mono-, dwu- i trójglicerydy z oleju kukurydzianego

Makrogologlicerolu hydroksystearynian / uwodorniony olej rycynowy polyoxyl 40

#### Otoczka kapsułki

Tytanu dwutlenek (E 171)

Glicerol 85%

Glikol propylenowy

Żelatyna

#### Nadruk

Kwas karminowy (E 120)

#### Zawartość kapsułki

Alfa-tokoferol

Etanol bezwodny

Glikol propylenowy

Mono-, dwu- i trójglicerydy z oleju kukurydzianego

Makrogologlicerolu hydroksystearynian /uwodorniony olej rycynowy polyoxyl 40

#### Otoczka kapsułki

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Glicerol 85%

Glikol propylenowy

Żelatyna

#### Nadruk

Kwas karminowy (E 120)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Kapsułki Sandimmun Neoral mogą być przechowywane w temperaturze pokojowej nieprzekraczającej 25°C. Wzrost temperatury do 30°C przez okres nie dłuższy niż 3 miesiące nie ma wpływu na jakość produktu. Kapsułki Sandimmun Neoral należy pozostawić w blistrze do chwili użycia. 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 Neoral 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: 94,70 mg/ml. Sandimmun Neoral roztwór doustny zawiera 12% (w stosunku objętościowym) etanolu (9,5% w stosunku wagowo-objętościowym).

Glikol propylenowy: 94,70 mg/ml.

Hydroksystearynian makroglicerolu: 383,70 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny

Przezroczysty roztwór w kolorze od bladożółtego do brązowawożółtego.

Produkt leczniczy Sandimmun Neoral ma postać prekoncentratu mikroemulsji.

## 4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

#### Przeszczepianie

##### *Przeszczepianie narządów mięszowych*

Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po przeszczepieniu narządów mięszowych.

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

##### *Przeszczepianie szpiku*

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

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

### Przeszczepianie

#### *Przeszczepianie narządów mięsnych*

Leczenie produktem leczniczym Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral.

#### Wskazania pozatransplantacyjne

Podczas stosowania produktu leczniczego Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral o 25 do 50%. Jeśli zmniejszenie wartości eGFR przekracza 35% względem stanu początkowego, należy rozważyć dalsze zmniejszenie dawki produktu leczniczego Sandimmun Neoral. 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 Neoral 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 Neoral 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 dożylną będącej odpowiednikiem dawki doustnej. Zaleca się konsultację z lekarzem doświadczonym w stosowaniu cyklosporyny.

Całkowita dawka dobową nie może nigdy 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral.

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 Neoral przez okres do 12 tygodni.

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

Produkt leczniczy Sandimmun Neoral można podawać jednocześnie z małymi dawkami kortykosteroidów i (lub) niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) (patrz punkt 4.4). Produkt leczniczy Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral, 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 Neoral 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 Neoral. W przypadku nawrotu choroby można zastosować ponowne leczenie produktem leczniczym Sandimmun Neoral.

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 z leczenia produktem leczniczym Sandimmun na Sandimmun Neoral*

Dostępne dane wskazują, że po zmianie z leczenia produktem leczniczym Sandimmun na Sandimmun Neoral w stosunku 1:1, najmniejsze stężenia cyklosporyny we krwi pełnej są porównywalne. Jednak u wielu pacjentów mogą wystąpić większe stężenia maksymalne ( $C_{max}$ ) oraz zwiększone narażenie na substancję czynną (AUC). U niewielkiego odsetka pacjentów zmiany te są bardziej nasilone i mogą mieć znaczenie kliniczne. Ponadto, wchłanianie cyklosporyny z produktu leczniczego Sandimmun Neoral charakteryzuje się mniejszą zmiennością, a związek pomiędzy minimalnymi stężeniami cyklosporyny i narażeniem (AUC) jest silniejszy niż w przypadku produktu leczniczego Sandimmun.

Ponieważ zmiana z leczenia produktem leczniczym Sandimmun na Sandimmun Neoral może spowodować zwiększenie ekspozycji na cyklosporynę, należy przestrzegać następujących zasad:

U pacjentów po transplantacji leczenie produktem leczniczym Sandimmun Neoral należy rozpoczynać podając tę samą dawkę dobową, jaką stosowano wcześniej podając produkt leczniczy Sandimmun. Minimalne stężenia cyklosporyny we krwi pełnej powinny być monitorowane początkowo w ciągu 4 do 7 dni po zmianie na leczenie produktem leczniczym Sandimmun Neoral. Ponadto, w ciągu pierwszych 2 miesięcy po zmianie leczenia należy monitorować kliniczne parametry bezpieczeństwa, takie jak czynność nerek i ciśnienie krwi. Jeśli minimalne stężenia cyklosporyny wykrócą poza zakres wartości terapeutycznych i (lub) nastąpi pogorszenie klinicznych parametrów bezpieczeństwa, należy odpowiednio zmodyfikować dawkowanie.

U pacjentów leczonych we wskazaniach pozatransplantacyjnych, leczenie produktem leczniczym Sandimmun Neoral należy rozpoczynać podając tę samą dawkę dobową, jaką stosowano podając produkt leczniczy Sandimmun. Po 2, 4 i 8 tygodniach od zmiany leczenia należy skontrolować czynność nerek i ciśnienie krwi. Jeśli ciśnienie krwi znacznie przekroczy wartości sprzed leczenia lub, jeśli podczas co najmniej dwóch pomiarów eGFR zmniejszy się o ponad 25% poniżej wartości oznaczanych przed leczeniem produktem leczniczym Sandimmun, dawkę leku należy zmniejszyć (patrz także „Dodatkowe środki ostrożności” w punkcie 4.4). W przypadku niespodziewanych objawów toksyczności lub nieskuteczności cyklosporyny, należy również kontrolować minimalne stężenia we krwi.

#### 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, w tym 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral, roztwór doustny należy rozcieńczyć, najlepiej w soku pomarańczowym lub jabłkowym. Można użyć także innych napojów bezalkoholowych, w zależności od indywidualnych upodobań. Bezpośrednio przed przyjęciem płynu należy go dobrze wymieszać. 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 Neoral 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 miękkich. W niektórych przypadkach zakończyły się one zgonem.

Ze względu na ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych skóry, pacjenci leczeni produktem leczniczym Sandimmun Neoral, 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 długotrwanie wielolekową immunosupresję.

#### Toksyczne działanie na nerki

Częstym i potencjalnie ciężkim powikłaniem leczenia produktem leczniczym Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 niezmiennionej). Można też zastosować metodę HPLC, za pomocą której można również oznaczyć lek w postaci niezmiennionej. 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral zawiera uwodorniony olej rycynowy Polyoxyl 40, który może powodować dolegliwości ze strony żołądka i biegunkę.

#### Szczególne substancje pomocnicze: etanol

Produkt leczniczy Sandimmun Neoral zawiera 12% obj. etanolu. Dawka 500 mg produktu leczniczego Sandimmun Neoral 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 Neoral należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z neurologicznym zespołem Behçeta. Należy uważnie monitorować stan neurologiczny tych pacjentów.

Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Sandimmun Neoral 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 Neoral. Wyjaśnia to występowanie rzadkich przypadków zmian strukturalnych nerek, związanych z leczeniem produktem leczniczym Sandimmun Neoral, bez zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy. Należy rozważyć wykonanie biopsji nerek u pacjentów ze steroidozależną nefropatią o minimalnych zmianach, otrzymujących Sandimmun Neoral 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 Neoral lub jeżeli rozpoczęto równoczesne leczenie niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym albo zwiększono dawkowanie niesteroidowego leku przeciwzapalnego. Przerwanie leczenia produktem leczniczym Sandimmun Neoral może być także konieczne, jeżeli nie można opanować odpowiednim leczeniem nadciśnienia tętniczego, rozwijającego się w czasie stosowania produktu leczniczego Sandimmun Neoral.

Podobnie jak w przypadkach innego długotrwałego leczenia immunosupresyjnego, należy pamiętać o zwiększonym ryzyku chorób limfoproliferacyjnych. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Sandimmun Neoral 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 Neoral.

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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral tylko po odpowiednim leczeniu tych zmian i jeżeli nie istnieje inna możliwość skutecznego leczenia łuszczycy.

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

Pacjenci stosujący Sandimmun Neoral 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 Neoral.

Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Sandimmun Neoral 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 Neoral. 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 Neoral, 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 Neoral 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 Neoral, 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 Neoral 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 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%.

*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

#### Skójazzenia 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<sub>2</sub> (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 etopozydu. 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<sub>max</sub> 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 drążosł 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral (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 Neoral (patrz punkt 4.4). Matki otrzymujące leczenie produktem leczniczym Sandimmun Neoral nie powinny karmić piersią, z uwagi na ryzyko poważnych działań niepożądanych produktu leczniczego Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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, mikroangiopatywna 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, ślepoty korowa, 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 nieznaną 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 Neoral. 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 LD<sub>50</sub> 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 LD<sub>50</sub> 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 allogenicznych 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 Neoral maksymalne stężenia cyklosporyny we krwi są osiągnięte w ciągu 1-2 godzin. Bezwzględna dostępność biologiczna cyklosporyny po doustnym podaniu produktu leczniczego Sandimmun Neoral wynosi 20 do 50%. Gdy produkt leczniczy Sandimmun Neoral był podawany wraz z wysokotłuszczowym posiłkiem wartości AUC i  $C_{max}$  zmniejszyły się o około 13 i 33%. Zależność pomiędzy podaną dawką a narażeniem na cyklosporynę (AUC) jest liniowa w zakresie dawek terapeutycznych. Zmienność między pacjentami i zmienność wewnątrzosobnicza dotycząca AUC i  $C_{max}$  wynosi około 10-20%. Produkt leczniczy Sandimmun Neoral w postaci roztworu i kapsułek elastycznych jest biorównoważny.

Podawanie produktu leczniczego Sandimmun Neoral powoduje zwiększenie  $C_{max}$  o 59% oraz zwiększenie dostępności biologicznej o około 29% w porównaniu z produktem leczniczym Sandimmun. Dostępne dane wskazują, że po zmianie leczenia z produktu leczniczego Sandimmun w postaci kapsułek elastycznych na produkt leczniczy Sandimmun Neoral w postaci kapsułek elastycznych w stosunku 1:1, minimalne stężenia we krwi pełnej są porównywalne i mieszczą się w żądanym zakresie stężeń terapeutycznych. Podawanie produktu leczniczego Sandimmun Neoral poprawia liniowość dawki w odniesieniu do pola pod krzywą ( $AUC_B$ ). Sandimmun Neoral zapewnia bardziej stabilny profil wchłaniania przy mniejszym wpływie jednocześnie spożywanych posiłków lub rytmu dziennego niż produkt leczniczy Sandimmun.

### 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 niezmięnionej).

### Eliminacja

Eliminacja następuje głównie z żółcią, a jedynie 6% dawki podanej doustnie wydalane jest w moczu; tylko 0,1% wydalana jest w moczu w postaci niezmienionej.

Istnieje duża zmienność w dostępnych danych dotyczących okresu półtrwania cyklosporyny w fazie eliminacji, w zależności od zastosowanej metody oznaczania i badanej populacji. Okres półtrwania w fazie eliminacji mieści się w zakresie od 6,3 godz. u zdrowych ochotników do 20,4 godz. u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4). Okres połowicznej eliminacji u pacjentów po transplantacji nerki wyniósł około 11 godzin, mieszcząc się w przedziale 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 podskórną) 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 dożylną 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**

Alfa-tokoferol

Etanol absolutny

Glikol propylenowy

Mono-, dwu- i trójglicerydy z oleju kukurydzianego

Hydroksystearynian makrogoliglicerolu / uwodorniony olej rycynowy Polyoxyl 40

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Sandimmun Neoral roztwór doustny należy przechowywać w temperaturze między 15 a 30°C, ale najlepiej nie niższej niż 20°C dłużej niż przez 1 miesiąc, ponieważ produkt leczniczy zawiera naturalne składniki oleiste, mające tendencję do krzepnięcia w niskich temperaturach. W temperaturze poniżej 20°C produkt może przyjąć galaretowatą konsystencję, co jest odwracalne w temperaturze do 30°C. Nadal mogą być widoczne drobne płatki lub niewielki osad. Zjawiska te nie wpływają na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku, a dawkowanie za pomocą dozownika jest dokładne. Po otwarciu produkt leczniczy Sandimmun Neoral roztwór doustny 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 Neoral, roztwór doustny jest dostępny z dwoma strzykawkami do odmierzenia dawek. Strzykawka 1 ml jest stosowana do odmierzenia dawek mniejszych niż 1 ml lub równych 1 ml (każda podziałka 0,05 ml odpowiada 5 mg cyklosporyny). Strzykawka 4 ml jest stosowana do odmierzenia dawek większych niż 1 ml, do 4 ml (każda podziałka 0,1 ml odpowiada 10 mg cyklosporyny).

## Pierwsze użycie produktu leczniczego Sandimmun Neoral roztwór doustny

1. Unieść środkową część metalowego pierścienia uszczelniającego.



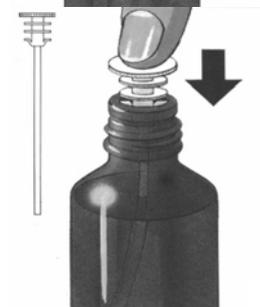
2. Oderwać całkowicie pierścień uszczelniający.



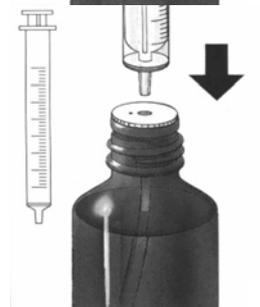
3. Wyjąć i wyrzucić czarny korek.



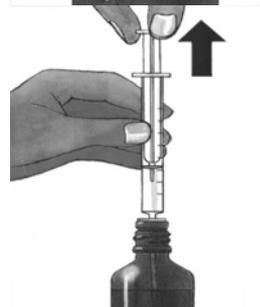
4. Do szyjki butelki wcisnąć mocno biały korek z rurką.



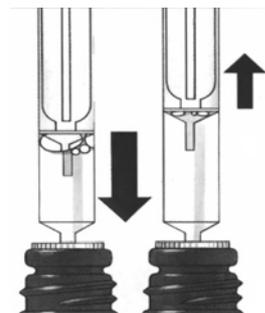
5. Wybrać strzykawkę w zależności od przepisanej objętości roztworu. Dla dawki mniejszej niż 1 ml lub równej 1 ml należy użyć strzykawki 1 ml. Dla dawki większej niż 1 ml należy użyć strzykawki 4 ml. Umieścić wylot strzykawki w korku.



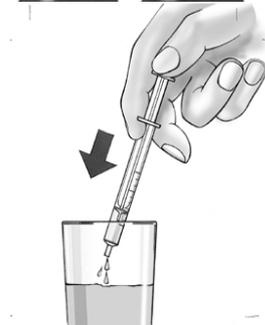
6. Nabrać przepisaną objętość roztworu (pozycja dolnej części tłoka z przodu podziałki odpowiada przepisanej objętości roztworu).



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}

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **PUDEŁKO KARTONOWE**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Sandimmun Neoral i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 10 mg kapsułki miękkie  
Sandimmun Neoral i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 25 mg kapsułki miękkie  
Sandimmun Neoral i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 50 mg kapsułki miękkie  
Sandimmun Neoral 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 Neoral i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 10 mg kapsułki miękkie  
Sandimmun Neoral i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 25 mg kapsułki miękkie  
Sandimmun Neoral i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 50 mg kapsułki miękkie  
Sandimmun Neoral 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 Neoral 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]

## **ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Sandimmun Neoral 10 mg kapsułki miękkie
Sandimmun Neoral 25 mg kapsułki miękkie
Sandimmun Neoral 50 mg kapsułki miękkie
Sandimmun Neoral 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 Neoral i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Sandimmun Neoral
3. Jak stosować lek Sandimmun Neoral
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Sandimmun Neoral
6. Zawartość opakowania i inne informacje

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

### Co to jest lek Sandimmun Neoral

Ten lek nazywa się Sandimmun Neoral. 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 Neoral i jak działa lek Sandimmun Neoral

- **U pacjentów po przeszczepieniu narządu, szpiku kostnego i komórek macierzystych** działanie leku Sandimmun Neoral polega na kontrolowaniu układu immunologicznego. Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral

U pacjentów przyjmujących lek Sandimmun Neoral 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 Neoral:**

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

#### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

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

- u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy zakażenia, takie jak gorączka lub ból gardła. Lek Sandimmun Neoral 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 Neoral, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

#### **Ochrona przed światłem słonecznym i działaniem słońca**

Sandimmun Neoral 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 Neoral, 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 Neoral. Jest to spowodowane zawartością alkoholu w tym leku (patrz także niżej „Sandimmun Neoral zawiera etanol”).

#### **Badania kontrolne podczas stosowania leku Sandimmun Neoral**

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 Neoral lub powodów, dla których ten lek został przepisany pacjentowi, należy zwrócić się do lekarza.

**Ponadto, pacjenci przyjmujący lek Sandimmun Neoral 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 Neoral, 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 Neoral.

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

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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral tylko, jeśli ich choroba jest szczególnie ciężka.

### **Inne leki i Sandimmun Neoral**

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

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

- 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 Neoral) 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 (allopuryinol), kwas cholowy i jego pochodne (stosowane w leczeniu kamieni żółciowych), inhibitory proteazy stosowane w leczeniu HIV, imatynib (stosowany w leczeniu białaczki lub nowotworów), kolchicyna, 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 neuroendokrynych 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<sub>2</sub>), 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 przeciw cukrzycowy), 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 Neoral.

### **Sandimmun Neoral z jedzeniem i pićm**

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

### **Ciąża i karmienie piersią**

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

- **Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka jest w ciąży lub zamierza zajść w ciążę.** Doświadczenie ze stosowaniem leku Sandimmun Neoral podczas ciąży jest ograniczone. Na ogół lek Sandimmun Neoral 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 Neoral, ponieważ cyklosporyna, substancja czynna leku, przenika do mleka kobiecego. Może to mieć wpływ na dziecko.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

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

### **Lek Sandimmun Neoral zawiera etanol**

Lek Sandimmun Neoral 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 Neoral zawiera olej rycynowy**

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

## **3. Jak stosować lek Sandimmun Neoral**

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 Neoral należy przyjąć**

Lekarz dopasuje właściwą dawkę leku Sandimmun Neoral 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.

### **Zmiana leczenia z leku Sandimmun na Sandimmun Neoral**

U pacjentów, którzy już przyjmują inny lek zwany Sandimmun kapsułki elastyczne lub Sandimmun roztwór doustny, lekarz może zdecydować o zmianie tego leku na Sandimmun Neoral roztwór doustny.

- Wszystkie te leki zawierają cyklosporynę jako składnik aktywny.
- Sandimmun Neoral jest innym, udoskonalonym preparatem cyklosporyny w porównaniu z lekiem Sandimmun. Cyklosporyna lepiej wchłania się do krwi z leku Sandimmun Neoral i istnieje mniejsze prawdopodobieństwo, że wchłanianie będzie zależne od przyjmowania pokarmu. Oznacza to, że stężenia cyklosporyny we krwi pozostaną bardziej stabilne podczas stosowania leku Sandimmun Neoral niż podczas leczenia lekiem Sandimmun.

Jeśli lekarz zmieni stosowany lek z Sandimmun na Sandimmun Neoral:

- Nie należy ponownie stosować leku Sandimmun, chyba że tak zalecił lekarz.
- Po zmianie z leczenia lekiem Sandimmun na Sandimmun Neoral lekarz będzie przez krótki czas dokładniej monitorował stan pacjenta. Jest to spowodowane zmianą we wchłanianiu cyklosporyny do krwi. Lekarz sprawdzi, że pacjent otrzymał odpowiednią dawkę do swoich potrzeb.
- U pacjenta mogą wystąpić pewne działania niepożądane. Jeśli tak się stanie, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Może zajść konieczność zmniejszenia dawki leku. Nigdy nie należy samodzielnie zmniejszać dawki, chyba, że tak zalecił lekarz.

### **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 farmaceutce. Może zajść konieczność zmiany dawki leku. Nigdy nie należy samodzielnie zmieniać dawki, chyba, że tak zalecił lekarz.

### **Kiedy przyjmować lek Sandimmun Neoral**

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

### **Jak przyjmować lek Sandimmun Neoral**

Dawkę dobową należy zawsze przyjmować w 2 dawkach podzielonych.

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

### **Jak długo stosować lek Sandimmun Neoral**

Lekarz poinformuje pacjenta jak długo stosować lek Sandimmun Neoral. 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 Neoral tak długo, jak to zalecił lekarz.

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

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Sandimmun Neoral**

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 Neoral**

- 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 Neoral**

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

Należy kontynuować przyjmowanie leku Sandimmun Neoral nawet, jeśli pacjent czuje się dobrze. Przerwanie leczenia lekiem Sandimmun Neoral 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.
- Dretnienie 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 dretnieniem 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 Neoral**

- 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 25°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 Neoral**

- Substancją czynną leku jest cyklosporyna. Każda kapsułka zawiera 10 mg cyklosporyny.
- Pozostałe składniki leku to:
  - Zawartość kapsułki: alfa-tokoferol, etanol bezwodny, glikol propylenowy, mono-, dwu- i trójglicerydy z oleju kukurydzianego, makrogloglicerolu hydroksystearynian /uwodorniony olej rycynowy polyoxyl 40.
  - Otoczka kapsułki: tytanu dwutlenek (E 171), glicerol 85%, glikol propylenowy, żelatyna.
  - Nadruk: kwas karminowy (E 120).
- Substancją czynną leku jest cyklosporyna. Każda kapsułka zawiera 25 mg cyklosporyny.
- Pozostałe składniki leku to:
  - Zawartość kapsułki: alfa-tokoferol, etanol bezwodny, glikol propylenowy, mono-, dwu- i trójglicerydy z oleju kukurydzianego, makrogloglicerolu hydroksystearynian / uwodorniony olej rycynowy polyoxyl 40.
  - Otoczka kapsułki: żelaza tlenek czarny (E 172), tytanu dwutlenek (E 171), glicerol 85%, glikol propylenowy, żelatyna.
  - Nadruk: kwas karminowy (E 120).
- Substancją czynną leku jest cyklosporyna. Każda kapsułka zawiera 50 mg cyklosporyny.
- Pozostałe składniki leku to:
  - Zawartość kapsułki: alfa-tokoferol, etanol bezwodny, glikol propylenowy, mono-, dwu- i trójglicerydy z oleju kukurydzianego, makrogloglicerolu hydroksystearynian / uwodorniony olej rycynowy polyoxyl 40.
  - Otoczka kapsułki: tytanu dwutlenek (E 171), glicerol 85%, glikol propylenowy, żelatyna.
  - Nadruk: kwas karminowy (E 120).
- Substancją czynną leku jest cyklosporyna. Każda kapsułka zawiera 100 mg substancji czynnej.
- Pozostałe składniki leku to:
  - Zawartość kapsułki: alfa-tokoferol, etanol bezwodny, glikol propylenowy, mono-, dwu, i trójglicerydy z oleju kukurydzianego, makrogloglicerolu hydroksystearynian / uwodorniony olej rycynowy polyoxyl 40.
  - Otoczka kapsułki: żelaza tlenek czarny (E 172), tytanu dwutlenek (E 171), glicerol 85%, glikol propylenowy, żelatyna.
  - Nadruk: kwas karminowy (E 120).

### **Jak wygląda lek Sandimmun Neoral i co zawiera opakowanie**

Sandimmun Neoral 10 mg kapsułki miękkie to owalne kapsułki w kolorze od żółtego do białego, z czerwonym nadrukiem „NVR 10”.

Sandimmun Neoral 25 mg kapsułki miękkie to owalne kapsułki w kolorze od niebieskiego do szarego, z czerwonym nadrukiem „NVR 25mg”.

Sandimmun Neoral 50 mg kapsułki miękkie to podłużne kapsułki w kolorze od żółtego do białego, z czerwonym nadrukiem „NVR 50mg”.

Sandimmun Neoral 100 mg kapsułki miękkie to podłużne kapsułki w kolorze od niebieskiego do szarego, z czerwonym nadrukiem „NVR 100mg”.

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

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

##### Co to jest lek Sandimmun Neoral

Ten lek nazywa się Sandimmun Neoral. 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 Neoral i jak działa lek Sandimmun Neoral

- **U pacjentów po przeszczepieniu narządu, szpiku kostnego i komórek macierzystych** działanie leku Sandimmun Neoral polega na kontrolowaniu układu immunologicznego. Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral

U pacjentów przyjmujących lek Sandimmun Neoral 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 Neoral:**

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

#### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

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

- u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy zakażenia, takie jak gorączka lub ból gardła. Lek Sandimmun Neoral 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 Neoral, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

#### **Ochrona przed światłem słonecznym i działaniem słońca**

Sandimmun Neoral 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 Neoral, 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 Neoral. Jest to spowodowane zawartością alkoholu w tym leku (patrz także niżej „Sandimmun Neoral zawiera etanol”).

#### **Badania kontrolne podczas stosowania leku Sandimmun Neoral**

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 Neoral lub powodów, dla których ten lek został przepisany pacjentowi, należy zwrócić się do lekarza.

**Ponadto, pacjenci przyjmujący lek Sandimmun Neoral 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 Neoral, jeśli:

- u pacjenta występują choroby nerek (z wyjątkiem zespołu nerczycowego);
- u pacjenta występuje zakażenie 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 Neoral.

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

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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral tylko, jeśli ich choroba jest szczególnie ciężka.

### **Inne leki i Sandimmun Neoral**

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 Neoral:

- 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 Neoral) we krwi. Lekarz może zalecić kontrolę stężenia cyklosporyny we krwi podczas rozpoczęcia 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 (allopuryinol), 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 neuroendokrynych 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<sub>2</sub>), 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 Neoral.

### **Sandimmun Neoral z jedzeniem i piciem**

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

### **Ciąża i karmienie piersią**

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

- **Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka jest w ciąży lub zamierza zajść w ciążę.** Doświadczenie ze stosowaniem leku Sandimmun Neoral podczas ciąży jest ograniczone. Na ogół lek Sandimmun Neoral 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 Neoral, ponieważ cyklosporyna, substancja czynna leku, przenika do mleka kobiecego. Może to mieć wpływ na dziecko.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

### **Lek Sandimmun Neoral zawiera etanol**

Lek Sandimmun Neoral 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 Neoral zawiera olej rycynowy**

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

## **3. Jak stosować lek Sandimmun Neoral**

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 Neoral należy przyjąć**

Lekarz dopasuje właściwą dawkę leku Sandimmun Neoral 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.

## **Zmiana leczenia z leku Sandimmun na Sandimmun Neoral**

U pacjentów, którzy już przyjmują inny lek zwany Sandimmun kapsułki elastyczne lub Sandimmun roztwór doustny, lekarz może zdecydować o zmianie tego leku na Sandimmun Neoral roztwór doustny.

- Wszystkie te leki zawierają cyklosporynę jako składnik aktywny.
- Sandimmun Neoral jest innym, udoskonalonym preparatem cyklosporyny w porównaniu z lekiem Sandimmun. Cyklosporyna lepiej wchłania się do krwi z leku Sandimmun Neoral i istnieje mniejsze prawdopodobieństwo, że wchłanianie będzie zależne od przyjmowania pokarmu. Oznacza to, że stężenia cyklosporyny we krwi pozostaną bardziej stabilne podczas stosowania leku Sandimmun Neoral niż podczas leczenia lekiem Sandimmun.

Jeśli lekarz zmieni stosowany lek z Sandimmun na Sandimmun Neoral:

- Nie należy ponownie stosować leku Sandimmun, chyba że tak zalecił lekarz.
- Po zmianie z leczenia lekiem Sandimmun na Sandimmun Neoral lekarz będzie przez krótki czas dokładniej monitorował stan pacjenta. Jest to spowodowane zmianą we wchłanianiu cyklosporyny do krwi. Lekarz sprawdzi, że pacjent otrzymał odpowiednią dawkę do swoich potrzeb.
- U pacjenta mogą wystąpić pewne działania niepożądane. Jeśli tak się stanie, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Może zająć konieczność zmniejszenia dawki leku. Nigdy nie należy samodzielnie zmniejszać dawki, chyba, że tak zalecił lekarz.

#### 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 Neoral

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

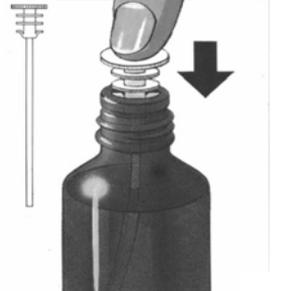
#### Jak przyjmować lek Sandimmun Neoral

Dawkę dobową należy zawsze przyjmować w 2 dawkach podzielonych.

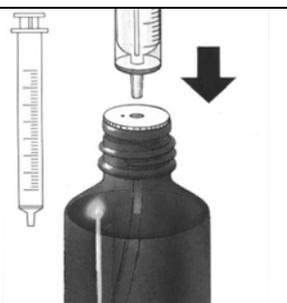
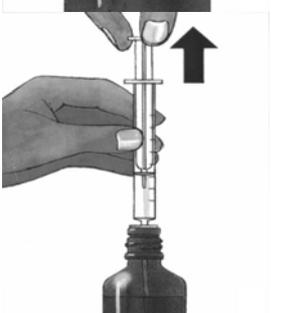
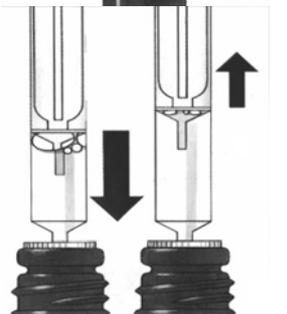
- Pierwsze użycie, wykonać czynności opisane w punktach 1 do 9.
- Kolejne użycie, wykonać czynności opisane w punktach 5 do 9.

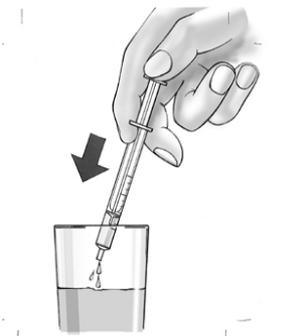
#### Rozpoczynanie nowej butelki z lekiem Sandimmun Neoral roztwór doustny

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.	<p>Wybrać strzykawkę w zależności od przepisanej objętości leku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dla dawki mniejszej niż 1 ml lub równej 1 ml należy użyć strzykawki 1 ml.</li> <li>- Dla dawki większej niż 1 ml należy użyć strzykawki 4 ml.</li> </ul> <p>Umieścić wylot strzykawki w białym korku.</p>	
6.	<p>Odciągnąć tłok nabierając przepisaną objętość roztworu.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pozycja dolnej, okrągłej części tłoka z przodu podziałki odpowiada przepisanej objętości roztworu.</li> </ul>	
7.	<p>Nacisnąć i wyciągnąć tłok kilka razy.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Umożliwi to usunięcie dużych pęcherzyków powietrza.</li> <li>- Obecność kilku drobnych pęcherzyków nie ma znaczenia i nie wpływa w żaden sposób na wielkość dawki.</li> </ul> <p>Należy upewnić się, że w strzykawce znajduje się odpowiednia ilość leku.</p> <p>Następnie wyjąć strzykawkę z butelki.</p>	

8.	<p>Wycisnąć pobrany roztwór ze strzykawki do małej szklanki zawierającej niewielką ilość płynu, najlepiej soku jabłkowego lub pomarańczowego.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Należy unikać dotykania strzykawką do płynu w szklance.</li> <li>- Wymieszać i natychmiast wypić przygotowaną mieszankę.</li> </ul>	
9.	<p>Po użyciu, strzykawkę należy wytrzeć suchą chusteczką tylko z zewnętrznej strony.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Następnie umieścić strzykawkę ponownie w opakowaniu.</li> <li>- Pozostawić biały korek i rurkę w butelce.</li> <li>- Zamknąć butelkę za pomocą załączonej nakrętki.</li> </ul>	

### Jak długo stosować lek Sandimmun Neoral

Lekarz poinformuje pacjenta jak długo stosować lek Sandimmun Neoral. 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 Neoral tak długo, jak to zalecił lekarz.

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

### Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Sandimmun Neoral

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 Neoral

- 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 Neoral

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

Należy kontynuować przyjmowanie leku Sandimmun Neoral nawet, jeśli pacjent czuje się dobrze. Przerwanie leczenia lekiem Sandimmun Neoral 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 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 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 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 Neoral**

- 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. Nie przechowywać w temperaturze poniżej 20°C dłużej niż przez 1 miesiąc, ponieważ lek zawiera składniki oleiste, mające tendencję do krzepnięcia w niskich temperaturach.

- 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 Neoral

- Substancją czynną leku jest cyklosporyna. Jeden ml roztworu doustnego zawiera 100 mg cyklosporyny.
- Pozostałe składniki leku to: DL-alfa-tokoferol, etanol absolutny, glikol propylenowy, mono-, dwu- i trójglicerydy z oleju kukurydzianego, makrogol glicerolu hydroksystearynian (Farmakopea Europejska) / uwodorniony olej rycynowy Polyoxyl 40 (Farmakopea Amerykańska).

### Jak wygląda lek Sandimmun Neoral i co zawiera opakowanie

Sandimmun Neoral ma postać roztworu doustnego. Jest to przezroczysty płyn w kolorze od bladożółtego do brązowożółtego.

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

[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]