

ANEXA III

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI, ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL PENTRU UTILIZATOR

Notă:

Acest Rezumat al caracteristicilor produsului, Etichetarea și Prospectul pentru utilizator constituie versiunea valabilă la data emiterii Deciziei Comisiei.

După emiterea Deciziei Comisiei, autoritățile naționale competente vor actualiza informațiile privind produsul după cum este necesar.

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1 DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sandimmun și denumirile asociate (vezi Anexa I) capsule 25 mg
Sandimmun și denumirile asociate (vezi Anexa I) capsule 50 mg
Sandimmun și denumirile asociate (vezi Anexa I) capsule 100 mg
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține ciclosporină 25 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Etanol: 25 mg/capsulă. Sandimmun capsule conține etanol 12,8% v/v (10,2% m/v).

Fiecare capsulă conține ciclosporină 50 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Etanol: 50 mg/capsule. Sandimmun capsule conține etanol 12,8% v/v (10,2% m/v).

Fiecare capsulă conține ciclosporină 100 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Etanol: 100 mg/capsule. Sandimmun capsule conține etanol 12,8% v/v (10,2% m/v).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsule de culoare roz, ovale, gelatinoase

Capsule de culoare galben intens, alungite, gelatinoase

Capsule de culoare roz deschis, mat, alungite, gelatinoase

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Indicații în transplant

Transplant de organe

Prevenirea respingerii grefei în transplanturi de organe.

Tratamentul respingerii grefei la pacienții tratați anterior cu alte medicamente imunosupresoare.

Transplant de măduvă osoasă

Prevenirea respingerii grefei după transplantul de măduvă osoasă și celule stem.

Prevenirea sau tratamentul reacției grefă-contra-gazdă (GVHD).

Indicații non-transplant

Uveită endogenă

Tratamentul uveitei intermediare sau posterioare de etiologie non-infecțioasă care pune în pericol vederea, la pacienții la care terapia convențională eșuează sau determină reacții adverse inacceptabile.

Tratamentul uveitei Behçet cu puseuri inflamatoare repetate, care afectează retina, la pacienții fără manifestări neurologice.

Sindrom nefrotic

Sindrom nefrotic corticodependent și corticorezistent, determinat de anumite boli glomerulare, cum sunt nefropatia cu leziuni minime, glomeruloscleroza focală și segmentară sau glomerulonefrita membranoasă.

Sandimmun poate fi utilizat pentru a induce remisiunea și pentru a o menține. De asemenea, poate fi utilizat pentru menținerea remisiunii induse de glucocorticoizi, permițând întreruperea tratamentului cu glucocorticoizi.

Artrita reumatoidă

Tratamentul artritei reumatoide active severe.

Psoriazis

Tratamentul psoriazisului sever la pacienții la care terapia convențională este neadecvată sau ineficăce.

Dermatita atopică

Sandimmun este indicat la pacienții cu dermatită atopică severă în cazul în care tratamentul sistemic este necesar.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Intervalele de valori de doze menționate pentru administrare orală vor fi utilizate numai cu titlu de recomandare.

Dozele zilnice de Sandimmun trebuie administrate întotdeauna în două prize, distribuite în mod egal pe parcursul zilei. Se recomandă ca Sandimmun să fie administrat conform unui program constant, în ce privește momentul zilei și sincronizarea cu mesele.

Sandimmun trebuie prescris numai de către un medic cu experiență în tratamentul imunosupresor și/sau transplant de organe sau în strânsă colaborare cu un astfel de medic.

Transplant

Transplant de organe

Tratamentul cu Sandimmun trebuie inițiat cu maximum 12 ore înaintea intervenției chirurgicale, cu o doză de 10 până la 15 mg ciclosporină/kg, divizată în 2 prize. Această doză trebuie menținută zilnic, timp de 1-2 săptămâni postoperator, apoi va fi redusă treptat, în funcție de concentrația plasmatică, conform protocoalelor imunosupresoare locale, până la o doză de întreținere de aproximativ 2-6 mg/kg, administrată în 2 prize.

Când se administrează Sandimmun concomitent cu alte imunosupresoare (de exemplu, cu glucocorticoizi sau ca parte dintr-o schemă cu 3 sau 4 medicamente), se pot administra doze mai mici (de exemplu, 3-6 mg ciclosporină/kg, administrate în 2 prize, ca și tratament inițial).

Transplant de măduvă osoasă

Doza inițială trebuie administrată cu o zi înaintea efectuării transplantului. În majoritatea cazurilor, Sandimmun concentrat pentru soluție perfuzabilă este preferat în acest scop. Doza intravenoasă recomandată este de 3 până la 5 mg/kg și zi. Perfuzarea este continuată cu doze cuprinse în acest interval în perioada imediată de după transplant de până la 2 săptămâni, înainte de trecerea la tratamentul de întreținere cu Sandimmun în doze zilnice de aproximativ 12,5 mg/kg divizate în 2 prize.

Tratamentul de întreținere trebuie să continue cel puțin 3 luni (și, preferabil, timp de 6 luni) înainte ca doza să fie redusă treptat la zero, până la 1 an de la transplant.

Dacă Sandimmun este utilizat pentru a iniția terapia, doza zilnică recomandată administrată oral este de 12,5-15 mg ciclosporină/kg și zi, divizată în 2 prize, începând cu ziua premergătoare transplantului.

În prezența tulburărilor gastro-intestinale care pot scădea absorbția, pot fi necesare doze mai mari de Sandimmun sau terapie intravenoasă cu Sandimmun.

La unii pacienți apare GVHD după întreruperea tratamentului cu ciclosporină, dar GVHD reacționează, de obicei, favorabil la reluarea tratamentului. În aceste cazuri, trebuie administrată oral doza inițială de 10 până la 12,5 mg/kg, urmată de administrarea orală zilnică a dozei de întreținere care a fost identificată anterior ca fiind satisfăcătoare. Dozele reduse de Sandimmun Neoral trebuie utilizate pentru a trata GVHD ușoară cronică.

Non-transplant

La utilizarea Sandimmun în orice indicație stabilită non-transplant, trebuie respectate următoarele reguli generale:

Înainte de începerea tratamentului, trebuie stabilită corect o valoare inițială a funcției renale prin intermediul a minimum două măsurători. Rata estimată de filtrare glomerulară (eGFR) calculată conform formulei MDRD poate fi utilizată pentru estimarea funcției renale la adulți. O formulă adecvată trebuie utilizată pentru evaluarea eGFR la pacienții copii și adolescenți. Deoarece Sandimmun poate afecta funcția renală, este necesară evaluarea frecventă a funcției renale. Dacă eGFR scade cu peste 25% sub valoarea inițială la mai mult de o măsurătoare, este necesară reducerea dozei de Sandimmun cu 25 până la 50%. În cazul în care scăderea eGFR de la valoarea inițială depășește 35%, trebuie avută în vedere o scădere ulterioară a dozei de Sandimmun. Aceste recomandări se aplică chiar și când valorile pacientului se situează încă în intervalul valorilor normale de laborator. Dacă reducerea dozei nu reușește să amelioreze valoarea eGFR în interval de o lună, tratamentul cu Sandimmun trebuie întrerupt (vezi pct. 4.4).

Este necesară monitorizarea regulată a tensiunii arteriale.

Înainte de începerea tratamentului, este necesară determinarea bilirubinemiei și a parametrilor care evaluează funcția hepatică și se recomandă monitorizarea atentă în timpul tratamentului. Se recomandă determinarea lipidemiei, kaliemiei, magneziemiei și valoarea acidului uric înainte de tratament și, periodic, în timpul tratamentului.

Poate fi relevantă monitorizarea ocazională a concentrațiilor plasmatice ale ciclosporinei la indicațiile non-transplant, de exemplu, atunci când Sandimmun este administrat concomitent cu substanțe care pot interfera cu farmacocinetica ciclosporinei sau în cazul unui răspuns clinic neobișnuit (de exemplu, lipsa eficacității sau intoleranța crescută la medicament, cum este disfuncția renală).

Calea uzuală de administrare este orală. În cazul în care se utilizează concentrat pentru soluție injectabilă, trebuie avută în vedere administrarea unei doze intravenoase adecvate, care să corespundă dozei cu administrare orală. Se recomandă consultarea unui medic cu experiență în administrarea ciclosporinei.

Cu excepția pacienților cu uveită endogenă care pune în pericol vederea și a copiilor cu sindrom nefrotic, doza totală zilnică nu trebuie să depășească 5 mg/kg.

Pentru tratamentul de întreținere, cea mai mică doză eficientă și bine tolerată trebuie stabilită individual.

La pacienții la care, într-un interval de timp dat (pentru informații specifice, vezi mai jos), nu se obține un răspuns adecvat sau doza eficientă nu este compatibilă cu recomandările de siguranță stabilite, tratamentul cu Sandimmun trebuie întrerupt.

Uveită endogenă

Pentru inducerea remisiunii se recomandă administrarea orală a unei doze inițiale de 5 mg/kg și zi, divizată în 2 prize, până se obține remisiunea inflamației uveale active și ameliorarea acuității vizuale. Doza poate fi crescută până la 7 mg/kg în cazuri refractare, pentru o scurtă perioadă de timp.

Pentru a obține remisiunea inițială sau pentru a combate puseele oculare inflamatorii, se poate adăuga un tratament sistemic cu glucocorticoizi, în doze zilnice de prednison 0,2-0,6 mg/kg sau un echivalent, dacă Sandimmun utilizat în monoterapie nu controlează suficient simptomele. După 3 luni, doza de corticosteroizi poate fi redusă până la cea mai mică doză eficientă.

Pentru tratamentul de întreținere, doza trebuie redusă lent până la valoarea minimă eficientă, care, în fazele de remisiune, nu trebuie să depășească 5 mg/kg pe zi.

Cauzele infecțioase ale uveitei trebuie excluse înainte de administrarea imunosupresoarelor.

Sindromul nefrotic

Pentru inducerea remisiunii, doza zilnică recomandată, care se va administra oral divizată în 2 prize

Dacă funcția renală (cu excepția proteinuriei) este normală, doza zilnică recomandată este următoarea:

- adulți: 5 mg/kg
- copii: 6 mg/kg

La pacienții cu disfuncție renală, doza inițială nu trebuie să depășească 2,5 mg/kg și zi.

Se recomandă asocierea Sandimmun cu doze orale mici de glucocorticoizi dacă efectul Sandimmun administrat în monoterapie nu este satisfăcător, în special la pacienții care nu răspund la tratamentul cu corticosteroizi.

Timpul până la îmbunătățirea stării pacientului variază de la 3 la 6 luni în funcție de tipul de glomerulopatie. Dacă, după această perioadă, nu se observă nicio ameliorare, tratamentul cu Sandimmun trebuie întrerupt.

Dozele trebuie ajustate individual, în funcție de eficacitate (proteinurie) și siguranță, dar nu trebuie să depășească 5 mg/kg și zi la adulți și 6 mg/kg și zi la copii.

Pentru tratamentul de întreținere, doza trebuie redusă lent până la valoarea minimă eficientă.

Artrita reumatoidă

În primele 6 săptămâni de tratament, doza recomandată este de 3 mg/kg zilnic, administrată oral, în 2 prize. Dacă efectul este insuficient, doza zilnică poate fi crescută gradat, atât cât este tolerat, dar nu va depăși 5 mg/kg. Pentru a atinge eficacitatea maximă este necesar tratament cu Sandimmun Neoral de până la 12 săptămâni.

Pentru tratamentul de întreținere, doza va fi adaptată individual, în funcție de toleranță.

Sandimmun poate fi administrat în asociere cu glucocorticoizi și/sau antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) în doze mici (vezi pct. 4.4). De asemenea, Sandimmun poate fi asociat cu doze săptămânale mici de metotrexat la pacienții care au răspuns insuficient la tratamentul cu metotrexat în monoterapie, utilizând o doză inițială de Sandimmun 2,5 mg/kg și zi, divizată în 2 prize, cu posibilitatea de a crește doza atât cât o permite tolerabilitatea.

Psoriazis

Tratamentul cu Sandimmun trebuie inițiat de medici cu experiență în diagnosticarea și tratamentul psoriazisului. Din cauza variațiilor interindividuale, tratamentul trebuie adaptat fiecărui pacient. Pentru inducerea remisiunii, doza inițială recomandată este de 2,5 mg/kg și zi, administrată oral, în două prize. Dacă nu se obține ameliorare după 1 lună, doza zilnică poate fi crescută progresiv, dar nu trebuie să depășească 5 mg/kg. Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții la care nu se poate obține o ameliorare a leziunilor psoriazice în interval de 6 săptămâni cu doza de 5 mg/kg și zi sau la cei la care doza eficientă nu este compatibilă cu măsurile de siguranță stabilite (vezi pct. 4.4).

Dozele inițiale de 5 mg/kg pe zi se justifică la pacienții a căror stare necesită o ameliorare rapidă. Odată atins un răspuns satisfăcător, tratamentul cu Sandimmun poate fi întrerupt și recăderile

ulterioare pot fi controlate reintroducând Sandimmun la doza eficace anterioară. La unii pacienți poate fi necesară continuarea tratamentului de întreținere.

Pentru tratamentul de întreținere, dozele trebuie adaptate individual până la doza minimă eficace care nu trebuie să depășească 5 mg/kg și zi.

Dermatită atopică

Tratamentul cu Sandimmun trebuie inițiat de medici cu experiență în diagnosticarea și tratamentul dermatitei atopice. Din cauza variabilității acestei boli, tratamentul trebuie individualizat. Doza recomandată este de 2,5-5 mg/kg și zi, administrată oral în 2 prize. Dacă doza inițială de 2,5 mg/kg și zi nu asigură un răspuns satisfăcător în primele 2 săptămâni de tratament, doza zilnică poate fi crescută rapid la maximum 5 mg/kg și zi. În cazuri foarte severe, un control adecvat și rapid al bolii se face mai sigur dacă se începe cu o doză inițială de 5 mg/kg și zi. Îndată ce a fost atins un răspuns satisfăcător, doza trebuie redusă progresiv și, dacă este posibil, tratamentul cu Sandimmun va fi întrerupt. Recăderile ulterioare pot fi controlate cu un nou ciclu de tratament cu Sandimmun.

Deși un ciclu de 8 săptămâni de tratament poate fi suficient pentru a obține vindecarea, s-a demonstrat că tratamentul de până la 1 an este eficace și bine tolerat, urmându-se însă constant ghidurile de monitorizare.

Trecerea de la o formă farmaceutică cu administrare orală care conține ciclosporină la alta

Trecerea de la o formă farmaceutică cu administrare orală care conține ciclosporină la alta trebuie efectuată sub supravegherea medicului, inclusiv monitorizarea concentrațiilor sanguine ale ciclosporinei la pacienții cu transplant.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

Toate indicațiile

Ciclosporina este eliminată renal în proporție minimă, iar farmacocinetica sa nu este influențată de insuficiența renală (vezi pct. 5.2). Cu toate acestea, din cauza potențialului nefrotic (vezi pct. 4.8), se recomandă monitorizarea atentă a funcției renale (vezi pct. 4.4).

Indicații non-transplant

Cu excepția pacienților tratați pentru sindrom nefrotic, pacienților cu disfuncție renală nu trebuie să li se administreze ciclosporină (vezi subpunctul privind precauțiile suplimentare în indicațiile non-transplant de la pct. 4.4). La pacienții cu sindrom nefrotic și disfuncție renală, doza inițială nu trebuie să depășească 2,5 mg/kg și zi.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Ciclosporina este metabolizată extensiv la nivel hepatic. Se poate observa o creștere de 2 până la 3 ori a expunerii la ciclosporină la pacienții cu boală hepatică. Reducerea dozei poate fi necesară la pacienții cu insuficiență hepatică severă pentru a menține concentrațiile sanguine în intervalul-țintă recomandat (vezi pct. 4.4 și 5.2) și se recomandă monitorizarea concentrațiilor sanguine ale ciclosporinei până când sunt atinse valori stabile.

Copii și adolescenți

Studiile clinice au inclus copii începând cu vârsta de 1 an. În câteva studii, copiii au necesitat și au tolerat doze mai mari pe kg corp decât cele administrate adulților.

Nu se recomandă utilizarea Sandimmun la copii și adolescenți în indicații non-transplant, altele decât sindrom nefrotic (vezi pct. 4.4).

Administrarea la vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste această vârstă)

Experiența cu Sandimmun la vârstnici este limitată.

În cadrul studiilor clinice cu ciclosporină privind artrita reumatoidă, pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste această vârstă au prezentat o mai mare probabilitate de a dezvolta hipertensiune arterială sistolică

indusă de terapie și de a înregistra creșteri ale creatininei serice de $\geq 50\%$ peste valoarea inițială după 3 până la 4 luni de terapie.

Stabilirea dozei pentru un pacient vârstnic trebuie făcută cu precauție, începând, de regulă, de la valoarea inferioară a intervalului de valori ale dozelor, reflectând frecvența mai mare a reducerii funcțiilor hepatică, renală sau cardiacă, a afecțiunilor concomitente sau a terapiei cu alte medicamente și susceptibilitatea crescută la infecții.

Mod de administrare

Administrare orală

Sandimmun capsule trebuie înghițite întregi.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea concomitentă cu preparate care conțin *Hypericum perforatum* (sunătoare) (vezi pct. 4.5).

Administrarea în asociere cu medicamente care sunt substraturi ale glicoproteinei P cu rol de transportor multi-medicament sau ale proteinelor transportoare de anioni organici (PTAO) ale căror concentrații plasmatice crescute sunt asociate cu evenimente grave și/sau cu potențial letal, de exemplu bosentan, dabigatran etexilat și aliskiren (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Supraveghere medicală

Sandimmun trebuie prescris doar de medici cu experiență în terapia imunosupresoare și care pot asigura o supraveghere ulterioară corespunzătoare, inclusiv examen fizic complet și regulat, măsurarea tensiunii arteriale și controlul parametrilor de laborator de siguranță. Pacienții la care s-a efectuat transplant care utilizează medicamentul trebuie supravegheați în saloane dispunând de toate dotările de laborator și de aparatura de terapie intensivă necesare. Medicul răspunzător de terapia de întreținere trebuie să primească informații complete pentru supravegherea ulterioară a pacientului.

Limfoame și alte tulburări maligne

Ca și alte imunosupresoare, ciclosporina crește riscul dezvoltării de limfoame și alte tulburări maligne, mai ales la nivelul pielii. Creșterea acestui risc se pare că este legată mai mult de dozele utilizate și de durata tratamentului imunosupresor decât de administrarea unor anumite substanțe imunosupresoare specifice.

O schemă de tratament conținând mai multe substanțe imunosupresoare (inclusiv ciclosporină) trebuie utilizată cu atenție, deoarece poate duce la dezvoltarea de tulburări limfoproliferative și tumori ale organelor, unele ducând chiar la deces.

Având în vedere riscul posibil de neoplazii cutanate, pacienții cărora li se administrează Sandimmun, mai ales cei care sunt tratați pentru psoriazis sau dermatită atopică, trebuie avertizați să evite expunerea excesivă la soare și utilizarea concomitentă de raze ultraviolete sau fotochemoterapie PUVA.

Infecții

Ca și alte imunosupresoare, ciclosporina expune pacienții la apariția de infecții bacteriene, fungice, parazitare și virale variate, deseori cu microorganisme oportuniste. Activarea unei infecții latente cu *Polyomavirus* care poate duce la nefropatie asociată cu *Polyomavirus* (PVAN), mai ales nefropatie asociată cu virusul BK (BKVN) sau cu leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) asociată virusului JC (PML) a fost observată la pacienții cărora li se administrează ciclosporină. Aceste condiții sunt deseori asociate cu doze totale mari de medicamente imunosupresoare și trebuie avute în vedere la diagnosticarea diferențială a pacienților cu imunosupresie, cu disfuncție renală sau simptome

neurologice. S-au raportat consecințe grave și/sau letale. Trebuie aplicate măsuri terapeutice eficiente, mai ales la pacienții tratați cu imunosupresoare multiple, pe termen lung.

Toxicitate renală

Ca o complicație frecventă și potențial gravă, poate apărea o creștere a creatininemiei și uremiei în timpul tratamentului cu Sandimmun. Aceste modificări funcționale sunt dependente de doză și, inițial, sunt reversibile, răspunzând, de obicei, la reducerea dozei. În timpul tratamentului de lungă durată, unii pacienți pot prezenta modificări histopatologice renale (de exemplu, fibroza interstițială), care la pacienții cu transplant renal trebuie diferențiate de leziunile determinate de rețetul cronic. Prin urmare, este necesară monitorizarea frecventă a funcției renale, conform recomandărilor locale pentru indicația în cauză (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Hepatotoxicitate

Sandimmun poate determina și creșteri dependente de doză și reversibile ale bilirubinemiei și, ocazional, ale valorilor serice ale enzimelor hepatice (vezi pct 4.8). Au existat raportări solicitate și spontane de după punerea pe piață privind hepatotoxicitatea și afectarea hepatică, inclusiv colestază, icter, hepatită și insuficiență hepatică, la pacienții tratați cu ciclosporină. Majoritatea raportărilor au inclus pacienți cu co-morbidități semnificative, boli existente și alți factori, inclusiv complicații infecțioase și administrare concomitentă de medicamente cu potențial hepatotoxic. În unele cazuri, mai ales la pacienții cu transplant, au fost raportate decese (vezi pct. 4.8). Este necesară monitorizarea atentă a parametrilor care evaluează funcția hepatică, valorile anormale necesitând reducerea dozei (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienți vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste această vârstă)

La pacienții vârstnici, funcția renală trebuie monitorizată cu o atenție deosebită.

Monitorizarea concentrațiilor plasmatice de ciclosporină (vezi pct. 4.2)

La utilizarea Sandimmun la pacienții cu transplant, monitorizarea de rutină a valorilor concentrațiilor plasmatice ale ciclosporinei este o măsură importantă de siguranță. Pentru monitorizarea concentrațiilor de ciclosporină în sângele integral, este de preferat utilizarea unui anticorp monoclonal specific (dozarea medicamentului original), deși se poate folosi și o metodă cromatografică de înaltă performanță cu lichide (HPLC), care dozează și medicamentul original. Dacă se folosește plasmă sau ser, trebuie respectat un protocol de separare standard (timp și temperatură). Pentru monitorizarea inițială a pacienților cu transplant de ficat se va folosi anticorpul monoclonal specific sau se vor face dozări paralele, folosind atât anticorpul monoclonal specific, cât și pe cel nespecific, pentru a stabili o doză care să asigure o imunosupresie adecvată.

La pacienții tratați pentru indicații non-transplant, poate fi relevantă monitorizarea ocazională a concentrațiilor sanguine ale ciclosporinei, de exemplu, când Sandimmun Neoral este administrat concomitent cu substanțe care pot interfera cu farmacocinetica ciclosporinei sau în cazul unui răspuns clinic neobișnuit (de exemplu, lipsa eficacității sau intoleranța crescută la medicament, cum este disfuncția renală).

Nu trebuie uitat că faptul că valoarea concentrației ciclosporinei în sânge, plasmă sau ser este doar unul dintre numeroșii factori care contribuie la starea clinică a pacientului. Rezultatele vor servi, așadar, doar ca ghid pentru doze, fiind coroborate cu parametrii clinici și de laborator.

Hipertensiune arterială

Monitorizarea regulată a tensiunii arteriale este necesară în timpul tratamentului cu Sandimmun. Dacă apare hipertensiunea arterială, se va administra un tratament antihipertensiv corespunzător, care nu interferează cu farmacocinetica ciclosporinei, de exemplu isradipină (vezi pct. 4.5).

Lipidemie crescută

Deoarece s-a observat, în ocazii rare, că Sandimmun produce o creștere ușoară și reversibilă a concentrațiilor lipidelor din sânge, se recomandă determinarea lipidemiei înainte de tratament și după prima lună de tratament. Dacă valoarea lipidemiei a crescut, se va reduce cantitatea de grăsimi din alimentație și chiar doza de medicament, dacă este necesar.

Hiperkaliemie

Ciclosporina crește riscul de hiperkaliemie, în special la pacienții cu disfuncție renală. De asemenea, este necesară precauție când ciclosporina este administrată concomitent cu medicamente care economisesc potasiul (de exemplu, diuretice care economisesc potasiul, cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II), medicamente ce conțin potasiu, precum și la pacienții care au o dietă bogată în potasiu. În aceste situații este recomandat controlul kaliemiei.

Hipomagneziemie

Ciclosporina crește eliminarea magneziului din organism. Aceasta poate duce la hipomagneziemie, mai ales în perioada peri-transplant. De aceea, se recomandă controlul magneziemiei în perioada peri-transplant, mai ales dacă apar simptome/semne neurologice. Dacă se consideră necesar se poate administra magneziu suplimentar.

Hiperuricemie

Este necesară precauție la pacienții cu hiperuricemie.

Vaccinuri cu virusuri vii atenuate

În timpul tratamentului cu ciclosporină, vaccinarea poate fi mai puțin eficace. Trebuie evitată administrarea de vaccinuri cu virusuri vii (vezi pct. 4.5).

Interacțiuni

Trebuie avută grijă la administrarea concomitentă a ciclosporinei cu medicamente care cresc sau scad substanțial concentrațiile plasmatice ale ciclosporinei prin inhibarea sau inducerea CYP3A4 și/sau P-glicoproteinei (vezi pct. 4.5).

Toxicitatea renală trebuie monitorizată când se începe administrarea concomitentă de ciclosporină cu substanțe active care cresc concentrațiile ciclosporinei sau cu substanțe care prezintă sinergie nefrotoxică (vezi pct. 4.5).

Trebuie evitată utilizarea concomitentă de ciclosporină și tacrolimus (vezi pct. 4.5).

Ciclosporina este un inhibitor al CYP3A4, al glicoproteinei P cu rol de transportor multi-medicament și al proteinelor transportoare de anioni organici (PTAO) și administrarea concomitentă a medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A4, P-gP and PTAO împreună cu ciclosporină poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent care sunt substraturi ale acestei enzime și/sau acestui transportor. Trebuie avută grijă la administrarea concomitentă a ciclosporinei cu astfel de medicamente sau administrarea concomitentă trebuie evitată (vezi pct. 4.5). Ciclosporina crește expunerea la inhibitorii HMG-CoA reductazei (statine). Când sunt administrate concomitent cu ciclosporina, dozele de statine trebuie reduse și trebuie evitată utilizarea concomitentă a anumitor statine în conformitate cu recomandările din prospectul acestora. Tratamentul cu statine trebuie întrerupt temporar sau definitiv la pacienții cu semne și simptome de miopatie sau la cei cu factori de risc predispozanți pentru afectare renală severă, inclusiv insuficiență renală, secundară rabdomiolizei (vezi pct. 4.5).

După administrarea concomitentă de ciclosporină și lercanidipină, ASC a lercanidipinei a crescut de trei ori, iar ASC a ciclosporinei a crescut cu 21%. Prin urmare, trebuie evitată administrarea concomitentă a ciclosporinei și lercanidipinei. Administrarea ciclosporinei la 3 ore după administrarea lercanidipinei nu a dus la nicio modificare a ASC a lercanidipinei, dar ASC a ciclosporinei a crescut cu 27%. Prin urmare, această administrare concomitentă trebuie utilizată cu precauție, la un interval de minimum 3 ore.

Excipienți cu efect cunoscut: ulei de ricin hidrogenat polioxietilat 40

Sandimmun conține ulei de ricin hidrogenat polioxietilat 40, care poate cauza tulburări stomacale și diaree.

Excipienți cu efect cunoscut: alcool

Sandimmun conține alcool aproximativ 12% vol.. O doză de 500 mg de Sandimmun conține 500 mg alcool, echivalentul a aproape 15 ml bere sau 5 ml vin. Acesta poate fi nociv la pacienții alcoolici și acest lucru trebuie avut în vedere la femeile gravide sau care alăptează, la pacienții cu boală hepatică sau epilepsie sau dacă pacientul este copil.

Excipienți cu efect cunoscut: sorbitol

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament din cauza prezenței sorbitolului.

Precauții suplimentare la indicațiile non-transplant

Pacienții cu insuficiență renală (excepție fac pacienții cu sindromul nefrotic cu un grad permisiv al insuficienței renale), hipertensiune arterială necontrolată, infecții necontrolate sau orice tip de neoplasm nu vor fi tratați cu ciclosporină.

Înainte de începerea tratamentului, trebuie efectuată o evaluare inițială corectă a funcției renale, prin minimum două măsurători ale eGFR. Funcția renală trebuie evaluată frecvent pe întreaga durată a tratamentului, pentru a permite ajustarea dozei (vezi pct. 4.2).

Precauții suplimentare în uveita endogenă

Sandimmun trebuie administrat cu precauție la pacienții cu sindromul neurologic Behçet. Statutul neurologic al acestor pacienți trebuie monitorizat cu atenție.

Există o experiență limitată privind utilizarea de Sandimmun la copii cu uveită endogenă.

Precauții suplimentare în sindromul nefrotic

Pacienții cu valori inițiale anormale ale funcției renale trebuie tratați cu o doză de 2,5 mg/kg și zi și trebuie supravegheați cu atenție.

La unii pacienți s-ar putea să fie dificilă evidențierea disfuncției renale provocate de Sandimmun, din cauza modificărilor funcției renale legate de sindromul nefrotic însuși. Acest lucru explică faptul că, în ocazii rare, s-au observat leziuni renale morfopatologice asociate cu Sandimmun fără creșterea creatininemiei. Așadar, se recomandă biopsie renală la pacienții cu nefropatie, cu leziuni minime, care utilizează steroizi în tratament de lungă durată, la care Sandimmun se administrează mai mult de 1 an.

La pacienții cu sindrom nefrotic tratați cu imunosupresoare (inclusiv ciclosporină) s-a observat ocazional apariția de neoplazii (inclusiv limfomul Hodgkin).

Precauții suplimentare în artrita reumatoidă

După 6 luni de tratament, funcția renală trebuie evaluată la interval de 4-8 săptămâni, în funcție de stabilitatea bolii, medicamentele administrate concomitent și bolile existente. Controale mai frecvente sunt necesare atunci când se crește doza de Sandimmun, când se începe un tratament concomitent cu un antiinflamator nesteroidian sau se crește doza acestuia. Întreruperea tratamentului poate fi necesară, de asemenea, și dacă hipertensiunea arterială apărută în timpul tratamentului cu Sandimmun nu poate fi controlată cu terapie antihipertensivă corespunzătoare.

Ca și în cazul altor imunosupresoare administrate pe termen lung, trebuie avut în vedere riscul crescut de tulburări limfoproliferative. Este necesară o atenție deosebită dacă Sandimmun este utilizat în asociere cu metotrexat, din cauza sinergiei nefrotoxice.

Precauții suplimentare în psoriazis

De asemenea, întreruperea administrării de Sandimmun este recomandată dacă hipertensiunea arterială apărută în timpul tratamentului nu poate fi controlată cu terapie adecvată.

Pacienții vârstnici trebuie tratați numai în prezența unui psoriazis invalidant, iar funcția renală trebuie monitorizată cu atenție.

Există o experiență limitată privind utilizarea de Sandimmun la copii cu psoriazis.

La pacienții cu psoriazis tratați cu ciclosporină, ca și la cei tratați cu terapii imunosupresoare convenționale, s-a observat apariția de neoplazii (în special ale pielii). Leziunile cutanate atipice pentru psoriazis, dar suspecte de a fi maligne sau premaligne, trebuie biopsiate înainte începerii tratamentului cu Sandimmun. Pacienții cu leziuni cutanate maligne sau premaligne trebuie tratați cu Sandimmun doar după cura terapeutică adecvată a acestor leziuni și dacă nu există o altă opțiune de tratament cu șanse de succes.

La câțiva pacienți cu psoriazis tratați cu Sandimmun s-au observat afecțiuni limfoproliferative. Ele au răspuns la întreruperea imediată a medicamentului.

Pacienții tratați cu Sandimmun nu trebuie să fie expuși concomitent la radiații cu raze ultraviolete B sau fotochemoterapie PUVA.

Precauții suplimentare în dermatita atopică

De asemenea, întreruperea administrării Sandimmun este recomandată dacă hipertensiunea arterială apărută în timpul tratamentului nu poate fi controlată cu terapia adecvată.

Experiența cu Sandimmun la copii cu dermatită atopică este limitată.

Pacienții vârstnici trebuie tratați numai dacă prezintă dermatită atopică invalidantă, iar funcția renală trebuie monitorizată cu atenție.

Limfadenopatia benignă este asociată frecvent cu apariția tranzitorie a episoadelor acute de dermatită atopică, care dispar invariabil de la sine sau odată cu ameliorarea generală pe parcursul bolii.

Limfadenopatia observată în cursul tratamentului cu ciclosporină trebuie supravegheată regulat.

Dacă limfadenopatia persistă în ciuda ameliorării bolii, trebuie efectuată biopsie, ca măsură de precauție pentru a exclude absența limfomului.

Infecțiile active cu *herpes simplex* trebuie eradicat înainte de inițierea unui tratament cu Sandimmun, dar nu constituie însă un motiv pentru întreruperea lui decât în cazurile severe.

Infecțiile cutanate cu *Staphylococcus aureus* nu constituie o contraindicație majoră pentru terapia cu Sandimmun Neoral, dar trebuie controlate cu substanțe antibacteriene adecvate. Trebuie evitată administrarea concomitentă cu eritromicină utilizată oral, deoarece poate crește absorbția ciclosporinei în sânge (vezi pct. 4.5). Dacă nu există alternativă, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatiche ale ciclosporinei, funcția renală și reacțiile adverse la ciclosporină.

Pacienții tratați cu Sandimmun nu trebuie să se expună concomitent la radiații cu UVB sau să facă fotochemioterapie PUVA.

Utilizarea la copii și adolescenți fără transplant

Cu excepția tratamentului pentru sindromul nefrotic, nu există experiență adecvată, disponibilă, cu Sandimmun. Utilizarea acestuia nu poate fi recomandată la copii și adolescenți cu vârsta sub 16 ani, la care nu s-a efectuat transplant, pentru alte indicații decât sindromul nefrotic.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni medicamentoase

Dintre multele medicamente raportate că interferează cu ciclosporina, cele la care interacțiunile sunt semnificative și considerate a avea implicații clinice sunt enumerate mai jos.

Se cunosc mai multe substanțe care cresc sau scad concentrația ciclosporinei în plasmă sau în sângele integral prin inhibarea sau inducerea competitivă a enzimelor hepatice implicate în metabolizarea ciclosporinei, în special CYP3A4.

Ciclosporina este, de asemenea, un inhibitor al CYP3A4, al glicoproteinei P cu rol de transportor multi-medicament și al polipeptidei anionice organice transportoare (PTAO) și poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent, care sunt substraturi și/sau transportori ale acestei enzime.

Medicamentele cunoscute a scădea sau crește biodisponibilitatea ciclosporinei: la pacienții cu transplant, sunt necesare măsurarea frecventă a concentrațiilor ciclosporinei și, dacă este cazul, ajustarea dozei de ciclosporină, mai ales în timpul introducerii sau întreruperii administrării concomitente a medicamentelor. La pacienții tratați pentru indicații non-transplant, relația dintre concentrația sanguină și efectele clinice este mai puțin stabilă. Dacă medicamentele cunoscute a crește concentrațiile de ciclosporină sunt administrate concomitent, pot fi mai adecvate evaluarea frecventă și monitorizarea atentă a reacțiilor adverse aferente administrării ciclosporinei, decât măsurarea concentrațiilor sanguine.

Medicamente care scad concentrația plasmatică a ciclosporinei

Se anticipează că toți inductorii CYP3A4 și/sau ai P-glicoproteinei vor scădea concentrațiile plasmatice ale ciclosporinei. Exemple de medicamente care scad concentrația plasmatică a ciclosporinei sunt:

Barbiturice, carbamazepină, oxcarbazepină, fenitoină; naftilina, sulfamidină i.v., probucol, orlistat, hypericum perforatum (sunătoare), ticlopidină, sulfonpirazonă, terbinafină, bosentan.

Preparatele care conțin *Hypericum perforatum* (sunătoare) nu trebuie administrate concomitent cu Sandimmun din cauza riscului scăderii concentrațiilor plasmatice ale ciclosporinei și, prin urmare, a efectului redus (vezi pct. 4.3).

Rifampicina induce metabolizarea intestinală și hepatică a ciclosporinei. Este posibil să fie necesară creșterea dozelor de ciclosporină de 3 până la 5 ori în timpul administrării concomitente.

Octreotida scade absorbția ciclosporinei și poate fi necesară o creștere cu 50% a dozei de ciclosporină sau trecerea la administrarea intravenoasă.

Medicamente care cresc concentrația plasmatică a ciclosporinei

Toți inhibitorii CYP3A4 și/sau ai P-glicoproteinei pot determina concentrații plasmatice mărite ale ciclosporinei. Exemple sunt:

Nicardipină, metoclopramidă, contraceptive orale, metilprednisolon (în doza mare), alopurinol, acid colic și derivații săi, inhibitori de protează, imatinib, colchicină, nefazodonă.

Antibiotice macrolide: eritromicina poate crește expunerea la ciclosporină de 4 până la 7 ori, uneori ducând la nefrotoxicitate. S-a raportat că *claritromicina* dublează expunerea la ciclosporină.

Azitromicina crește concentrațiile plasmatice ale ciclosporinei cu aproape 20%.

Antibiotice azolice: ketoconazolul, fluconazolul, itraconazolul și voriconazolul pot să dubleze sau să determine valori și mai mari ale expunerii la ciclosporină.

Verapamilul crește concentrațiile sanguine ale ciclosporinei de 2 până la 3 ori.

Administrarea concomitentă cu *telaprevir* a dus la o creștere de 4,64 ori a expunerii normalizate la doza recomandată de ciclosporină (ASC).

Amiodarona crește substanțial concentrația plasmatică a ciclosporinei și, în același timp, crește valoarea creatininemiei. Această interacțiune poate avea loc la mult timp după întreruperea administrării amiodaronei, din cauza timpului lung de înjumătățire plasmatică a acesteia (aproximativ 50 zile).

S-a raportat că *danazolul* crește concentrațiile plasmatice ale ciclosporinei cu aproximativ 50%.

Diltiazemul (la doze de 90 mg/zi) poate mări concentrațiile plasmatice ale ciclosporinei cu până la 50%.

Imatinibul poate crește expunerea la ciclosporină și $C_{\max}$ cu aproximativ 20%.

Interacțiuni cu alimentele

Ingerarea concomitentă de grapefruit și suc de grapefruit s-a dovedit a crește biodisponibilitatea ciclosporinei.

Administrare concomitentă cu risc crescut de apariție a nefrotoxicității

Sunt necesare precauții la administrarea concomitentă de ciclosporină cu alte substanțe active caracterizate de sinergie nefrotoxică, cum sunt: *aminoglicozide (inclusiv gentamicina, tobramicina), amfotericină B, ciprofloxacină, vancomicină, trimetoprim (asociat cu sulfametoxazol), derivați de acid fibric (de exemplu, bezafibrat, fenofibrat); AINS (inclusiv diclofenac, naproxen, sulindac); melfalan, antagoniști ai receptorilor histaminici H_2 (de exemplu, cimetidina, ranitidina); metotrexat* (vezi pct. 4.4) .

În timpul administrării concomitente a unui medicament care poate crește sinergia nefrotoxică, trebuie efectuată o monitorizare strictă a funcției renale. Dacă are loc o afectare semnificativă a funcției renale, doza medicamentului administrat concomitent trebuie redusă sau trebuie avut în vedere tratament alternativ.

Trebuie evitată administrarea concomitentă de ciclosporină și tacrolimus, din cauza riscului apariției nefrotoxicității și interacțiunii farmacocinetice prin intermediul CYP3A4 și/sau P-gp (vezi pct. 4.4).

Efectele administrării ciclosporinei asupra altor medicamente

Ciclosporina este un inhibitor al CYP3A4, al glicoproteinei P cu rol de transportor multi-medicament (P-gp) și al proteinelor transportoare de anioni organici (PTAO). Administrarea concomitentă a medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A4, P-gp and PTAO cu ciclosporină poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent care sunt substraturi substraturi ale acestei enzime și/sau acestui transportor.

Unele exemple sunt enumerate mai jos:

Ciclosporina poate reduce clearance-ul *digoxinei, colchicinei, inhibitorilor reductazei HMG-CoA (statine)* și etoposidei. Dacă oricare dintre aceste medicamente sunt utilizate concomitent cu ciclosporina, este necesară o monitorizare clinică atentă pentru a permite depistarea din timp a manifestărilor toxice ale medicamentelor, urmată de o reducere a dozelor sau de întreruperea tratamentului. Când sunt administrate concomitent cu ciclosporina, dozele statinelor trebuie reduse sau utilizarea concomitentă a anumitor statine trebuie evitată în conformitate cu recomandările din prospectul acestora. Modificările expunerii la statinele utilizate frecvent în cazul administrării concomitente cu ciclosporină sunt sintetizate în Tabelul 1. Tratamentul cu statine trebuie întrerupt temporar sau definitiv la pacienții cu semne și simptome de miopatie sau la cei cu factori de risc predispozanți pentru afectare renală severă, inclusiv insuficiență renală, secundară rabdomiolizei.

Tabelul 1 Rezumat privind modificările expunerii la statinele utilizate în mod uzual în cazul administrării concomitente cu ciclosporină

Statină	Doze disponibile	Modificarea expunerii la administrarea de ciclosporină
Atorvastatină	10-80 mg	8-10
Simvastatină	10-80 mg	6-8
Fluvastatină	20-80 mg	2-4
Lovastatină	20-40 mg	5-8
Pravastatină	20-80 mg	5-10
Rosuvastatină	5-40 mg	5-10
Pitavastatină	1-4 mg	4-6

Se recomandă atenție la administrarea concomitentă a ciclosporinei împreună cu lercanidipină (vezi pct. 4.4).

Ca urmare a administrării concomitente a ciclosporinei și *aliskirenului*, un substrat P-gp, C_{max} a aliskirenului a crescut de aproximativ 2,5 ori, iar ASC de aproximativ 5 ori. Cu toate acestea, profilul farmacocinetic al ciclosporinei a fost modificat semnificativ. Nu este recomandată administrarea concomitentă a ciclosporinei și aliskirenului (vezi pct. 4.3).

Nu este recomandată administrarea concomitentă a dabigatran etexilatului, din cauza activității inhibitorii a ciclosporinei asupra P-gp (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă a *nifedipinei* cu ciclosporină poate duce la o incidență crescută a hiperplaziei gingivale, comparativ cu cea observată la administrarea ciclosporinei în monoterapie.

S-a descoperit că administrarea concomitentă a *diclofenacului* și ciclosporinei a dus la o creștere semnificativă a biodisponibilității diclofenacului, având ca posibilă consecință afectarea reversibilă a funcției renale. Creșterea biodisponibilității diclofenacului este cauzată, cel mai probabil, de o reducere a efectului său de metabolizare în proporție mare la nivelul primului pasaj hepatic. Dacă *AINS* cu un efect de metabolizare la nivelul primului pasaj hepatic redus (de exemplu, acidul acetilsalicilic) sunt administrate împreună cu ciclosporină, nu se anticipează o creștere a biodisponibilității lor.

Au fost observate creșteri ale creatininei plasmatice în cadrul studiilor care au utilizat *everolimus* sau *sirolimus* în combinație cu o doză întreagă de ciclosporină pentru microemulsie. Acest efect este deseori reversibil la reducerea dozei de ciclosporină. Everolimus și sirolimus au avut numai o influență minoră asupra farmacocineticii ciclosporinei. Administrarea concomitentă a ciclosporinei crește semnificativ concentrațiile sanguine ale everolimusului și sirolimusului.

Se va proceda cu precauție la administrarea concomitentă a *medicamentelor care economisesc potasiul* (de exemplu, *diuretice care economisesc potasiul*, *inhibitori ECA*, *antagoniști ai receptorilor angiotensinei II*) sau a *medicamentelor care conțin potasiu* deoarece acestea pot duce la creșteri semnificative a kaliemiei (vezi pct. 4.4).

Ciclosporina poate crește concentrațiile plasmatice ale *repaglinidei* și, prin urmare, poate crește riscul apariției hipoglicemiei.

Administrarea concomitentă a *bosentanului* și ciclosporinei la voluntari sănătoși crește expunerea la bosentan de câteva ori. A existat o scădere cu 35% a expunerii la ciclosporină. Nu este recomandată administrarea concomitentă a ciclosporinei cu bosentan (vezi mai sus subpunctul „Medicamente care scad concentrația plasmatică a ciclosporinei” și pct. 4.3).

Administrarea concomitentă a unor doze repetate de *ambrisentan* cu ciclosporină la voluntari sănătoși a dus la o creștere de aproximativ 2 ori a expunerii la ambrisentan, în timp ce expunerea la ciclosporină a fost puțin crescută (aproximativ 10%).

A fost observată o expunere crescută semnificativ la *antibioticele antracicline* (de exemplu, *doxorubicină*, *mitoxantronă*, *daunorubicină*) la pacienții cu neoplasme cărora li s-au administrat intravenos și concomitent antibiotice antracicline și doze foarte mari de ciclosporină.

În timpul tratamentului cu ciclosporină, vaccinarea poate fi mai puțin eficientă, iar utilizarea vaccinurilor cu virusuri vii atenuate trebuie evitată.

Copii și adolescenți

Studii privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la șobolani și iepuri.

Experiența cu administrarea de Sandimmun la femeile gravide este limitată. Femeile gravide cărora li se administrează terapii cu imunosupresoare după transplant, inclusiv ciclosporină și scheme terapeutice care conțin ciclosporină, prezintă riscul de parturiție prematură (<37 săptămâni).

Este disponibil un număr limitat de observații la copii expuși la ciclosporină *in utero*, aceștia fiind urmăriți până la vârsta de aproximativ 7 ani. Funcția renală și tensiunea arterială la acești copii au fost normale. Totuși, nu există studii adecvate și controlate la gravide, de aceea, Sandimmun va fi utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul terapeutic justifică potențialul risc pentru făt. Conținutul de alcool al formelor farmaceutice de Sandimmun trebuie luat în considerare și la femeile gravide (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Ciclosporina se excretă în laptele matern. Conținutul de alcool al formelor farmaceutice de Sandimmun trebuie luat în considerare și la femeile care alăptează (vezi pct. 4.4). Femeile care tratate cu Sandimmun nu trebuie să alăpteze, din cauza potențialului Sandimmun de a cauza reacții adverse grave la nou-născuții/sugarii alăptați. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a se abține de la tratament, având în vedere beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Există date limitate privind efectul Sandimmun asupra fertilității la om (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu există date despre reacțiile adverse ale Sandimmun asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Principalele reacții adverse observate în studiile clinice și asociate cu administrarea ciclosporinei includ disfuncție renală, tremor, hirsutism, hipertensiune arterială, diaree, anorexie, greață și vărsături.

Multe din reacțiile adverse asociate cu tratamentul cu ciclosporină sunt dependente de doză și răspund la reducerea dozei. Deși indicațiile sunt diverse, spectrul reacțiilor adverse este, în esență, același; există, totuși, diferențe în incidența și severitatea lor. Ca o consecință a utilizării de doze inițiale mari și a terapiei de întreținere mai îndelungate, necesare după transplant, reacțiile adverse sunt mai

frecvente și, de regulă, mai severe la pacienții cu transplant decât la pacienții tratați pentru alte indicații.

Au fost observate reacții anafilactoide ca urmare a administrării i.v. (vezi pct. 4.4).

Infecții și infestări

Pacienții cărora li se administrează terapii imunosupresoare, inclusiv ciclosporină și scheme terapeutice care conțin ciclosporină, prezintă un risc ridicat de infecții (virală, bacteriană, fungică, parazitară) (vezi pct. 4.4). Pot apărea infecții atât generalizate, cât și locale. Infecțiile existente pot fi, de asemenea, agravate, iar reactivarea infecțiilor cu *Polyomavirus* poate duce la nefropatie asociată cu *Polyomavirus* (PVAN) sau la apariția leucoencefalopatiei multifocale progresive (LMP) asociată cu virusul JC. Au fost raportate reacții grave și/sau decese.

Neoplazii benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)

Pacienții cărora li se administrează terapii imunosupresoare, inclusiv ciclosporină și scheme terapeutice care conțin ciclosporină, prezintă un risc crescut de apariție a limfoamelor, tulburărilor limfoproliferative și altor tumori, mai ales la nivel cutanat. Frecvența tumorilor crește odată cu intensitatea și durata terapiei (vezi pct. 4.4). Unele tumori pot avea potențial letal.

Rezumat tabelar al reacțiilor adverse provenite din studiile clinice

Reacțiile adverse provenite din studiile clinice (Tabelul 1) sunt enumerate pe baza convenției MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de categoria de frecvență, începând cu cele mai frecvente. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Suplimentar, categoria corespunzătoare de frecvență pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție (CIOMS III): foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacții adverse provenite din studii clinice

Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente	Leucopenie
Mai puțin frecvente	Trombocitopenie, anemie
Rare	Sindrom hemolitic uremic, anemie microangiopatică hemolitică
Cu frecvență necunoscută*	Microangiopatie trombotică, purpură trombocitopenică trombotică

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvente	Hiperlipidemie.
Frecvente	Hiperglicemie, anorexie, hiperuricemie, hiperkalemie, hipomagneziemie.

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente	Tremor, cefalee.
Frecvente	Convulsii, parestezie.
Mai puțin frecvente	Encefalopatie, inclusiv sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (PRES), semne și simptome cum sunt convulsii, confuzie, dezorientare, capacitate redusă de răspuns la stimuli, agitație, insomnie, tulburări de vedere, orbire corticală, comă, pareză, ataxie cerebelară.
Rare	Polineuropatie motorie.
Foarte rare	Edem al discului optic, inclusiv papiloedem, cu deteriorare vizuală posibilă, secundară hipertensiunii intracraniene benigne.
Cu frecvență necunoscută*	Migrenă.

Tulburări vasculare

Foarte frecvente	Hipertensiune arterială.
Frecvente	Eritem.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente	Greață, vărsături, disconfort/durere abdominală, diaree, hiperplazie
-----------	--

Rare	gingivală, ulcer peptic. Pancreatită.
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente	Funcție hepatică anormală (vezi pct. 4.4).
Cu frecvență necunoscută*	Hepatotoxicitate și afectare hepatică, inclusiv colestază, icter, hepatită și insuficiență hepatică, uneori, cu rezultat letal (vezi pct. 4.4).
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	Hirsutism.
Frecvente	Acnee, hipertricoză.
Mai puțin frecvente	Erupții alergice.
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	Mialgie, crampe musculare.
Rare	Senzație de slăbire a mușchilor, miopatie.
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Foarte frecvente	Disfuncție renală (vezi pct. 4.4).
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Rare	Tulburări menstruale, ginecomastie.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Febră, oboseală.
Mai puțin frecvente	Edem, creștere în greutate.

* Reacții adverse raportate din experiența de după punerea pe piață la care frecvența reacțiilor adverse nu este cunoscută din cauza lipsei de numitor real.

Alte reacții adverse provenite din experiența de punere pe piață

Au existat raportări solicitate și spontane de după punerea pe piață privind hepatotoxicitatea și afectarea hepatică, inclusiv colestază, icter, hepatită și insuficiență hepatică, la pacienții tratați cu ciclosporină. Majoritatea raportărilor au inclus pacienți cu co-morbidități semnificative, boli existente și alți factori, inclusiv complicații infecțioase și tratați concomitent cu medicamente cu potențial hepatotoxic. În unele cazuri, mai ales la pacienții cu transplant, au fost raportate decese (vezi pct. 4.4).

Nefrotoxicitate acută și cronică

Pacienții cărora li se administrează tratamente cu inhibitori de calcineurină (ICN), inclusiv ciclosporină și scheme de tratament care conțin ciclosporină, prezintă un risc crescut de apariție a nefrotoxicității acute sau cronice. Au existat raportări din studiile clinice și din experiența de după punerea pe piață, asociate cu administrarea Sandimmun. Cazurile de nefrotoxicitate acută au prezentat tulburări ale homeostazei ionice, cum sunt hiperkaliemia, hipomagneziemia și hiperuricemia. Cazurile care au prezentat modificări morfologice cronice au inclus hialinoză arteriolară, atrofie tubulară și fibroză interstițială (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Studiile clinice au inclus copii începând cu vârsta de 1 an, la care s-au administrat dozele standard de ciclosporină și au demonstrat un profil de siguranță comparabil cu cel observat la adulți.

4.9 Supradozaj

LD₅₀ orală de ciclosporină este de 2329 mg/kg la șoareci, 1480 mg/kg la șobolani și >1000 mg/kg la iepuri. LD₅₀ i.v. este de 148 mg/kg la șoareci, 104 mg/kg la șobolani și 46 mg/kg la iepuri.

Simptome

Experiența privind supradozajul acut cu ciclosporină este limitată. Dozele administrate oral de ciclosporină de până la 10 g (aproximativ 150 mg/kg) au fost tolerate cu consecințe clinice relativ minore, cum sunt vărsături, somnolență, cefalee, tahicardie și, la câțiva pacienți, deteriorare moderat gravă, reversibilă, a funcției renale. Totuși, au fost raportate simptome grave de intoxicație ca urmare a utilizării parenterale accidentale unei supradoze de ciclosporină la nou-născuții prematuri.

Tratament

În toate cazurile de supradozaj, trebuie urmate măsurile generale de susținere a funcțiilor vitale și trebuie aplicat tratament simptomatic. Inducerea emezei și spălăturile gastrice pot fi importante în primele câteva ore de la ingerare. Ciclosporina nu este dializabilă în mare măsură, nici nu este eliminată prin hemoperfuzie cu cărbune activ.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori de calcineurină, cod ATC: L04AD01.

Ciclosporina (cunoscută și ca ciclosporina A) este o polipeptidă ciclică formată din 11 aminoacizi. Este o substanță imunosupresoare potentă, care, la animale, prelungește supraviețuirea transplanturilor alogene de piele, inimă, rinichi, pancreas, măduvă osoasă, intestin subțire sau plămâni. Studiile efectuate arată că ciclosporina inhibă apariția reacțiilor mediate celular, inclusiv: reacția dirijată împotriva alogrefelor, hipersensibilitatea cutanată întârziată, encefalomielita alergică experimentală, artrita produsă de adjuvantul Freund, reacția grefă-contra-gazdă (GVHD) și, de asemenea, producerea de anticorpi dependentă de limfocitele T. La nivel celular, inhibă sinteza și eliberarea de limfokine, inclusiv de interleukină 2 (factorul de creștere al limfocitelor T, TCGF). Ciclosporina blochează limfocitele aflate în repaus în faza G_0 sau G_1 a ciclului celular și inhibă eliberarea provocată de antigen a limfokinelor de către celulele T activate.

Datele disponibile arată că ciclosporina acționează în mod specific și reversibil asupra limfocitelor. Spre deosebire de medicamentele citostatice, nu inhibă hematopoieza și nu afectează funcția celulelor fagocitare.

La om au fost efectuate cu succes transplanturi de organe și de măduvă osoasă pentru a preveni și a trata respingerea și reacția grefă-contra-gazdă (GVHD). Ciclosporina a fost utilizată cu succes atât la pacienții cu transplant hepatic cu HCV pozitiv, cât și la cei cu HCV negativ. Efectele benefice ale tratamentului cu ciclosporină au fost dovedite și într-o varietate de condiții care sunt cunoscute sau pot fi considerate ca fiind de origine autoimună.

Copii și adolescenți: ciclosporina s-a dovedit eficace în sindromul nefrotic dependent de corticosteroizi.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea Sandimmun, concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse într-un interval de 1 până la 6 ore. Biodisponibilitatea orală absolută după administrarea Sandimmun este de 20 până la 50%. Absorbția ciclosporinei este variabilă și poate fi influențată de consumul de alimente. S-a observat o creștere de aproximativ 37% a $ASC C_{max}$ când Sandimmun a fost administrat cu o masă cu conținut ridicat de grăsimi. În intervalul de doze terapeutice, concentrația plasmatică maximă și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp sunt proporționale cu doza; cu toate acestea, pentru sângele integral, relația este non-liniară. Formele farmaceutice de Sandimmun soluție orală și capsule sunt bioechivalente. Variabilitatea interindividuală și la același individ se situează între 18 până la 74%.

Distribuție

Ciclosporina este se distribuie marcat în afara circulației sanguine, cu un volum mediu aparent de distribuție de 3,5 l/kg. În sânge, 33-47% se află în plasma, 4-9% în limfocite, 5-12% în granulocite și 41-58% în eritrocite. În plasmă, aproximativ 90% se fixează la nivelul proteinelor plasmatice, în special pe lipoproteine.

Metabolizare

Ciclosporina este biotransformată extensiv în aproximativ 15 metaboliți. Metabolizarea are loc, în principal, la nivelul ficatului, prin citocromul P450 3A4 (CYP3A4), iar principalele căi de metabolizare constau în mono- și dihidroxilare și N-demetilare în diverse poziții posibile ale moleculei. Toți metaboliții identificați până acum conțin structura peptidică intactă a substanței nemodificate; unii prezintă o slabă activitate imunosupresoare (până la o zecime din cea a medicamentului nemodificat).

Eliminare

Există o mare variabilitate în ceea ce privește datele raportate despre timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al ciclosporinei, acestea depinzând de testul aplicat și de populația țintă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 6,3 ore la voluntarii sănătoși, de până la 20,4 ore la pacienții cu afecțiuni grave ale ficatului. Eliminarea se realizează, în principal, prin bilă, numai 6% dintr-o doză administrată oral eliminându-se prin urină și sub 1% eliminându-se în formă nemodificată (vezi pct. 4.2 și 4.4). Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții cu transplant renal a fost de aproximativ 11 ore, variind între 4 și 25 de ore.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

În cadrul unui studiu efectuat la pacienți cu insuficiență renală terminală, clearance-ul sistemic a fost de aproximativ două treimi din clearance (Cl) sistemic mediu al pacienților cu funcție renală normală. Mai puțin de 1% din doza administrată este eliminată prin dializă.

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, poate fi observată o creștere de aproximativ 2 până la 3 ori a expunerii la ciclosporină. În cadrul unui studiu efectuat la pacienți cu boală hepatică, cu ciroză demonstrată prin biopsie, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 20,4 ore (interval între 10,8 la 48,0 ore), comparativ cu 7,4 la 11,0 ore la subiecții sănătoși.

Copii și adolescenți

Datele de farmacocinetică provenite de la pacienți copii și adolescenți cărora li s-a administrat Sandimmun Neoral sau Sandimmun sunt foarte limitate. La 15 pacienți cu transplant renal, cu vârsta cuprinsă între 3-16 ani, clearance-ul ciclosporinei din sângele total după administrarea intravenoasă a Sandimmun a fost de $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg (test: Cyclo-trac specific RIA). În cadrul unui studiu la 7 pacienți cu transplant renal, cu vârsta între 2-16 ani, clearance-ul ciclosporinei a variat între 9,8-15,5 ml/min/kg. La 9 pacienți cu transplant hepatic, cu vârsta între 0,65-6 ani, clearance-ul a fost de $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (test: HPLC). Comparativ cu populațiile adulte cu transplant, diferențele privind biodisponibilitatea dintre Sandimmun Neoral și Sandimmun la copii și adolescenți sunt comparabile cu cele observate la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

În testele sistemice specifice efectuate cu administrare orală (șobolani până la 17 mg/kg și iepuri până la 30 mg/kg și zi, administrare orală), ciclosporina nu a demonstrat efecte teratogene sau mutagene. La doze toxice (la șobolani la 30 mg/kg și la iepuri la 100 mg/kg, administrate oral, zilnic), ciclosporina este embriotoxică și fetotoxică, fapt indicat de creșterea mortalității prenatale și postnatale, ea reducând și greutatea fetală și ducând la retard scheletic.

În cadrul a două studii publicate, iepurii expuși la ciclosporină *in utero* (10 mg/kg și zi, subcutanat) au indicat un număr redus de nefroni, hipertrofie renală, hipertensiune arterială sistemică și insuficiență renală progresivă, până la vârsta de 35 de săptămâni. Femelele gestante de șobolani la care s-a administrat intravenos doza de 12 mg/kg și zi de ciclosporină (de două ori doza recomandată la om prin administrare intravenoasă) au avut fetoși cu o incidență crescută a defectului septal ventricular. Aceste date nu au fost demonstrate la alte specii, iar relevanța lor la om nu este cunoscută. Studiile efectuate la șobolani femele și masculi nu au demonstrat afectarea fertilității.

Ciclosporina a fost testată printr-un număr de teste *in vitro* și *in vivo* pentru detectarea genotoxicității, fără a evidenția dovezi ale unui potențial mutagen relevant din punct de vedere clinic.

Studiile de carcinogeneză au fost efectuate la femele și masculi de șobolani și șoareci. Într-un studiu la șoareci, cu durata de 78 de săptămâni, la doze de 1, 4 și 16 mg/kg și zi, s-a evidențiat o tendință semnificativă din punct de vedere statistic de apariție a limfoamelor limfocitice la femele, iar la masculi incidența carcinoamelor hepatocelulare a depășit semnificativ valoarea de control, la doza mediană administrată. În cadrul unui studiu la șobolani, cu durata de 24 de luni, la doze de 0,5 mg/kg, 2 mg/kg și 8 mg/kg și zi, adenoamele celulelor insulare pancreatice au depășit semnificativ valoarea de control în cazul administrării de doze scăzute. Incidența carcinoamelor hepatocelulare, precum și incidența adenoamelor celulelor insulare pancreatice nu au fost dependente de doză.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Etanol anhidru

Ulei de porumb interesterificat

Ulei de porumb rafinat

Capsula

Oxid roșu de fer (E172)

Dioxid de titan (E 171)

Glicerol 85%

Sirop special de sorbitol

Gelatină

Conținutul capsulei

Etanol anhidru

Ulei de porumb interesterificat

Ulei de porumb rafinat

Capsula

Oxid negru de fer (E172)

Dioxid de titan (E171)

Glicerol 85%

Sirop special de sorbitol

Gelatină

Conținutul capsulei

Etanol anhidru

Ulei de porumb interesterificat

Ulei de porumb rafinat

Capsula

Oxid roșu de fer (E172)

Dioxid de titan (E171)

Glicerol 85%

Sirop special de sorbitol

Gelatină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Capsulele trebuie păstrate în blisterul original până la utilizare, la temperatura camerei, fără a depăși 30°C. Când se deschide un blister, se observă un miros caracteristic. Acest lucru este normal și nu înseamnă că este ceva în neregulă cu capsula.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ambalaje cu blistere cu folie din aluminiu pe ambele părți, constând în folie de aluminiu pe fața și pe spatele ambalajului.

[Se va completa la nivel național.]

6.6 Instrucțiuni privind utilizarea/manipularea

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I - Se va completa la nivel național.]

{Numele și adresa}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Se va completa la nivel național.]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

[Se va completa la nivel național.]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

[Se va completa la nivel național.]

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul {numele SM/Agenției}

1 DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sandimmun și denumirile asociate (vezi Anexa I) 100 mg/ml soluție orală
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml de soluție orală conține ciclosporină 100 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Etanol: 100 mg/ml. Sandimmun soluție orală conține etanol 12,6% v/v (10,0% m/v ethanol).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală

Lichid de culoare galben până la galben-marونیu, limpede sau cu o cantitate mică de sediment foarte fin.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Indicații în transplant

Transplant de organe

Prevenirea respingerii grefei în transplanturi de organe.

Tratamentul respingerii grefei la pacienții tratați anterior cu alți agenți imunosupresori.

Transplant de măduvă osoasă

Prevenirea respingerii grefei după transplantul de măduvă osoasă și celule stem.

Prevenirea sau tratamentul reacției grefă-contra-gazdă (GVHD).

Indicații non-transplant

Uveită endogenă

Tratamentul uveitei intermediare sau posterioare care amenință vederea, de etiologie neinfecțioasă, la pacienții la care terapia convențională eșuează sau determină reacții adverse inacceptabile.

Tratamentul uveitei Behçet cu puseuri inflamatoare repetate, care afectează retina la pacienții fără manifestări neurologice.

Sindrom nefrotic

Sindrom nefrotic corticodependent și corticorezistent, datorat unor boli glomerulare, cum ar fi nefropatia cu leziuni minime, glomeruloscleroza focală și segmentară sau glomerulonefrita membranoasă.

Sandimmun poate fi folosit pentru a induce remisiunea și pentru a o menține. Poate fi de asemenea, folosit pentru menținerea remisiunii induse de glucocorticoizi, permițând întreruperea tratamentului cu glucocorticoizi.

Artrita reumatoidă

Tratamentul artritei reumatoide active severe.

Psoriazis

Tratamentul psoriazisului sever la pacienții la care terapia convențională este neadecvată sau ineficăce.

Dermatita atopică

Sandimmun este indicat la pacienții cu dermatită atopică severă în cazul în care tratamentul sistemic este necesar.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Intervalele de dozare menționate pentru administrare orală vor fi utilizate numai cu titlu de recomandare.

Dozele zilnice de Sandimmun trebuie întotdeauna administrate în două prize, distribuite în mod egal pe parcursul zilei. Se recomandă ca Sandimmun să fie administrat conform unui program constant în ce privește momentul zilei și sincronizarea cu mesele.

Sandimmun trebuie prescris numai de către un medic cu experiență în tratamentul imunosupresor și/sau transplant de organe sau în strânsă colaborare cu un astfel de medic.

Transplant

Transplant de organe

Tratamentul cu Sandimmun trebuie inițiat cu maximum 12 ore înaintea intervenției chirurgicale, la o doză de 10 până la 15 mg ciclosporină/kg, divizată în 2 prize. Această doză trebuie menținută zilnic, timp de 1-2 săptămâni postoperator, apoi va fi redusă treptat, în funcție de concentrația plasmatică, conform protocoalelor imunosupresoare locale, până la o doză de întreținere de aproximativ 2-6 mg/kg, administrată în 2 prize.

Când se administrează Sandimmun concomitent cu alte imunosupresoare (de exemplu, cu glucocorticoizi sau ca parte dintr-o schemă cu 3 sau 4 medicamente), se pot administra doze mai mici (de exemplu, 3-6 mg ciclosporină/kg administrate în 2 prize pentru tratamentul inițial).

Transplant de măduvă osoasă

Doza inițială trebuie administrată cu o zi înaintea efectuării transplantului. În majoritatea cazurilor, Sandimmun concentrat pentru soluție perfuzabilă este preferat în acest scop. Doza intravenoasă recomandată este de 3 până la 5 mg/kg și zi. Perfuzarea este continuată la acest nivel de dozare în perioada imediată de după transplant de până la 2 săptămâni, înainte de trecerea la tratamentul oral de întreținere cu Sandimmun în doze zilnice de aproximativ 12,5 mg/kg administrate în 2 prize.

Tratamentul de întreținere trebuie să continue cel puțin 3 luni (și, preferabil, timp de 6 luni) înainte ca doza să fie redusă treptat la zero până la 1 an de la transplant.

Dacă Sandimmun este folosit pentru a iniția terapia, doza zilnică recomandată orală este de 12,5-15 mg ciclosporină/kg și zi, divizată în 2 prize, începând cu ziua premergătoare transplantului.

În prezența tulburărilor gastro-intestinale care pot scădea absorbția, pot fi necesare doze mai mari de Sandimmun sau terapie intravenoasă cu Sandimmun.

La unii pacienți apare GVHD după întreruperea tratamentului cu ciclosporină, dar GVHD reacționează, de obicei, favorabil la reluarea tratamentului. În aceste cazuri, trebuie administrată doza orală inițială este de 10 până la 12,5 mg/kg, urmată de administrarea orală zilnică a dozei de întreținere

care a fost identificată anterior ca fiind satisfăcătoare. Dozele reduse de Sandimmun trebuie utilizate pentru a trata GVHD ușoară cronică.

Non-transplant

La utilizarea Sandimmun în orice indicație stabilită non-transplant, trebuie respectate următoarele reguli generale:

Înainte de începerea tratamentului, trebuie stabilit un nivel inițial corect al funcției renale prin intermediul a minimum două măsurători. Rata estimată de filtrare glomerulară (eGFR) calculată conform formulei MDRD poate fi utilizată pentru estimarea funcției renale la adulți. O formulă adecvată trebuie utilizată pentru evaluarea eGFR la pacienții copii și adolescenți. Deoarece Sandimmun poate afecta funcția renală, este necesară evaluarea frecventă a funcției renale. Dacă eGFR scade cu peste 25% sub valoarea inițială la mai mult de o măsurătoare, este necesară reducerea dozei de Sandimmun cu 25 până la 50%. În cazul în care scăderea eGFR de la valoarea inițială depășește 35%, trebuie avută în vedere o scădere ulterioară a dozei de Sandimmun. Aceste recomandări se aplică chiar și când valorile pacientului se situează încă în intervalul normal de laborator. Dacă reducerea dozei nu reușește să amelioreze valoarea eGFR în interval de o lună, tratamentul cu Sandimmun trebuie întrerupt (vezi pct. 4.4).

Este necesară monitorizarea regulată a tensiunii arteriale.

Înainte de începerea tratamentului, este necesară determinarea bilirubinemiei și a parametrilor care evaluează funcția hepatică și se recomandă monitorizarea atentă în timpul tratamentului. Se recomandă determinarea lipidemiei, kaliemiei, magneziemiei și valoarea acidului uric înainte de tratament și, periodic, în timpul tratamentului.

Poate fi relevantă monitorizarea ocazională a concentrațiilor sanguine ale ciclosporinei la indicațiile non-transplant, de exemplu, când Sandimmun este administrat concomitent cu substanțe care pot interfera cu farmacocinetica ciclosporinei sau în cazul unui răspuns clinic neobișnuit (de exemplu, lipsa eficacității sau intoleranța crescută la medicament, cum este disfuncția renală).

Calea uzuală de administrare este orală. În cazul în care se utilizează concentrat pentru soluție injectabilă, trebuie avută în vedere administrarea unei doze intravenoase adecvate care să corespundă dozei orale. Se recomandă consultarea unui medic cu experiență în administrarea ciclosporinei.

Cu excepția pacienților cu uveită endogenă care amenință vederea și a copiilor cu sindrom nefrotic, doza totală zilnică nu trebuie să depășească 5 mg/kg.

Pentru tratamentul de întreținere, cea mai mică doză eficientă și bine tolerată trebuie stabilită la nivel individual.

La pacienții la care, într-un interval de timp dat (pentru informații specifice, vezi mai jos), nu se obține un răspuns adecvat sau doza eficientă nu este compatibilă cu recomandările stabilite de siguranță, tratamentul cu Sandimmun trebuie întrerupt.

Uveită endogenă

Pentru inducerea remisiunii se recomandă inițial 5 mg/kg și zi oral, în 2 prize, până se obține remisiunea inflamației uveale active și ameliorarea acuității vizuale. Doza poate fi crescută până la 7 mg/kg în cazuri refractare, pentru o scurtă perioadă de timp.

Pentru a obține remisiunea inițială sau pentru a combate puseele oculare inflamatorii, se poate adăuga un tratament sistemic cu glucocorticoizi în doze zilnice de prednison 0,2-0,6 mg/kg sau un echivalent, dacă Sandimmun în monoterapie nu controlează suficient simptomele. După 3 luni, doza de corticosteroizi poate fi redusă până la cea mai mică doză eficientă.

Pentru tratamentul de întreținere, doza trebuie redusă lent până la nivelul minim eficient, care, în fazele de remisiune, nu trebuie să depășească 5 mg/kg pe zi.

Cauzele infecțioase ale uveitei trebuie excluse înainte de administrarea imunosupresoarelor.

Sindromul nefrotic

Pentru inducerea remisiunii, doza zilnică recomandată, care se va administra divizată în 2 prize orale.

Dacă funcția renală (cu excepția proteinuriei) este normală, doza zilnică recomandată este următoarea:

- adulți: 5 mg/kg
- copii: 6 mg/kg

La pacienții cu funcția renală afectată, doza inițială nu trebuie să depășească 2,5 mg/kg și zi.

Se recomandă asocierea Sandimmun cu doze orale mici de glucocorticoizi dacă efectul Sandimmun administrat în monoterapie nu este satisfăcător, în special la pacienții care nu răspund la tratamentul cu steroizi.

Timpul până la îmbunătățirea stării pacientului variază de la 3 la 6 luni în funcție de tipul de glomerulopatie. Dacă, după această perioadă, nu se observă nicio ameliorare, tratamentul cu Sandimmun trebuie întrerupt.

Dozele trebuie ajustate individual, în funcție de eficacitate (proteinurie) și siguranța, dar nu trebuie să depășească 5 mg/kg și zi la adulți și 6 mg/kg și zi la copii.

Pentru tratamentul de întreținere, doza trebuie redusă lent până la nivelul minim efice.

Artrita reumatoidă

În primele 6 săptămâni de tratament, doza recomandată este de 3 mg/kg zilnic, administrată oral, în 2 prize. Dacă efectul este insuficient, doza zilnică poate fi crescută gradat, atât cât este tolerat, dar nu va depăși 5 mg/kg. Pentru a atinge eficacitatea maximă este necesar tratament cu Sandimmun de până la 12 săptămâni.

Pentru tratamentul de întreținere, doza va fi adaptată individual în funcție de toleranță.

Sandimmun poate fi administrat în asociere cu glucocorticoizi și/sau antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) în doze mici (vezi pct. 4.4). Sandimmun Neoral poate fi, de asemenea, combinat cu doze săptămânale mici de metotrexat la pacienții care au răspuns insuficient la tratamentul cu metotrexat în monoterapie, folosind inițial Sandimmun 2,5 mg/kg și zi, divizate în 2 prize, cu posibilitatea de a crește doza atât cât o permite tolerabilitatea.

Psoriazis

Tratamentul cu Sandimmun trebuie inițiat de medici cu experiență în diagnosticarea și tratamentul psoriazisului. Datorită variațiilor interindividuale, tratamentul trebuie adaptat fiecărui pacient. Pentru inducerea remisiunii, doza inițială recomandată este de 2,5 mg/kg și zi, oral, în două prize. Dacă nu se obține ameliorare după 1 lună, doza zilnică poate fi crescută progresiv, dar nu trebuie să depășească 5 mg/kg. Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții la care nu se poate obține o ameliorare a leziunilor psoriazice în interval de 6 săptămâni cu 5 mg/kg și zi sau la cei la care doza efice nu este compatibilă cu măsurile de siguranță stabilite (vezi pct. 4.4).

Dozele inițiale de 5 mg/kg corp pe zi se justifică la pacienții a căror stare necesită o ameliorare rapidă. Odată atins un răspuns satisfăcător, tratamentul cu Sandimmun poate fi întrerupt și recăderile ulterioare pot fi controlate reintroducând Sandimmun la doza efice anterioară. La unii pacienți poate fi necesară continuarea tratamentului de întreținere.

Pentru tratamentul de întreținere, dozele trebuie adaptate individual până la nivelul minim efice și nu trebuie să depășească 5 mg/kg și zi.

Dermatita atopică

Tratamentul cu Sandimmun trebuie inițiat de medici cu experiență în diagnosticarea și tratamentul dermatitei atopice. Datorită variabilității acestei boli, tratamentul trebuie individualizat. Doza recomandată este de 2,5-5 mg/kg și zi, în 2 prize orale. Dacă doza inițială de 2,5 mg/kg și zi nu asigură un răspuns satisfăcător în primele 2 săptămâni de tratament, doza zilnică poate fi crescută rapid la maximum 5 mg/kg și zi. În cazuri foarte severe, un control adecvat și rapid al bolii se face mai sigur dacă se începe cu o doză inițială de 5 mg/kg și zi. Îndata ce un răspuns satisfăcător a fost atins, doza trebuie redusă progresiv și, dacă este posibil, tratamentul cu Sandimmun întrerupt. Recăderile ulterioare pot fi controlate cu un nou ciclu de tratament cu Sandimmun.

Deși un ciclu de 8 săptămâni de tratament poate fi suficient pentru a obține vindecarea, s-a demonstrat că tratamentul de până la 1 an este eficace și bine tolerat, urmându-se însă constant ghidurile de monitorizare.

Trecerea de la o formulă orală de ciclosporină la alta

Trecerea de la o formulă orală de ciclosporină la alta trebuie efectuată sub supravegherea medicului, inclusiv monitorizarea concentrațiilor sanguine ale ciclosporinei la pacienții cu transplant.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

Toate indicațiile

Ciclosporina este supusă unei minime eliminări renale, iar farmacocinetica sa nu este afectată de insuficiența renală (vezi pct. 5.2). Cu toate acestea, din cauza potențialului nefrotic (vezi pct. 4.8), se recomandă monitorizarea atentă a funcției renale (vezi pct. 4.4).

Indicații non-transplant

Cu excepția pacienților tratați pentru sindrom nefrotic, pacienților cu funcția renală afectată nu trebuie să li se administreze ciclosporină (vezi subpunctul privind precauțiile suplimentare în indicațiile non-transplant de la pct. 4.4). La pacienții cu sindrom nefrotic și funcția renală afectată, doza inițială nu trebuie să depășească 2,5 mg/kg și zi.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Ciclosporina este metabolizată extensiv de ficat. Se poate observa o creștere de 2 până la 3 ori a expunerii la ciclosporină la pacienții cu boală hepatică. Reducerea dozei poate fi necesară la pacienții cu insuficiență hepatică severă pentru a menține nivelurile sanguine în intervalul-țintă recomandat (vezi pct. 4.4 și 5.2) și se recomandă monitorizarea concentrațiilor sanguine ale ciclosporinei până când sunt atinse valori stabile.

Copii și adolescenți

Studiile clinice au inclus copii începând cu vârsta de 1 an. În câteva studii, copiii au necesitat și au tolerat doze mai mari pe kg corp decât cele administrate adulților.

Nu se recomandă utilizarea Sandimmun la copii în indicații non-transplant, altele decât sindrom nefrotic (vezi pct. 4.4).

Administrarea la vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste această vârstă)

Experiența cu Sandimmun la vârstnici este limitată.

În cadrul studiilor clinice cu ciclosporină privind artrita reumatoidă, pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste această vârstă au prezentat o mai mare probabilitate de a dezvolta hipertensiune sistolică la terapie și de a înregistra creșteri ale creatininei serice de $\geq 50\%$ peste valoarea inițială după 3 până la 4 luni de terapie.

Selecția dozei pentru un pacient vârstnic trebuie făcută cu precauție, de obicei, începând de la nivelul inferior al intervalului de dozare, reflectând frecvența mai mare a funcțiilor scăzute hepatică, renală sau cardiacă, a afecțiunilor concomitente sau a terapiei cu alte medicamente și susceptibilitatea crescută la infecții.

Mod de administrare

Administrare orală

Înainte de a fi luat Sandimmun soluție orală trebuie diluat într-un pahar (nu din plastic) cu ciocolată rece, lapte, suc de fructe sau cola, trebuie bine amestecat și băut imediat. Din cauza posibilelor interferențe cu sistemul enzimic citocromului P450, la diluare trebuie evitat sucul de grapefruit (vezi pct. 4.5). Seringa nu trebuie să intre în contact cu diluantul. Paharul trebuie clătit cu puțin diluant pentru a se asigura administrarea întregii doze. Seringa nu trebuie clătită, ci ștersă în exterior cu o cârpă uscată pentru a se îndepărta picăturile rămase din soluție (vezi pct. 6.6).

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea în asociere cu produse care conțin *Hypericum perforatum* (sunătoare) (vezi pct. 4.5).

Administrarea în asociere cu medicamente care sunt substraturi ale glicoproteinei P cu rol de transportor multi-medicament sau ale proteinelor transportoare de anioni organici (PTAO) ale căror concentrații plasmatice crescute sunt asociate cu evenimente grave și/sau cu potențial letal, de exemplu bosentan, dabigatran etexilat și aliskiren (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Supraveghere medicală

Sandimmun trebuie prescris doar de medici cu experiență în terapia imunosupresoare și care pot asigura o supraveghere ulterioară corespunzătoare, inclusiv examen fizic complet și regulat, măsurarea tensiunii arteriale și controlul parametrilor de laborator de siguranță. Pacienții transplantați care primesc medicamentul trebuie supravegheați în saloane dispunând de toate dotările de laborator și aparatura de terapie intensivă necesare. Medicul răspunzător de terapia de întreținere trebuie să primească informații complete pentru supravegherea ulterioară a pacientului.

Limfoame și alte tulburări maligne

Ca și alte imunosupresoare, ciclosporina crește riscul dezvoltării de limfoame și alte tulburări maligne, mai ales la nivelul pielii. Creșterea acestui risc se pare că este legată mai mult de nivelul și durata tratamentului imunosupresor decât de folosirea unor agenți specifici.

O schemă de tratament conținând multiple imunosupresoare (inclusiv ciclosporină) trebuie folosit cu atenție deoarece acesta poate duce la dezvoltarea de tulburări limfoproliferative și la tumori ale organelor, unele înregistrate chiar cu decese.

Având în vedere riscul posibil de neoplazii de piele, pacienții cărora li se administrează Sandimmun, mai ales cei care sunt tratați pentru psoriazis sau dermatită atopică, trebuie avertizați să evite expunerea excesivă la soare și administrarea concomitentă de raze ultraviolete sau fotochemoterapie PUVA.

Infecții

Ca și alte imunosupresoare, ciclosporina expune pacienții la apariția de infecții variate bacteriene, fungice, parazitare și virale, deseori cu agenți oportuniști. Activarea unei infecții latente cu Polyomavirus care poate conduce la nefropatie asociată cu Polyomavirus (PVAN), mai ales nefropatie asociată cu virusul BK (BKVN) sau cu leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) asociată virusului JC (PML) a fost observată la pacienții cărora li se administrează ciclosporină. Aceste condiții sunt deseori asociate cu un nivel imunosupresiv total ridicat și trebuie avute în vedere la diagnosticarea diferențiată a pacienților cu imunosupresie, cu funcție renală afectată sau simptome neurologice. S-au raportat consecințe grave și/sau fatale. Trebuie aplicate măsuri terapeutice eficiente, mai ales la pacienții tratați cu imunosupresoare multiple pe termen lung.

Toxicitate renală

Ca o complicație frecventă și potențial gravă, poate apărea o creștere a creatininei și ureei în plasmă în timpul tratamentului cu Sandimmun. Aceste modificări funcționale sunt dependente de doză și, inițial, sunt reversibile, răspunzând, de obicei, la reducerea dozei. În timpul tratamentului de lungă durată, unii pacienți pot prezenta modificări histopatologice renale (de exemplu, fibroza interstițială) care la pacienții cu transplant renal trebuie diferențiate de leziunile datorate rejetului cronic. Prin urmare, este necesară monitorizarea frecventă a funcției renale conform recomandărilor locale pentru indicația în cauză (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Hepatotoxicitate

Sandimmun poate determina și creșteri dependente de doză și reversibile ale bilirubinemiei și, ocazional, ale valorilor serice ale enzimelor hepatice (vezi pct 4.8). Au existat raportări solicitate și spontane de după punerea pe piață privind hepatotoxicitatea și afectarea hepatică, inclusiv colestază, icter, hepatită și insuficiență hepatică, la pacienții tratați cu ciclosporină. Majoritatea raportărilor au inclus pacienți cu co-morbidități semnificative, boli existente și alți factori, inclusiv complicații infecțioase și administrare concomitentă de medicamente cu potențial hepatotoxic. În unele cazuri, mai ales la pacienții cu transplant, au fost raportate decese (vezi pct. 4.8). Este necesară monitorizarea atentă a parametrilor care evaluează funcția hepatică, valorile anormale necesitând reducerea dozei (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienți vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste această vârstă)

La pacienții vârstnici, funcția renală trebuie monitorizată cu o atenție deosebită.

Monitorizarea concentrațiilor plasmatice de ciclosporină (vezi pct. 4.2)

La utilizarea Sandimmun la pacienții cu transplant, monitorizarea de rutină a valorilor concentrațiilor plasmatice ale ciclosporinei este o măsură importantă de siguranță. Pentru monitorizarea concentrațiilor de ciclosporină în sângele integral, este de preferat utilizarea unui anticorp monoclonal specific (dozarea medicamentului original), deși se poate folosi și o metodă cromatografică de înaltă performanță cu lichide (HPLC), care dozează și medicamentul original. Dacă se folosește plasmă sau ser, trebuie respectat un protocol de separare standard (timp și temperatură). Pentru monitorizarea inițială a pacienților cu transplant de ficat se va folosi anticorpul monoclonal specific sau se vor face dozări paralele, folosind atât anticorpul monoclonal specific, cât și pe cel nespecific, pentru a stabili o doză care să asigure o imunosupresie adecvată.

La pacienții tratați pentru indicații non-transplant, poate fi relevantă monitorizarea ocazională a concentrațiilor sanguine ale ciclosporinei, de exemplu, când Sandimmun este administrat concomitent cu substanțe care pot interfera cu farmacocinetica ciclosporinei sau în cazul unui răspuns clinic neobișnuit (de exemplu, lipsa eficacității sau intoleranța crescută la medicament, cum este disfuncția renală).

Nu trebuie uitat că faptul că valoarea concentrației ciclosporinei în sânge, plasmă sau ser este doar unul dintre numeroșii factori care contribuie la starea clinică a pacientului. Rezultatele vor servi, așadar, doar ca ghid pentru doze, fiind coroborate cu parametrii clinici și de laborator.

Hipertensiune arterială

Monitorizarea regulată a tensiunii arteriale este necesară în timpul tratamentului cu Sandimmun. Dacă apare hipertensiunea arterială, se va administra un tratament antihipertensiv corespunzător, care nu interferează cu farmacocinetica ciclosporinei, de exemplu isradipină (vezi pct. 4.5).

Lipidemie crescută

Deoarece s-a observat, în ocazii rare, că Sandimmun produce o creștere ușoară și reversibilă a concentrațiilor lipidelor din sânge, se recomandă determinarea lipidemiei înainte de tratamentul și după prima lună de tratament. Dacă valoarea lipidemiei a crescut, se va reduce cantitatea de grăsimi din alimentație și chiar doza de medicament, dacă este necesar.

Hiperkaliemie

Ciclosporina crește riscul de hiperkaliemie, în special la pacienții cu disfuncție renală. De asemenea, este necesară precauție când ciclosporina este administrată concomitent cu medicamente care economisesc potasiul (de exemplu, diuretice care economisesc potasiul, cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), cu antagoniști ai receptorilor angiotensinei II), medicamente ce conțin potasiu, precum și la pacienții care au o dietă bogată în potasiu. În aceste situații este recomandat controlul kaliemiei.

Hipomagneziemie

Ciclosporina crește eliminarea magneziului din organism. Aceasta poate duce la hipomagneziemie, mai ales în perioada peri-transplant. De aceea, se recomandă controlul magneziemiei în perioada peri-transplant, mai ales dacă apar simptome/semne neurologice. Dacă se consideră necesar se poate administra magneziu suplimentar.

Hiperuricemie

Este necesară precauție la pacienții cu hiperuricemie.

Vaccinuri cu virusuri vii atenuate

În timpul tratamentului cu ciclosporină, vaccinarea poate fi mai puțin efecace. Trebuie evitată administrarea de vaccinuri cu virusuri vii (vezi pct. 4.5).

Interacțiuni

Trebuie avută grijă la administrarea concomitentă a ciclosporinei cu medicamente care cresc sau scad substanțial concentrațiile plasmatice ale ciclosporinei prin inhibarea sau inducerea CYP3A4 și/sau P-glicoproteinei (vezi pct. 4.5).

Toxicitatea renală trebuie monitorizată când se începe administrarea concomitentă de ciclosporină cu substanțe active care cresc concentrațiile ciclosporinei sau cu substanțe care prezintă sinergie nefrotoxică (vezi pct. 4.5).

Trebuie evitată utilizarea concomitentă de ciclosporină și tacrolimus (vezi pct. 4.5).

Ciclosporina este un inhibitor al CYP3A4, al glicoproteinei P cu rol de transportor multi-medicament și al proteinelor transportoare de anioni organici (PTAO) și administrarea concomitentă a medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A4, P-gP and PTAO împreună cu ciclosporină poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent care sunt substraturi ale acestei enzime și/sau acestui transportor. Trebuie avută grijă la administrarea concomitentă a ciclosporinei cu astfel de medicamente sau administrarea concomitentă trebuie evitată (vezi pct. 4.5). Ciclosporina crește expunerea la inhibitorii HMG-CoA reductazei (statine). Când sunt administrate concomitent cu ciclosporina, dozele de statine trebuie reduse și trebuie evitată utilizarea concomitentă a anumitor statine în conformitate cu recomandările din prospectul acestora. Tratamentul cu statine trebuie întrerupt temporar sau definitiv la pacienții cu semne și simptome de miopatie sau la cei cu factori de risc predispozanți pentru afectare renală severă, inclusiv insuficiență renală, secundară rabdomiolizei (vezi pct. 4.5).

După administrarea concomitentă de ciclosporină și lercanidipină, ASC a lercanidipinei a crescut de trei ori, iar ASC a ciclosporinei a crescut cu 21%. Prin urmare, trebuie evitată administrarea

concomitentă a ciclosporinei și lercanidipinei. Administrarea ciclosporinei la 3 ore după administrarea lercanidipinei nu a dus la nicio modificare a ASC a lercanidipinei, dar ASC a ciclosporinei a crescut cu 27%. Prin urmare, această administrare concomitentă trebuie utilizată cu precauție, la un interval de minimum 3 ore.

Excipienți speciali: Ulei de ricin hidrogenat polioxietilat 40

Sandimmun conține ulei de ricin hidrogenat polioxietilat 40, care poate cauza tulburări stomacale și diaree.

Excipienți speciali: Alcool

Sandimmun conține aproximativ 12% vol. alcool. O doză de 500 mg de Sandimmun conține 500 mg alcool, echivalentul a aproape 15 ml bere sau 5 ml vin. Acesta poate fi nociv la pacienții alcoolici și trebuie avut în vedere la femeile gravide sau care alăptează, la pacienții cu boală hepatică sau epilepsie sau dacă pacientul este copil.

Precauții suplimentare la indicațiile non-transplant

Pacienții cu insuficiență renală (excepție fac pacienții cu sindromul nefrotic cu un grad permisiv al insuficienței renale), hipertensiune arterială necontrolată, infecții necontrolate sau orice tip de neoplasm nu vor fi tratați cu ciclosporină.

Înainte de începerea tratamentului, trebuie efectuată o evaluare corectă, inițială, a funcției renale, prin minimum două măsurători ale eGFR. Funcția renală trebuie evaluată frecvent pe întreaga durată a tratamentului pentru a permite ajustarea dozei (vezi pct. 4.2).

Precauții suplimentare în uveita endogenă

Sandimmun trebuie administrat cu precauție la pacienții cu sindromul neurologic Behçet. Statutul neurologic al acestor pacienți trebuie monitorizat cu atenție.

Există o experiență limitată cu utilizarea de Sandimmun la copii cu uveită endogenă.

Precauții suplimentare în sindromul nefrotic

Pacienții cu nivel inițial anormal al funcției renale trebuie tratați cu 2,5 mg/kg și zi și trebuie supravegheați cu atenție.

La unii pacienți s-ar putea să fie dificilă evidențierea disfuncției renale provocate de Sandimmun, din cauza modificărilor funcției renale legate de sindromul nefrotic însuși. Acest lucru explică faptul că, în ocazii rare, s-au observat leziuni renale morfopatologice asociate cu Sandimmun fără creșterea creatininei în plasma. Așadar, se recomandă biopsie renală la pacienții cu nefropatie, cu leziuni minime, dependenți de steroizi, la care Sandimmun se administrează mai mult de 1 an.

La pacienții cu sindrom nefrotic tratați cu imunosupresoare (inclusiv ciclosporină) s-a observat ocazional apariția de neoplazii (inclusiv limfomul Hodgkin).

Precauții suplimentare în artrita reumatoidă

După 6 luni de tratament, funcția renală trebuie evaluată la fiecare 4-8 săptămâni, în funcție de stabilitatea bolii, medicația asociată și bolile existente. Controale mai frecvente sunt necesare atunci când doza de Sandimmun crește, când se începe un tratament concomitent cu un antiinflamator nesteroidian sau se crește doza acestuia. Întreruperea tratamentului poate fi, de asemenea, necesară și dacă hipertensiunea arterială apărută în timpul tratamentului cu Sandimmun nu poate fi controlată cu terapie antihipertensivă corespunzătoare.

Ca și în cazul altor imunosupresoare administrate pe termen lung, trebuie avut în vedere riscul crescut de tulburări limfoproliferative. Este necesară o atenție deosebită dacă Sandimmun este folosit în combinație cu metotrexat din cauza sinergiei nefrotoxice.

Precauții suplimentare în psoriazis

Întreruperea administrării de Sandimmun este, de asemenea, recomandată dacă hipertensiunea arterială apărută în timpul tratamentului nu poate fi controlată cu terapie adecvată.

Pacienții vârstnici trebuie tratați numai în prezența unui psoriazis invalidant, iar funcția renală trebuie monitorizată cu atenție.

Există o experiență limitată cu utilizarea de Sandimmun la copii cu psoriazis.

La pacienții cu psoriazis tratați cu ciclosporină, ca și la cei tratați cu mijloace imunosupresoare convenționale, s-a observat apariția de neoplazii (în special ale pielii). Leziunile pielii atipice pentru psoriazis, dar suspecte de a fi maligne sau premaligne, trebuie biopsiate înaintea începerii tratamentului cu Sandimmun. Pacienții cu leziuni maligne sau premaligne ale pielii trebuie tratați cu Sandimmun doar după tratarea adecvată a acestor leziuni și dacă nu există o altă opțiune de tratament cu șanse de succes.

La câțiva pacienți cu psoriazis tratați cu Sandimmun s-au observat afecțiuni limfoproliferative. Ele au răspuns la întreruperea imediată a medicamentului.

Pacienții care primesc Sandimmun trebuie să facă concomitent radiații cu raze ultraviolete B sau fotochemoterapie PUVA.

Precauții suplimentare în dermatita atopică

Întreruperea administrării Sandimmuneste, de asemenea, recomandată dacă hipertensiunea arterială apărută în timpul tratamentului nu poate fi controlată cu terapie adecvată.

Experiența cu Sandimmunla copii cu dermatită atopică este limitată.

Pacienții vârstnici trebuie tratați numai dacă prezintă dermatită atopică invalidantă, iar funcția renală trebuie monitorizată cu atenție.

Limfadenopatia benignă este des asociată cu senzație de episoade acute de dermatită atopică care invariabil dispar de la sine sau odată cu ameliorarea generală pe parcursul bolii.

Limfadenopatia observată în tratamentul cu ciclosporină trebuie supravegheată regulat.

Dacă limfadenopatia persistă în ciuda ameliorării bolii, trebuie efectuată biopsie ca măsură de precauție pentru a exclude absența limfomului.

Infecțiile active cu herpes simplex trebuie vindecate înainte de inițierea unui tratament cu Sandimmun, dar nu constituie însă un motiv pentru întreruperea lui decât în cazurile severe.

Infecțiile pielii cu *Staphylococcus aureus* nu constituie o contraindicație majoră pentru terapia cu Sandimmun, dar trebuie controlate cu agenți antibacterieni adecvați. Eritromicina administrată oral, care poate crește absorbția ciclosporinei în sânge (vezi pct. 4.5), trebuie evitată. Dacă nu există alternativă, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale ciclosporinei, funcția renală și reacțiile adverse ale ciclosporinei.

Pacienții care primesc Sandimmun nu trebuie să se expună concomitent la radiații cu UVB sau să facă fotochemioterapie PUVA.

Utilizarea la copii și adolescenți fără transplant

Cu excepția tratamentului pentru sindromul nefrotic, nu există experiență adecvată, disponibilă, cu Sandimmun. Utilizarea acestuia nu poate fi recomandată la copii și adolescenți cu vârsta de sub 16 ani, fără transplant, pentru alte indicații decât sindromul nefrotic.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni medicamentoase

Dintre multele medicamente raportate că interferează cu ciclosporina, cele la care interacțiunile sunt semnificative și considerate a avea implicații clinice sunt enumerate mai jos.

Se cunosc mai mulți agenți care cresc sau scad concentrația ciclosporinei în plasma sau sângele integral prin inhibiția sau inducția competitivă a enzimelor hepatice implicate în metabolismul ciclosporinei, în special CYP3A4.

Ciclosporina este, de asemenea, un inhibitor al CYP3A4, al glicoproteinei P cu rol de transportor multi-medicament și al polipeptidei anionice organice transportoare (PTAO) și poate determina creșterea nivelurilor plasmatice ale comedicației care sunt substraturi și/sau transportori ale acestei enzime.

Medicamentele cunoscute a scădea sau crește biodisponibilitatea ciclosporinei: La pacienții cu transplant, sunt necesare măsurarea frecventă a concentrațiilor ciclosporinei și, dacă este cazul, ajustarea dozei de ciclosporină, mai ales în timpul introducerii sau întreruperii administrării concomitente a medicamentelor. La pacienții non-transplant, relația dintre concentrația sanguină și efectele clinice este mai puțin stabilă. Dacă medicamentele cunoscute a crește concentrațiile de ciclosporină sunt administrate concomitent, pot fi mai adecvate evaluarea frecventă și monitorizarea atentă a reacțiilor adverse aferente administrării ciclosporinei decât măsurarea concentrațiilor sanguine.

Medicamente care scad concentrația plasmatică a ciclosporinei

Se anticipează că toți inductorii CYP3A4 și/sau ai P-glicoproteinei vor scădea concentrațiile ciclosporinei. Exemple de medicamente care scad concentrația plasmatică a ciclosporinei sunt: *Barbiturice, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina; nafcilina, sulfamidina i.v., probucol, orlistat, hypericum perforatum (sunătoarea), ticlopidina, sulfpirazona, terbinafină, bosentan.*

Produsele care conțin *Hypericum perforatum* (sunătoare) nu trebuie administrate concomitent cu Sandimmun din cauza riscului scăderii concentrațiilor plasmatice ale ciclosporinei și, prin urmare, a efectului redus (vezi pct. 4.3).

Rifampicina induce metabolismul intestinal și hepatic al ciclosporinei. Este posibil să fie necesară creșterea dozelor de ciclosporină de 3 până la 5 ori în timpul administrării concomitente.

Octreotida scade absorbția ciclosporinei și poate fi necesară o creștere cu 50% a dozei de ciclosporină sau trecerea la administrarea intravenoasă.

Medicamente care cresc concentrația plasmatică a ciclosporinei

Toți inhibitorii CYP3A4 și/sau ai P-glicoproteinei pot conduce la concentrații mărite ale ciclosporinei. Exemple sunt:

Nicardipina, metoclopramida, contraceptivele orale, metilprednisolon (în doza mare), alopurinol, acidul colic și derivații săi, inhibitori de protează, imatinib, colchicina, nefazodona.

Antibiotice macrolide: Eritromicina poate crește expunerea la ciclosporină de 4 până la 7 ori, uneori conducând la nefrotoxicitate. S-a raportat că *claritromicina* dublează expunerea la ciclosporină.

Azitromicina crește concentrațiile ciclosporinei cu aproape 20%.

Antibiotice azolice: Ketoconazolul, fluconazolul, itraconazolul și voriconazolul ar putea să dubleze sau mai mult expunerea la ciclosporină.

Verapamilul crește concentrațiile sanguine ale ciclosporinei de 2 până la 3 ori.

Administrarea concomitentă cu *telaprevir* a dus la o creștere de 4,64 ori a expunerii normalizate a dozei de ciclosporină (ASC).

Amiodarona crește substanțial concentrația plasmatică a ciclosporinei și, în același timp, crește valoarea creatininei plasmatice. Această interacțiune poate avea loc la mult timp după întreruperea administrării amiodaronei din cauza timpului lung de înjumătățire plasmatică a acesteia (aproximativ 50 zile).

S-a raportat că *danazolul* crește concentrațiile plasmatice ale ciclosporinei cu aproximativ 50%.

Diltiazemul (la doze de 90 mg/zi) poate mări concentrațiile plasmatice ale ciclosporinei cu până la 50%.

Imatinibul ar putea crește expunerea la ciclosporină și C_{max} cu aproximativ 20%.

Interacțiuni cu alimentele

Ingerarea concomitentă de grapefruit și suc de grapefruit s-a dovedit a crește biodisponibilitatea ciclosporinei.

Combinații cu risc crescut de apariție a nefrotoxicității

Sunt necesare precauții la folosirea ciclosporinei concomitent cu alte substanțe active caracterizate de sinergie nefrotoxică, cum sunt: *aminoglicozide (inclusiv gentamicina, tobramicina)*, *amfotericina B*, *ciprofloxacina*, *vancomicina*, *trimetoprim (asociat cu sulfametoxazol)*, *derivați de acid fibric (de exemplu, bezafibrat, fenofibrat)*; *AINS (inclusiv diclofenac, naproxen, sulindac)*; *melfalan*, *antagoniști ai receptorilor histaminici H_2 (de exemplu, cimetidina, ranitidina)*; *metotrexat (vezi pct. 4.4)*.

În timpul administrării unui medicament care poate crește sinergia nefrotoxică, trebuie efectuată o monitorizare îndeaproape a funcției renale. Dacă are loc o afectare semnificativă a funcției renale, doza medicamentului administrat concomitant trebuie redusă sau trebuie avut în vedere tratament alternativ.

Trebuie evitată administrarea concomitentă de ciclosporină și tacrolimus din cauza riscului apariției nefrotoxicității și interacțiunii farmacocinetice prin CYP3A4 și/sau P-gp (vezi pct. 4.4).

Efectele administrării ciclosporinei asupra altor medicamente

Ciclosporina este un inhibitor al CYP3A4, al glicoproteinei P cu rol de transportor multi-medicament (P-gp), și al proteinelor transportoare de anioni organici (PTAO). Administrarea concomitentă a medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A4, P-gp and PTAO împreună cu ciclosporină poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent care sunt substraturi substraturi ale acestei enzime și/sau acestui transportor.

Unele exemple sunt enumerate mai jos:

Ciclosporina poate reduce clearance-ul *digoxinei*, *colchicinei*, *inhibitorilor reductazei HMG-CoA (statine)* și etoposidei. Dacă oricare dintre aceste medicamente sunt utilizate concomitent cu ciclosporina, este necesară o monitorizare clinică atentă pentru a permite depistarea din timp a manifestărilor toxice ale medicamentelor, urmată de o reducere a dozajului sau de întreruperea tratamentului. Când sunt administrate în asociere cu ciclosporina, dozajul statinelor trebuie redus sau și concomitentă a anumitor statine trebuie evitată în conformitate cu recomandările din prospectul acestora. Modificările expunerii statinelor frecvent utilizate cu ciclosporină sunt sintetizate în Tabelul 1. Tratamentul cu statine trebuie întrerupt temporar sau definitiv la pacienții cu semne și simptome de miopatie sau la cei cu factori de risc care îi predispun la afectare renală severă, inclusiv insuficiență renală, secundară rabdomiolizei.

Tabelul 1 Rezumat privind modificările expunerii la statinele utilizate în mod uzual cu ciclosporină

Statină	Doze disponibile	Modificarea expunerii la administrarea de ciclosporină
Atorvastatină	10-80 mg	8-10
Simvastatină	10-80 mg	6-8
Fluvastatină	20-80 mg	2-4
Lovastatină	20-40 mg	5-8
Pravastatină	20-80 mg	5-10
Rosuvastatină	5-40 mg	5-10
Pitavastatină	1-4 mg	4-6

Se recomandă atenție la administrarea concomitentă a ciclosporinei împreună cu lercanidipină (vezi pct. 4.4).

În urma administrării concomitente a ciclosporinei și *aliskirenului*, un substrat P-gp, C_{max} a aliskirenului a crescut de aproximativ 2,5 ori, iar ASC de aproximativ 5 ori. Cu toate acestea, profilul farmacocinetic al ciclosporinei a fost modificat semnificativ. Nu este recomandată administrarea concomitentă a ciclosporinei și aliskirenului (vezi pct. 4.3).

Nu este recomandată administrarea concomitentă a dabigatran etexilatului din cauza activității inhibitorii a ciclosporinei asupra P-gp (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă a *nifedipinei* cu ciclosporină poate conduce la o rată crescută a hiperplaziei gingivale comparativ cu cea observată la administrarea ciclosporinei în monoterapie.

S-a descoperit că administrarea concomitentă a *diclofenacului* și ciclosporinei a dus la o creștere semnificativă a biodisponibilității diclofenacului, având ca posibilă consecință afectarea reversibilă a funcției renale. Creșterea biodisponibilității diclofenacului este, cel mai probabil, cauzată de o reducere a efectului său intens de prim pasaj. Dacă *AINS* cu un efect redus de prim pasaj (de exemplu, acidul acetilsalicilic) sunt administrate împreună cu ciclosporină, nu se anticipează o creștere a biodisponibilității lor.

Au fost observate creșteri ale creatininei plasmatice în cadrul studiilor care au utilizat *everolimus* sau *sirolimus* în combinație cu o doză întreagă de ciclosporină pentru microemulsie. Acest efect este deseori reversibil la reducerea dozei de ciclosporină. Everolimus și sirolimus au avut numai o influență minoră asupra farmacocineticii ciclosporinei. Administrarea concomitentă a ciclosporinei crește semnificativ concentrațiile sanguine ale everolimusului și sirolimusului.

Se va proceda cu precauție la administrarea concomitentă a *medicamentelor care economisesc potasiul* (de exemplu, *diuretice care economisesc potasiul*, *inhibitori ECA*, *antagoniști ai receptorilor angiotensinei II*) sau a *medicamentelor care conțin potasiu* deoarece acestea pot duce la creșteri semnificative a kaliemiei (vezi pct. 4.4).

Ciclosporina poate crește concentrațiile plasmatice ale *repaglinidei* și, prin urmare, poate crește riscul apariției hipoglicemiei.

Administrarea concomitentă a *bosentanului* și ciclosporinei la voluntari sănătoși crește expunerea la bosentan de câteva ori. A existat o scădere cu 35% a expunerii la ciclosporină. Nu este recomandată administrarea concomitentă a ciclosporinei cu bosentan (vezi mai sus subpunctul „Medicamente care scad concentrația plasmatică a ciclosporinei” și pct. 4.3).

Administrarea unei doze multiple de *ambrisentan* și ciclosporină la voluntari sănătoși a condus la o creștere de aproximativ 2 ori a expunerii la ambrisentan, în timp ce expunerea la ciclosporină a fost crescută marginal (aproximativ 10%).

A fost observată o expunere crescută semnificativ la *antibiotice antraciclina* (de exemplu, *doxorubicină*, *mitoxantronă*, *daunorubicină*) la pacienții oncologici cărora li s-au administrat intravenos și concomitent antibiotice antraciclina și doze foarte mari de ciclosporină.

În timpul tratamentului cu ciclosporină, vaccinarea poate fi mai puțin eficientă, iar utilizarea vaccinurilor atenuate vii trebuie evitată.

Copii și adolescenți

Studii privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la șobolani și iepuri.

Experiența cu administrarea de Sandimmun la femeile însărcinate este limitată. Femeile gravide cărora li se administrează terapii cu imunosupresoare după transplant, inclusiv ciclosporina și regimuri care conțin ciclosporină, prezintă riscul de parturiție prematură (<37 săptămâni).

Este disponibil un număr limitat de observații la copii expuși la ciclosporină *in utero*, până la vârsta de aproximativ 7 ani. Funcția renală și tensiunea arterială la acești copii au fost normale. Totuși, nu există studii adecvate și controlate la gravide, de aceea, Sandimmun va fi folosit în timpul sarcinii numai dacă beneficiul terapeutic justifică potențialul risc pentru făt. Conținutul de alcool al formulelor de Sandimmun trebuie luat în considerare și la femeile gravide (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Ciclosporina se excretă în laptele matern. Conținutul de alcool al formulelor de Sandimmun trebuie luat în considerare și la femeile care alăptează (vezi pct. 4.4). Femeile care fac tratament cu Sandimmun nu trebuie să alăpteze din cauza potențialului Sandimmun de a cauza reacții adverse grave la nou-născuții/sugarii alăptați. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a se abține de la tratament, având în vedere beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Există date limitate privind efectul Sandimmun asupra fertilității la om (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu există date despre reacțiile adverse ale Sandimmun asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Principalele reacții adverse observate în studiile clinice și asociate cu administrarea ciclosporinei includ disfuncție renală, tremor, hirsutism, hipertensiune arterială, diaree, anorexie, greață și vărsături.

Multe din reacțiile adverse asociate cu tratamentul cu ciclosporină sunt dependente de doză și răspund la reducerea dozei. Deși indicațiile sunt diverse, spectrul reacțiilor adverse este, în esență, același; există, totuși, diferențe în incidența și severitatea lor. Ca o consecință a dozelor mari inițiale și a terapiei de întreținere mai îndelungată, necesară după transplant, reacțiile adverse sunt mai frecvente și, de regulă, mai severe la pacienții cu transplant decât la pacienții tratați pentru alte indicații.

Au fost observate reacții anafilactoide în urma administrării i.v. (vezi pct. 4.4).

Infecții și infestări

Pacienții cărora li se administrează terapii imunosupresoare, inclusiv ciclosporină și regimuri care conțin ciclosporină, prezintă un risc ridicat de infecții (virală, bacteriană, fungică, parazitară) (vezi pct. 4.4). Pot apărea infecții atât generalizate, cât și locale. Infecțiile existente pot fi, de asemenea, agravate, iar reactivarea infecțiilor cu Polyomavirus poate conduce la nefropatie asociată cu Polyomavirus (PVAN) sau la apariția leucoencefalopatiei multifocale progresive (LMP) asociată cu virusul JC. Au fost raportate reacții grave și/sau decese.

Neoplazii benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)

Pacienții cărora li se administrează terapii imunosupresoare, inclusiv ciclosporină și regimuri care conțin ciclosporină, prezintă un risc ridicat de apariție a limfoamelor, tulburărilor limfoproliferative și altor tumori, mai ales ale pielii. Frecvența tumorilor crește odată cu intensitatea și durata terapiei (vezi pct. 4.4). Unele tumori pot fi fatale.

Rezumat tabelar al reacțiilor adverse provenite din studii clinice

Reacțiile adverse provenite din studiile clinice (Tabelul 1) sunt enumerate pe baza convenției MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de categoria de frecvență, începând cu cele mai frecvente. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Suplimentar, categoria corespunzătoare de frecvență pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție (CIOMS III): foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacții adverse provenite din studii clinice

Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente	Leucopenie
Mai puțin frecvente	Trombocitopenie, anemie
Rare	Sindrom hemolitic uremic, anemie microangiopatică hemolitică
Cu frecvență necunoscută*	Microangiopatie trombotică, purpură trombocitopenică trombotică

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvente	Hiperlipidemie.
Frecvente	Hiperglicemie, anorexie, hiperuricemia, hiperkalemia, hipomagneziemie.

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente	Tremor, cefalee.
Frecvente	Convulsii, parestezie.
Mai puțin frecvente	Encefalopatie, inclusiv sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (PRES), semne și simptome cum sunt convulsii, confuzie, dezorientare, capacitate redusă de răspuns la stimuli, agitație, insomnie, tulburări de vedere, orbire corticală, comă, pareză, ataxie cerebelară.
Rare	Polineuropatie motorie.
Foarte rare	Edem al discului optic, inclusiv papiloedem, cu deteriorare vizuală posibilă, secundară hipertensiunii intracraniene benigne.
Cu frecvență necunoscută*	Migrenă.

Tulburări vasculare

Foarte frecvente	Hipertensiune.
Frecvente	Eritem.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente	Greață, vărsături, disconfort/durere abdominală, diaree, hiperplazie gingivală, ulcer peptic.
Rare	Pancreatită.

Tulburări hepatobiliare

Frecvente	Funcție hepatică anormală (vezi pct. 4.4).
-----------	--

Cu frecvență necunoscută*	Hepatotoxicitate și afectare hepatică, inclusiv colestază, icter, hepatită și insuficiență hepatică, uneori, cu rezultat fatal (vezi pct. 4.4).
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	Hirsutism.
Frecvente	Acnee, hipertricoză.
Mai puțin frecvente	Erupții alergice.
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	Mialgie, crampe musculare.
Rare	Senzație de slăbire a mușchilor, miopatie.
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Foarte frecvente	Disfuncție renală (vezi pct. 4.4).
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Rare	Tulburări menstruale, ginecomastie.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Febră, oboseală.
Mai puțin frecvente	Edem, creștere în greutate.

* Reacții adverse raportate din experiența de după punerea pe piață la care frecvența reacțiilor adverse nu este cunoscută din cauza lipsei de numitor real.

Alte reacții adverse provenite din experiența de punere pe piață

Au existat raportări solicitate și spontane de după punerea pe piață privind hepatotoxicitatea și afectarea hepatică, inclusiv colestază, icter, hepatită și insuficiență hepatică, la pacienții tratați cu ciclosporină. Majoritatea raportărilor au inclus pacienți cu co-morbidități semnificative, boli existente și alți factori, inclusiv complicații infecțioase și medicații cu administrare concomitentă și potențial hepatotoxic. În unele cazuri, mai ales la pacienții cu transplant, au fost raportate decese (vezi pct. 4.4).

Nefrotoxicitate acută și cronică

Pacienții cărora li se administrează tratamente cu inhibitori de calcineurină (ICN), inclusiv ciclosporină și scheme de tratament care conțin ciclosporină, prezintă un risc crescut de apariție a nefrotoxicității acute sau cronice. Au existat raportări din studiile clinice și din experiența de după punerea pe piață, asociate cu administrarea Sandimmun. Cazurile de nefrotoxicitate acută au raportat tulburări ale homeostazei ionice, cum sunt hiperkaliemia, hipomagneziemia și hiperuricemia. Cazurile care au raportat modificări morfologice cronice au inclus hialinoză arteriolară, atrofie tubulară și fibroză interstițială (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Studiile clinice au inclus copii începând cu vârsta de 1 an, cu administrarea dozelor standard de ciclosporină, cu un profil comparabil de siguranță la adulți.

4.9 Supradozaj

LD₅₀ orală de ciclosporină este de 2329 mg/kg la șoareci, 1480 mg/kg la șobolani și >1000 mg/kg la iepuri. LD₅₀ i.v. este de 148 mg/kg la șoareci, 104 mg/kg la șobolani și 46 mg/kg la iepuri.

Simptome

Experiența privind supradozajul acut cu ciclosporină este limitată. Dozele orale de ciclosporină de până la 10 g (aproximativ 150 mg/kg) au fost tolerate cu consecințe clinice relativ minore, precum vărsături, somnolență, cefalee, tahicardie și, la câțiva pacienți, deteriorarea moderat gravă, reversibilă, a funcției renale. Totuși, au fost raportate simptome serioase de intoxicație în urma unei supradoze parenterale accidentale cu ciclosporină la nou-născuții prematuri.

Tratament

În toate cazurile de supradozaj, trebuie urmate măsurile generale de asistență și trebuie aplicat tratament simptomatic. Vărsăturile forțate și spălăturile gastrice pot fi importante în primele câteva ore de la ingerare. Ciclosporina nu este dializabilă în mare măsură, nici nu este eliminată prin hemoperfuzie cu cărbune activ.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, inhibitori de calcineurina, cod ATC: L04AD01.

Ciclosporina (cunoscută și ca ciclosporina A) este o polipeptidă ciclică formată din 11 aminoacizi. Este un agent imunosupresor potent, care, la animale, prelungește supraviețuirea transplanturilor alogene de piele, inimă, rinichi, pancreas, măduvă osoasă, intestin subțire sau plămâni. Studiile făcute arată că ciclosporina inhibă apariția reacțiilor mediate celular, inclusiv: reacția dirijată împotriva alogrefelor, hipersensibilitatea cutanată întârziată, encefalomielita alergică experimentală, artrita produsă de adjuvantul Freund, reacția grefă-contra-gazdă (GVHD) și, de asemenea, producția de anticorpi dependentă de limfocitele T. La nivel celular, inhibă sinteza și eliberarea de limfokine, inclusiv de interleukina 2 (factorul de creștere al limfocitelor T, TCGF). Ciclosporina blochează limfocitele aflate în repaus în faza G_0 sau G_1 a ciclului celular și inhibă eliberarea provocată de antigen a limfokinelor de către celulele T activate.

Datele disponibile arată că ciclosporina acționează în mod specific și reversibil asupra limfocitelor. Spre deosebire de agenții citostatici, nu inhibă hematopoieza și nu afectează funcția celulelor fagocitare.

La om au fost făcute cu succes transplanturi de organe și de măduvă osoasă pentru a preveni și a trata respingerea și reacția grefă-contra-gazdă (GVHD). Ciclosporina a fost utilizată cu succes atât la pacienții cu transplant hepatic cu HCV pozitiv, cât și la cei cu HCV negativ. Efectele benefice ale tratamentului cu ciclosporină au fost dovedite și într-o varietate de condiții care sunt cunoscute sau pot fi considerate ca fiind de origine autoimună.

Copii și adolescenți: Ciclosporina s-a dovedit eficace în sindromul nefrotic dependent de corticosteroizi.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea Sandimmun concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse într-un interval de 1 până la 6 ore. Biodisponibilitatea orală absolută după administrarea Sandimmun este de 20 până la 50%. Absorbția ciclosporinei este variabilă și poate fi influențată de consumul de alimente. S-a observat o creștere de aproximativ 37% a $ASC C_{max}$ când Sandimmun a fost administrat cu o masă cu conținut ridicat de grăsimi. În intervalul de dozare terapeutică, concentrația plasmatică maximă și aria de sub curba concentrație/timp sunt proporționale cu doza; cu toate acestea, pentru sângele integral, relația este non-liniară. Sandimmun soluție orală și capsule gelatinoase sunt bioechivalente. Variabilitatea între indivizi și la același individ se situează între 18 până la 74%.

Distribuție

Ciclosporina este distribuită mult în afara volumului sanguin, cu un volum mediu aparent de distribuție de 3,5 l/kg. În sânge, 33-47% se află în plasma, 4-9% în limfocite, 5-12% în granulocite și 41-58% în eritrocite. În plasmă, aproximativ 90% se fixează pe proteinele plasmatice, în special pe lipoproteine.

Metabolizare

Ciclosporina este biotransformată extensiv în aproximativ 15 metaboliți. Metabolizarea are loc, în principal, la nivelul ficatului prin citocromul P450 3A4 (CYP3A4), iar principalele căi de metabolizare constau în mono- și dihidroxilare și N-demetilare în diverse poziții posibile ale moleculei. Toți metaboliții identificați până acum conțin structura peptidică intactă a compusului-sursă; unii posedă o slabă activitate imunosupresoare (până la o zecime din cea a medicamentului nemodificat).

Eliminare

Se evidențiază o variabilitate ridicată a datelor raportate cu privire la timpul terminal de înjumătățire al ciclosporinei, în funcție de testul aplicat și populația-țintă. Timpul terminal de înjumătățire a variat între 6,3 ore la voluntarii sănătoși până la 20,4 ore la pacienții cu boală hepatică severă. Eliminarea se realizează, în principal, prin bilă, numai 6% dintr-o doză orală eliminându-se prin urină și sub 1% eliminându-se în formă nemodificată (vezi pct. 4.2 și 4.4). Timpul de înjumătățire prin eliminare la pacienții cu transplant renal a fost de aproximativ 11 ore, cu un interval între 4 și 25 ore.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

În cadrul unui studiu efectuat la pacienți cu insuficiență renală terminală, clearance-ul sistemic a fost de aproximativ două treimi din CL sistemic mediu al pacienților cu funcție renală normală. Mai puțin de 1% din doza administrată este eliminată prin dializă.

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, poate fi observată o creștere de aproximativ 2 până la 3 ori a expunerii la ciclosporină. În cadrul unui studiu efectuat la pacienți cu boală hepatică, cu ciroză demonstrată în urma biopsiei, timpul terminal de înjumătățire plasmatică a fost de 20,4 ore (interval între 10,8 la 48,0 ore) comparativ cu 7,4 la 11,0 ore la subiecții sănătoși.

Copii și adolescenți

Datele de farmacocinetică provenite de la pacienți copii și adolescenți cărora li s-a administrat Sandimmun Neoral sau Sandimmun sunt foarte limitate. La 15 pacienți cu transplant renal, cu vârsta cuprinsă între 3-16 ani, clearance-ul ciclosporinei din sângele total după administrarea intravenoasă a Sandimmun a fost de $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg (test: Cyclo-trac specific RIA). În cadrul unui studiu la 7 pacienți cu transplant renal, cu vârsta între 2-16 ani, clearance-ul ciclosporinei a variat între 9,8-15,5 ml/min/kg. La 9 pacienți cu transplant hepatic, cu vârsta între 0,65-6 ani, clearance-ul a fost de $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (test: HPLC). Comparativ cu populațiile adulte cu transplant, diferențele privind biodisponibilitatea dintre Sandimmun Neoral și Sandimmun la copii și adolescenți sunt comparabile cu cele observate la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

În testele sistemice specifice efectuate cu administrare orală (șobolani până la 17 mg/kg și iepuri până la 30 mg/kg și zi, administrare orală), ciclosporina nu a demonstrat efecte teratogene sau mutagene. La doze toxice (la șobolani la 30 mg/kg și la iepuri la 100 mg/kg, administrate oral, zilnic), ciclosporina este embriotoxică și fetotoxică, fapt indicat de creșterea mortalității prenatale și postnatale, ea reducând și greutatea fetală și ducând la retard scheletic.

În cadrul a două studii publicate, iepurii expuși la ciclosporină *in utero* (10 mg/kg/zi subcutanat) au indicat un număr redus de nefroni, hipertrofie renală, hipertensiune sistemică și insuficiență renală progresivă până la vârsta de 35 de săptămâni. Femelele gestante de șobolani care au primit 12 mg/kg/zi de ciclosporină administrată intravenos (de două ori doza recomandată la om prin administrare intravenoasă) au produs fetești cu o incidență crescută a defectului septal ventricular. Aceste date nu au fost demonstrate la alte specii, iar relevanța lor la om este necunoscută. Studiile efectuate la șobolani femele și masculi nu au demonstrat afectarea fertilității.

Ciclosporina a fost testată printr-un număr de teste *in vitro* și *in vivo* pentru detectarea genotoxicității, fără a evidenția dovezi ale unui potențial mutagen relevant din punct de vedere clinic.

Studiile de carcinogeneză au fost efectuate la femele și masculi de șobolani și șoareci. Într-un studiu la șoareci, cu durată de 78 de săptămâni, la doze de 1, 4 și 16 mg/kg și zi, s-a evidențiat o tendință semnificativă din punct de vedere statistic, de apariție a limfoamelor limfocitice la femele, iar incidența carcinoamelor hepatocelulare au depășit semnificativ valoarea de control, la mijlocul dozei administrate la masculi. În cadrul unui studiu la șobolani, cu durată de 24 de luni, la doze de 0,5 mg/kg, 2 mg/kg și 8 mg/kg și zi, adenoamele celulelor insulare pancreatice au depășit semnificativ

rata de control la administrarea dozei scăzute. Carcinoamele hepatocelulare, cât și adenoamele celulelor insulare pancreatice nu au fost dependente de doză.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Etanol anhidru
Ulei de porumb interesterificat
Ulei de porumb rafinat

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Soluția orală nu trebuie refrigerată. Aceasta poate fi păstrată la temperatura camerei, fără să depășească 30°C. Precipitatul care poate apărea în timpul depozitării nu afectează eficacitatea și siguranța medicamentului. Odată ce flaconul a fost deschis, conținutul trebuie să fie utilizat în maximum 2 luni.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Recipiente din sticlă maron de 50 ml, cu capac de aluminiu și dop de cauciuc. Este furnizat și un dispozitiv de măsurare și administrare.

[Se va completa la nivel național.]

6.6 Instrucțiuni privind utilizarea/manipularea

Sandimmun soluție orală este furnizată împreună cu două seringi pentru măsurarea dozelor. Seringa de 1 ml este folosită pentru măsurarea dozelor mai mici sau egale cu 1 ml (fiecare gradație de 0,05 ml corespunde 5 mg de ciclosporină). Seringa de 4 ml este folosită pentru măsurarea dozelor mai mari de 1 ml și până la 4 ml (fiecare gradație de 0,1 ml corespunde 10 mg de ciclosporină).

Utilizarea inițială a Sandimmun soluție orală

1. Se ridică capacul de plastic din mijlocul inelului metalic.



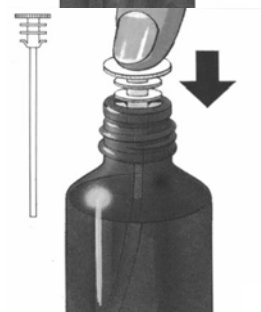
2. Se rupe complet inelul de siguranță.



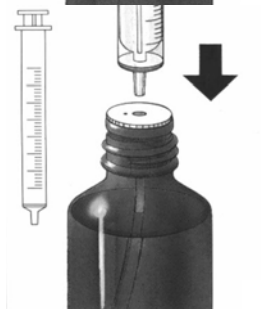
3. Se îndepărtează dopul negru și se aruncă.



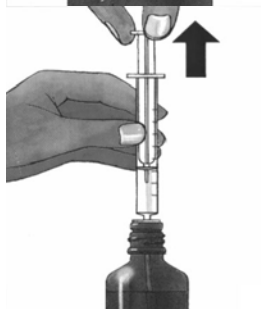
4. Se împinge ferm tubul cu opritorul alb, în gâtul flaconului.



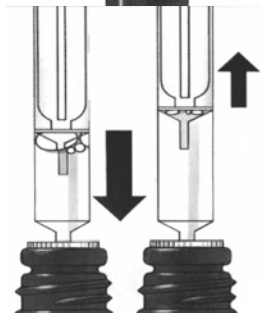
5. Se alege seringă în funcție de volumul prescris. Pentru un volum mai mic sau egal cu 1 ml, se folosește seringă de 1 ml. Pentru un volum mai mare de 1 ml, se folosește seringă de 4 ml. Se introduce vârful seringii în opritorul alb.



6. Se extrage volumul de soluție prescris (se poziționează partea inferioară a pistonului în fața gradației care corespunde volumului prescris).



7. Se elimină orice bule de aer prin apăsarea și retragerea de câteva ori a pistonului înainte de îndepărtarea din flacon a seringii conținând doza prescrisă. Prezența unor bule mici nu va afecta doza în nici un fel și nu sunt importante.



8. Se împinge medicamentul din seringă într-un pahar mic care conține puțin lichid (nu suc de grapefruit). Se evită contactul dintre seringă și lichidul din pahar. Medicamentul poate fi amestecat înainte de a-l bea. Se amestecă și se bea tot amestecul imediat. Medicamentul se ia imediat după preparare.



9. După folosire, se șterge seringă pe exterior cu un șervețel uscat și se așează în cutie. Opritorul alb și tubul trebuie să rămână în sticlă. Se închide sticla cu dopul prevăzut.

Utilizare ulterioară

Se începe de la pct. 5.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I - Se va completa la nivel național.]

{Numele și adresa}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Se va completa la nivel național.]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

[Se va completa la nivel național.]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

[Se va completa la nivel național.]

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul {numele SM/Agenției}

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sandimmun și denumirile asociate (vezi Anexa I) 50 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Concentratul pentru soluție perfuzabilă conține 50 mg/ml. Fiecare fiolă de 1 ml conține 50 mg de ciclosporină. Fiecare fiolă de 5 ml conține 250 mg de ciclosporină.

Excipienți cu efect cunoscut:

Etanol: 278 mg/ml. Sandimmun 50 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă conține aproximativ 34% v/v etanol (27,8% m/v etanol).

Ulei de ricin polietoxilat: 650 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

Concentrat limpede, oleaginos, de culoare galben-maronie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Indicații în transplant

Transplant de organe

Prevenirea respingerii grefei în transplanturi de organe.

Tratamentul respingerii grefei la pacienții tratați anterior cu alți agenți imunosupresori.

Transplant de măduvă osoasă

Prevenirea respingerii grefei după transplantul de măduvă osoasă și celule stem.

Prevenirea sau tratamentul reacției grefă-contra-gazdă (GVHD).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Intervalele de dozare menționate pentru administrare vor fi utilizate numai cu titlu de recomandare.

Dozele zilnice de Sandimmun trebuie întotdeauna administrate în două prize, distribuite în mod egal pe parcursul zilei. Se recomandă ca Sandimmun să fie administrat conform unui program constant în ce privește momentul zilei și sincronizarea cu mesele.

Sandimmun trebuie prescris numai de către un medic cu experiență în tratamentul imunosupresor și/sau transplant de organe sau în strânsă colaborare cu un astfel de medic.

Transplant

Transplant de organe

Tratamentul cu Sandimmun trebuie inițiat cu maximum 12 ore înaintea intervenției chirurgicale, la o doză de 10 până la 15 mg ciclosporină/kg, divizată în 2 prize. Această doză trebuie menținută zilnic,

timp de 1-2 săptămâni postoperator, apoi va fi redusă treptat, în funcție de concentrația plasmatică, conform protocoalelor imunosupresoare locale, până la o doză de întreținere de aproximativ 2-6 mg/kg, administrată în 2 prize.

Când se administrează Sandimmun concomitent cu alte imunosupresoare (de exemplu, cu glucocorticoizi sau ca parte dintr-o schemă cu 3 sau 4 medicamente), se pot administra doze mai mici (de exemplu, 3-6 mg ciclosporină/kg administrate în 2 prize pentru tratamentul inițial).

Dacă se utilizează Sandimmun concentrat pentru soluție perfuzabilă, doza recomandată este de aproximativ o treime din doza orală corespunzătoare de Sandimmun și se recomandă ca pacienții să treacă la terapie orală cât mai repede posibil.

Transplant de măduvă osoasă

Doza inițială trebuie administrată cu o zi înaintea efectuării transplantului. În majoritatea cazurilor, Sandimmun concentrat pentru soluție perfuzabilă este preferat în acest scop. Doza intravenoasă recomandată este de 3 până la 5 mg/kg și zi. Perfuzarea este continuată la acest nivel de dozare în perioada imediată de după transplant de până la 2 săptămâni, înainte de trecerea la tratamentul oral de întreținere cu Sandimmun în doze zilnice de aproximativ 12,5 mg/kg administrate în 2 prize.

Tratamentul de întreținere trebuie să continue cel puțin 3 luni (și, preferabil, timp de 6 luni) înainte ca doza să fie redusă treptat la zero până la 1 an de la transplant.

Dacă Sandimmun este folosit pentru a iniția terapia, doza zilnică recomandată orală este de 12,5-15 mg ciclosporină/kg și zi, divizată în 2 prize, începând cu ziua premergătoare transplantului.

În prezența tulburărilor gastro-intestinale care pot scădea absorbția, pot fi necesare doze mai mari de Sandimmun sau terapie intravenoasă cu Sandimmun.

La unii pacienți apare GVHD după întreruperea tratamentului cu ciclosporină, dar GVHD reacționează, de obicei, favorabil la reluarea tratamentului. În aceste cazuri, trebuie administrată doza orală inițială este de 10 până la 12,5 mg/kg, urmată de administrarea orală zilnică a dozei de întreținere care a fost identificată anterior ca fiind satisfăcătoare. Dozele reduse de Sandimmun trebuie utilizate pentru a trata GVHD ușoară cronică.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

Toate indicațiile

Ciclosporina este supusă unei minime eliminări renale, iar farmacocinetica sa nu este afectată de insuficiența renală (vezi pct. 5.2). Cu toate acestea, din cauza potențialului nefrototoxic (vezi pct. 4.8), se recomandă monitorizarea atentă a funcției renale (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență hepatică

Ciclosporina este metabolizată extensiv de ficat. Se poate observa o creștere de 2 până la 3 ori a expunerii la ciclosporină la pacienții cu boală hepatică. Reducerea dozei poate fi necesară la pacienții cu insuficiență hepatică severă pentru a menține nivelurile sanguine în intervalul-țintă recomandat (vezi pct. 4.4 și 5.2) și se recomandă monitorizarea concentrațiilor sanguine ale ciclosporinei până când sunt atinse valori stabile.

Copii și adolescenți

Studiile clinice au inclus copii începând cu vârsta de 1 an. În câteva studii, copiii au necesitat și au tolerat doze mai mari pe kg corp decât cele administrate adulților.

Nu se recomandă utilizarea Sandimmun la copii în indicații non-transplant, altele decât sindrom nefrotic (vezi pct. 4.4).

Administrarea la vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste această vârstă)

Experiența cu Sandimmun la vârstnici este limitată.

În cadrul studiilor clinice cu ciclosporină privind artrita reumatoidă, pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste această vârstă au prezentat o mai mare probabilitate de a dezvolta hipertensiune sistolică la terapie și de a înregistra creșteri ale creatininei serice de $\geq 50\%$ peste valoarea inițială după 3 până la 4 luni de terapie.

Selecția dozei pentru un pacient vârstnic trebuie făcută cu precauție, de obicei, începând de la nivelul inferior al intervalului de dozare, reflectând frecvența mai mare a funcțiilor scăzute hepatică, renală sau cardiacă, a afecțiunilor concomitente sau a terapiei cu alte medicamente și susceptibilitatea crescută la infecții.

Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Tipurile de recipiente adecvate soluției perfuzabile sunt menționate la pct. 6.2.

Din cauza riscului de apariție a anafilaxiei (vezi pct. 4.4), administrarea Sandimmun concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie limitată la pacienții cu transplant de organe care nu pot lua medicamentul pe cale orală (de exemplu, imediat după intervenția chirurgicală) sau la care absorbția formelor farmaceutice cu administrare orală poate fi influențată în timpul episoadelor de tulburări gastro-intestinale. În aceste cazuri, se recomandă trecerea la administrarea orală cât mai repede posibil. O altă utilizare bine stabilită a concentratului pentru soluție perfuzabilă este tratamentul inițial al pacienților la care s-a efectuat un transplant de măduvă.

Concentratul pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat în raport de 1:20 până la 1:100 cu soluție salină izotonă sau soluție perfuzabilă de glucoză 5% și administrat prin perfuzare intravenoasă lentă, în decurs de 2 până la 6 ore.

Odată ce fiola este deschisă, conținutul trebuie utilizat imediat. Soluțiile perfuzabile diluate trebuie aruncate după 24 de ore.

Măsurile de precauție care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului
Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea în asociere cu produse care conțin *Hypericum perforatum* (sunătoare) (vezi pct. 4.5).

Administrarea în asociere cu medicamente care sunt substraturi ale glicoproteinei P cu rol de transportor multi-medicament sau ale proteinelor transportoare de anioni organici (PTAO) ale căror concentrații plasmatice crescute sunt asociate cu evenimente grave și/sau cu potențial letal, de exemplu bosentan, dabigatran etexilat și aliskiren (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Supraveghere medicală

Sandimmun trebuie prescris doar de medici cu experiență în terapia imunosupresoare și care pot asigura o supraveghere ulterioară corespunzătoare, inclusiv examen fizic complet și regulat, măsurarea tensiunii arteriale și controlul parametrilor de laborator de siguranță. Pacienții transplantați care primesc medicamentul trebuie supravegheați în saloane dispunând de toate dotările de laborator și aparatura de terapie intensivă necesare. Medicul răspunzător de terapie de întreținere trebuie să primească informații complete pentru supravegherea ulterioară a pacientului.

Ulei de ricin polietoxilat și reacțiile anafilactoidice

Sandimmun concentrat pentru soluție perfuzabilă conține ulei de ricin polietoxilat, despre care s-a

raportat că determină reacții anafilactoide după administrarea intravenoasă. Aceste reacții pot consta în eritem facial și eritem la nivelul părții superioare a toracelui și edem pulmonar non-cardiogen, cu detresă respiratorie acută, dispnee, wheezing, oscilații ale tensiunii arteriale și tahicardie. Prin urmare, sunt necesare precauții speciale la pacienții cărora li s-au administrat anterior preparate care conțin ulei de ricin polietoxilat (de exemplu, un preparat care conține Cremophor EL) prin injectare sau perfuzare intravenoasă și la pacienții cu predispoziție alergică. Astfel, pacienții cărora li se administrează Sandimmun concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie ținuti sub observație continuă cel puțin în decursul primelor 30 de minute de la începerea perfuzării și, ulterior, la intervale frecvente. Dacă apare anafilaxia, perfuzarea trebuie întreruptă. Lângă patul pacientului, trebuie să fie la îndemână o soluție pe bază de apă cu adrenalină 1:1000 și o sursă de oxigen. Administrarea profilactică a unui medicament antihistaminic (blocant $H_1 + H_2$) anterior administrării Sandimmun concentrat pentru soluție perfuzabilă a fost utilizată, de asemenea, cu succes pentru a preveni apariția reacțiilor anafilactoide.

Limfoame și alte tulburări maligne

Ca și alte imunosupresoare, ciclosporina crește riscul dezvoltării de limfoame și alte tulburări maligne, mai ales la nivelul pielii. Creșterea acestui risc se pare că este legată mai mult de nivelul și durata tratamentului imunosupresor decât de folosirea unor agenți specifici.

O schemă de tratament conținând multiple imunosupresoare (inclusiv ciclosporină) trebuie folosit cu atenție deoarece acesta poate duce la dezvoltarea de tulburări limfoproliferative și la tumori ale organelor, unele înregistrate chiar cu decese.

Având în vedere riscul posibil de neoplazii de piele, pacienții cărora li se administrează Sandimmun, mai ales cei care sunt tratați pentru psoriazis sau dermatită atopică, trebuie avertizați să evite expunerea excesivă la soare și administrarea concomitentă de raze ultraviolete sau fotochemoterapie PUVA.

Infecții

Ca și alte imunosupresoare, ciclosporina expune pacienții la apariția de infecții variate bacteriene, fungice, parazitare și virale, deseori cu agenți oportuniști. Activarea unei infecții latente cu Polyomavirus care poate conduce la nefropatie asociată cu Polyomavirus (PVAN), mai ales nefropatie asociată cu virusul BK (BKVN) sau cu leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) asociată virusului JC (PML) a fost observată la pacienții cărora li se administrează ciclosporină. Aceste condiții sunt deseori asociate cu un nivel imunosupresiv total ridicat și trebuie avute în vedere la diagnosticarea diferențiată a pacienților cu imunosupresie, cu funcție renală afectată sau simptome neurologice. S-au raportat consecințe grave și/sau fatale. Trebuie aplicate măsuri terapeutice eficiente, mai ales la pacienții tratați cu imunosupresoare multiple pe termen lung.

Toxicitate renală

Ca o complicație frecventă și potențial gravă, poate apărea o creștere a creatininei și ureei în plasmă în timpul tratamentului cu Sandimmun. Aceste modificări funcționale sunt dependente de doză și, inițial, sunt reversibile, răspunzând, de obicei, la reducerea dozei. În timpul tratamentului de lungă durată, unii pacienți pot prezenta modificări histopatologice renale (de exemplu, fibroza interstițială) care la pacienții cu transplant renal trebuie diferențiate de leziunile datorate rejetului cronic. Prin urmare, este necesară monitorizarea frecventă a funcției renale conform recomandărilor locale pentru indicația în cauză (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Hepatotoxicitate

Sandimmun poate, de asemenea, determina creșteri dependente de doză și reversibile ale bilirubinei din plasma și, ocazional, ale enzimelor hepatice (vezi pct 4.8). Au existat raportări solicitate și spontane de după punerea pe piață privind hepatotoxicitatea și afectarea hepatică, inclusiv colestază, icter, hepatită și insuficiență hepatică, la pacienții tratați cu ciclosporină. Majoritatea raportărilor au inclus pacienți cu co-morbidități semnificative, boli existente și alți factori, inclusiv complicații infecțioase și medicații cu administrare concomitentă și potențial hepatotoxic. În unele cazuri, mai ales la pacienții cu transplant, au fost raportate decese (vezi pct. 4.8). Este necesară monitorizarea atentă a

parametrilor care evaluează funcția hepatică, valorile anormale necesitând reducerea dozei (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pacienți vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste această vârstă)

La pacienții vârstnici, funcția renală trebuie monitorizată cu o atenție deosebită.

Monitorizarea concentrațiilor de ciclosporină (vezi pct. 4.2)

La utilizarea Sandimmun la pacienții cu transplant, monitorizarea de rutină a valorilor plasmatice ale ciclosporinei este măsură importantă de siguranță. Pentru monitorizarea nivelurilor de ciclosporină în sângele integral, este de preferat utilizarea unui anticorp monoclonal specific (dozarea medicamentului original), deși se poate folosi și o metodă cromatografie de lichide de înaltă performanță (HPLC), care dozează, de asemenea, medicamentul original. Dacă se folosește plasmă sau ser, trebuie respectat un protocol de separare standard (timp și temperatură). Pentru monitorizarea inițială a pacienților cu transplant de ficat se va folosi anticorpul monoclonal specific sau se vor face dozări paralele folosind atât anticorpul monoclonal specific, cât și cel nespecific, pentru a stabili o doză care să asigure o imunosupresie adecvată.

Hipertensiune

Monitorizarea regulată a presiunii sanguine este necesară în timpul tratamentului cu Sandimmun. Dacă apare hipertensiunea arterială, se va administra un tratament antihipertensiv corespunzător care nu interferează cu farmacocinetica ciclosporinei, de exemplu isradipină (vezi pct. 4.5).

Lipidemie crescută

Deoarece s-a observat, în ocazii rare, că Sandimmun produce o creștere ușoară și reversibilă a lipidelor din sânge, se recomandă determinarea lipidelor înaintea tratamentului și după prima lună de tratament. Dacă nivelul lipidelor a crescut, se va reduce cantitatea de grăsimi din alimentație și chiar doza de medicament, dacă este necesar.

Hiperkaliemie

Ciclosporina crește riscul hiperkaliemiei, în special la pacienții cu disfuncție renală. Este necesară precauție, de asemenea, când ciclosporina este administrată concomitent cu medicamente care economisesc potasiul (de exemplu, diuretice care economisesc potasiul, cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), cu antagoniști ai receptorilor ai angiotensinei II), medicamente ce conțin potasiu, precum și la pacienții care au o dietă bogată în potasiu. În aceste situații este recomandat controlul kaliemiei.

Hipomagneziemie

Ciclosporina crește eliminarea magneziului din organism. Aceasta poate duce la hipomagneziemie, mai ales în perioada peri-transplant. De aceea, se recomandă controlul magneziemiei în perioada peri-transplant, mai ales dacă apar simptome/semne neurologice. Dacă se consideră necesar se poate administra magneziu suplimentar.

Hiperuricemie

Este necesară precauție la pacienții cu hiperuricemie.

Vaccinuri atenuate vii

În timpul tratamentului cu ciclosporină, vaccinarea poate fi mai puțin eficientă. Trebuie evitată administrarea de vaccinuri vii (vezi pct. 4.5).

Interacțiuni

Trebuie avută grijă la administrarea concomitentă a ciclosporinei cu medicamente care cresc sau scad substanțial concentrațiile plasmatice ale ciclosporinei prin inhibarea sau inducerea CYP3A4 și/sau P-glicoproteinei (vezi pct. 4.5).

Toxicitatea renală trebuie monitorizată când se începe administrarea ciclosporinei împreună cu substanțe active care cresc concentrațiile ciclosporinei sau cu substanțe care prezintă sinergie nefrotoxică (vezi pct. 4.5).

Trebuie evitată utilizarea concomitentă de ciclosporină și tacrolimus (vezi pct. 4.5).

Ciclosporina este un inhibitor al CYP3A4, al glicoproteinei P cu rol de transportor multi-medicament și al proteinelor transportoare de anioni organici (PTAO) și administrarea concomitentă a medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A4, P-gP and PTAO împreună cu ciclosporinăși poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent care sunt substraturi ale acestei enzime și/sau acestui transportor. Trebuie avută grijă la adminstrarea concomitentă a ciclosporinei cu astfel de medicamente sau administrarea concomitentă trebuie evitată (vezi pct. 4.5). Ciclosporina crește expunerea la inhibitorii HMG-CoA reductazei (statine). Când sunt administrate în asociere cu ciclosporina, dozajul statinelor trebuie redus și trebuie evitată utilizarea concomitentă a anumitor statine în conformitate cu recomandările din prospectul acestora. Tratamentul cu statine trebuie întrerupt temporar sau definitiv la pacienții cu semne și simptome de miopatie sau la cei cu factori de risc care îi predispun la afectare renală severă, inclusiv insuficiență renală, secundară rabdomiolizei (vezi pct. 4.5).

După administrarea concomitentă de ciclosporină și *lercanidipină*, ASC a lercanidipinei a crescut de trei ori, iar ASC a ciclosporinei a crescut cu 21%. Prin urmare, trebuie evitată administrarea concomitentă a ciclosporinei și lercanidipinei. Administrarea ciclosporinei la 3 ore după administrarea lercanidipinei nu a dus la nicio modificare a ASC a lercanidipinei, dar ASC a ciclosporinei a crescut cu 27%. Prin urmare, această combinație trebuie administrată cu precauție, la un interval de minimum 3 ore.

Excipienți speciali: Ulei de ricin hidrogenat polioxietilat 40

Sandimmun conține ulei de ricin hidrogenat polioxietilat 40, care poate cauza tulburări stomacale și diaree.

Excipienți speciali: Alcool

Sandimmun conține aproximativ 12% vol. alcool. O doză de 500 mg de Sandimmun conține 500 mg alcool, echivalentul a aproape 15 ml bere sau 5 ml vin. Acesta poate fi nociv la pacienții alcoolici și trebuie avut în vedere la femeile gravide sau care alăptează, la pacienții cu boală hepatică sau epilepsie sau dacă pacientul este copil.

Utilizarea la copii și adolescenți fără transplant

Cu excepția tratamentului pentru sindromul nefrotic, nu există experiență adecvată, disponibilă, cu Sandimmun. Utilizarea acestuia nu poate fi recomandată la copii și adolescenți cu vârsta de sub 16 ani, fără transplant, pentru alte indicații decât sindromul nefrotic.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni medicamentoase

Dintre multele medicamente raportate că interferează cu ciclosporina, cele la care interacțiunile sunt semnificative și considerate a avea implicații clinice sunt enumerate mai jos.

Se cunosc mai mulți agenți care cresc sau scad concentrația ciclosporinei în plasma sau sângele integral prin inhibiția sau inducția competitivă a enzimelor hepatice implicate în metabolismul ciclosporinei, în special CYP3A4.

Ciclosporina este, de asemenea, un inhibitor al CYP3A4, al glicoproteinei P cu rol de transportor multi-medicament și al polipeptidei anionice organice transportoare (PTAO) și poate determina creșterea nivelurilor plasmatice ale comedicației care sunt substraturi și/sau transportori ale acestei enzime.

Medicamentele cunoscute a scădea sau crește biodisponibilitatea ciclosporinei: La pacienții cu transplant, sunt necesare măsurarea frecventă a concentrațiilor ciclosporinei și, dacă este cazul, ajustarea dozei de ciclosporină, mai ales în timpul introducerii sau întreruperii administrării concomitente a medicamentelor. La pacienții non-transplant, relația dintre concentrația sanguină și

efectele clinice este mai puțin stabilită. Dacă medicamentele cunoscute a crește concentrațiile de ciclosporină sunt administrate concomitent, pot fi mai adecvate evaluarea frecventă și monitorizarea atentă a reacțiilor adverse aferente administrării ciclosporinei decât măsurarea concentrațiilor sanguine.

Medicamente care scad concentrația plasmatică a ciclosporinei

Se anticipează că toți inductorii CYP3A4 și/sau ai P-glicoproteinei vor scădea concentrațiile ciclosporinei. Exemple de medicamente care scad concentrația plasmatică a ciclosporinei sunt: *Barbiturice, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina; nafcilina, sulfamidina i.v., probucol, orlistat, hypericum perforatum (sunătoarea), ticlopidina, sulfonpirazona, terbinafină, bosentan.*

Produsele care conțin *Hypericum perforatum* (sunătoare) nu trebuie administrate concomitent cu Sandimmun din cauza riscului scăderii concentrațiilor plasmatice ale ciclosporinei și, prin urmare, a efectului redus (vezi pct. 4.3).

Rifampicina induce metabolismul intestinal și hepatic al ciclosporinei. Este posibil să fie necesară creșterea dozelor de ciclosporină de 3 până la 5 ori în timpul administrării concomitente.

Octreotida scade absorbția ciclosporinei și poate fi necesară o creștere cu 50% a dozei de ciclosporină sau trecerea la administrarea intravenoasă.

Medicamente care cresc concentrația plasmatică a ciclosporinei

Toți inhibitorii CYP3A4 și/sau ai P-glicoproteinei pot conduce la concentrații mărite ale ciclosporinei. Exemple sunt:

Nicardipina, metoclopramida, contraceptivele orale, metilprednisolon (în doza mare), alopurinol, acidul colic și derivații săi, inhibitori de protează, imatinib, colchicina, nefazodona.

Antibiotice macrolide: Eritromicina poate crește expunerea la ciclosporină de 4 până la 7 ori, uneori conducând la nefrotoxicitate. S-a raportat că *claritromicina* dublează expunerea la ciclosporină. *Azitromicina* crește concentrațiile ciclosporinei cu aproape 20%.

Antibiotice azolice: Ketoconazolul, fluconazolul, itraconazolul și voriconazolul ar putea să dubleze sau mai mult expunerea la ciclosporină.

Verapamilul crește concentrațiile sanguine ale ciclosporinei de 2 până la 3 ori.

Administrarea concomitentă cu *telaprevir* a dus la o creștere de 4,64 ori a expunerii normalizate a dozei de ciclosporină (ASC).

Amiodarona crește substanțial concentrația plasmatică a ciclosporinei și, în același timp, crește valoarea creatininei plasmatice. Această interacțiune poate avea loc la mult timp după întreruperea administrării amiodaronei din cauza timpului lung de înjumătățire plasmatică a acesteia (aproximativ 50 zile).

S-a raportat că *danazolul* crește concentrațiile plasmatice ale ciclosporinei cu aproximativ 50%.

Diltiazemul (la doze de 90 mg/zi) poate mări concentrațiile plasmatice ale ciclosporinei cu până la 50%.

Imatinibul ar putea crește expunerea la ciclosporină și C_{max} cu aproximativ 20%.

Interacțiuni cu alimentele

Ingerarea concomitentă de grapefruit și suc de grapefruit s-a dovedit a crește biodisponibilitatea ciclosporinei.

Combinații cu risc crescut de apariție a nefrotoxicității

Sunt necesare precauții la folosirea ciclosporinei concomitent cu alte substanțe active caracterizate de sinergie nefrotoxică, cum sunt: *aminoglicozide (inclusiv gentamicina, tobramicina), amfotericina B, ciprofloxacina, vancomicina, trimetoprim (asociat cu sulfametoxazol), derivați de acid fibric (de exemplu, bezafibrat, fenofibrat); AINS (inclusiv diclofenac, naproxen, sulindac); melfalan, antagoniști ai receptorilor histaminici H₂ (de exemplu, cimetidina, ranitidina); metotrexat (vezi pct. 4.4)*.

În timpul administrării unui medicament care poate crește sinergia nefrotoxică, trebuie efectuată o monitorizare îndeaproape a funcției renale. Dacă are loc o afectare semnificativă a funcției renale, doza medicamentului administrat concomitant trebuie redusă sau trebuie avut în vedere tratament alternativ.

Trebuie evitată administrarea concomitentă de ciclosporină și tacrolimus din cauza riscului apariției nefrotoxicității și interacțiunii farmacocinetice prin CYP3A4 și/sau P-gp (vezi pct. 4.4).

Efectele administrării ciclosporinei asupra altor medicamente

Ciclosporina este un inhibitor al CYP3A4, al glicoproteinei P cu rol de transportor multi-medicament (P-gp), și al proteinelor transportoare de anioni organici (PTAO). Administrarea concomitentă a medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A4, P-gp and PTAO împreună cu ciclosporină poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent care sunt substraturi substraturi ale acestei enzime și/sau acestui transportor.

Unele exemple sunt enumerate mai jos:

Ciclosporina poate reduce clearance-ul *digoxinei, colchicinei, inhibitorilor reductazei HMG-CoA (statine)* și etoposidei. Dacă oricare dintre aceste medicamente sunt utilizate concomitent cu ciclosporina, este necesară o monitorizare clinică atentă pentru a permite depistarea din timp a manifestărilor toxice ale medicamentelor, urmată de o reducere a dozajului sau de întreruperea tratamentului. Când sunt administrate în asociere cu ciclosporina, dozajul statinelor trebuie redus sau și concomitentă a anumitor statine trebuie evitată în conformitate cu recomandările din prospectul acestora. Modificările expunerii statinelor frecvent utilizate cu ciclosporină sunt sintetizate în Tabelul 1. Tratamentul cu statine trebuie întrerupt temporar sau definitiv la pacienții cu semne și simptome de miopatie sau la cei cu factori de risc care îi predispun la afectare renală severă, inclusiv insuficiență renală, secundară rabdomiolizei.

Tabelul 1 Rezumat privind modificările expunerii la statinele utilizate în mod uzual cu ciclosporină

Statină	Doze disponibile	Modificarea expunerii la administrarea de ciclosporină
Atorvastatină	10-80 mg	8-10
Simvastatină	10-80 mg	6-8
Fluvastatină	20-80 mg	2-4
Lovastatină	20-40 mg	5-8
Pravastatină	20-80 mg	5-10
Rosuvastatină	5-40 mg	5-10
Pitavastatină	1-4 mg	4-6

Se recomandă atenție la administrarea concomitentă a ciclosporinei împreună cu lercanidipină (vezi pct. 4.4).

În urma administrării concomitente a ciclosporinei și *aliskirenului*, un substrat P-gp, C_{max} a aliskirenului a crescut de aproximativ 2,5 ori, iar ASC de aproximativ 5 ori. Cu toate acestea, profilul farmacocinetic al ciclosporinei a fost modificat semnificativ. Nu este recomandată administrarea concomitentă a ciclosporinei și aliskirenului (vezi pct. 4.3).

Nu este recomandată administrarea concomitentă a dabigatran etexilatului din cauza activității inhibitorii a ciclosporinei asupra P-gp (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă a *nifedipinei* cu ciclosporină poate conduce la o rată crescută a hiperplaziei gingivale comparativ cu cea observată la administrarea ciclosporinei în monoterapie.

S-a descoperit că administrarea concomitentă a *diclofenacului* și ciclosporinei a dus la o creștere semnificativă a biodisponibilității diclofenacului, având ca posibilă consecință afectarea reversibilă a funcției renale. Creșterea biodisponibilității diclofenacului este, cel mai probabil, cauzată de o reducere a efectului său intens de prim pasaj. Dacă *AINS* cu un efect redus de prim pasaj (de exemplu, acidul acetilsalicilic) sunt administrate împreună cu ciclosporină, nu se anticipează o creștere a biodisponibilității lor.

Au fost observate creșteri ale creatininei plasmatice în cadrul studiilor care au utilizat *everolimus* sau *sirolimus* în combinație cu o doză întreagă de ciclosporină pentru microemulsie. Acest efect este deseori reversibil la reducerea dozei de ciclosporină. Everolimus și sirolimus au avut numai o influență minoră asupra farmacocineticii ciclosporinei. Administrarea concomitentă a ciclosporinei crește semnificativ concentrațiile sanguine ale everolimusului și sirolimusului.

Se va proceda cu precauție la administrarea concomitentă a *medicamentelor care economisesc potasiul* (de exemplu, *diuretice care economisesc potasiul*, *inhibitori ECA*, *antagoniști ai receptorilor angiotensinei II*) sau a *medicamentelor care conțin potasiu* deoarece acestea pot duce la creșteri semnificative a kaliemiei (vezi pct. 4.4).

Ciclosporina poate crește concentrațiile plasmatice ale *repaglinidei* și, prin urmare, poate crește riscul apariției hipoglicemiei.

Administrarea concomitentă a *bosentanului* și ciclosporinei la voluntari sănătoși crește expunerea la bosentan de câteva ori. A existat o scădere cu 35% a expunerii la ciclosporină. Nu este recomandată administrarea concomitentă a ciclosporinei cu bosentan (vezi mai sus subpunctul „Medicamente care scad concentrația plasmatică a ciclosporinei” și pct. 4.3).

Administrarea unei doze multiple de *ambrisentan* și ciclosporină la voluntari sănătoși a condus la o creștere de aproximativ 2 ori a expunerii la ambrisentan, în timp ce expunerea la ciclosporină a fost crescută marginal (aproximativ 10%).

A fost observată o expunere crescută semnificativ la *antibiotice antraciclina* (de exemplu, *doxorubicină*, *mitoxantronă*, *daunorubicină*) la pacienții oncologici cărora li s-au administrat intravenos și concomitent antibiotice antraciclina și doze foarte mari de ciclosporină.

În timpul tratamentului cu ciclosporină, vaccinarea poate fi mai puțin eficientă, iar utilizarea vaccinurilor atenuate vii trebuie evitată.

Copii și adolescenți

Studii privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere la șobolani și iepuri.

Experiența cu administrarea de Sandimmun la femeile însărcinate este limitată. Femeile gravide cărora li se administrează terapii cu imunosupresoare după transplant, inclusiv ciclosporina și regimuri care conțin ciclosporină, prezintă riscul de parturiție prematură (<37 săptămâni).

Este disponibil un număr limitat de observații la copii expuși la ciclosporină *in utero*, până la vârsta de aproximativ 7 ani. Funcția renală și tensiunea arterială la acești copii au fost normale. Totuși, nu există studii adecvate și controlate la gravide, de aceea, Sandimmun va fi folosit în timpul sarcinii numai dacă beneficiul terapeutic justifică potențialul risc pentru făt. Conținutul de alcool al formulelor de Sandimmun trebuie luat în considerare și la femeile gravide (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Ciclosporina se excretă în laptele matern. Conținutul de alcool al formulelor de Sandimmun trebuie luat în considerare și la femeile care alăptează (vezi pct. 4.4). Femeile care fac tratament cu Sandimmun nu trebuie să alăpteze din cauza potențialului Sandimmun de a cauza reacții adverse grave la nou-născuții/sugarii alăptați. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a se abține de la tratament, având în vedere beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Există date limitate privind efectul Sandimmun asupra fertilității la om (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu există date despre reacțiile adverse ale Sandimmun asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Principalele reacții adverse observate în studiile clinice și asociate cu administrarea ciclosporinei includ disfuncție renală, tremor, hirsutism, hipertensiune arterială, diaree, anorexie, greață și vărsături.

Multe din reacțiile adverse asociate cu tratamentul cu ciclosporină sunt dependente de doză și răspund la reducerea dozei. Deși indicațiile sunt diverse, spectrul reacțiilor adverse este, în esență, același; există, totuși, diferențe în incidența și severitatea lor. Ca o consecință a dozelor mari inițiale și a terapiei de întreținere mai îndelungată, necesară după transplant, reacțiile adverse sunt mai frecvente și, de regulă, mai severe la pacienții cu transplant decât la pacienții tratați pentru alte indicații.

Au fost observate reacții anafilactoide în urma administrării i.v. (vezi pct. 4.4).

Infecții și infestări

Pacienții cărora li se administrează terapii imunosupresoare, inclusiv ciclosporină și regimuri care conțin ciclosporină, prezintă un risc ridicat de infecții (virală, bacteriană, fungică, parazitară) (vezi pct. 4.4). Pot apărea infecții atât generalizate, cât și locale. Infecțiile existente pot fi, de asemenea, agravate, iar reactivarea infecțiilor cu Polyomavirus poate conduce la nefropatie asociată cu Polyomavirus (PVAN) sau la apariția leucoencefalopatiei multifocale progresive (LMP) asociată cu virusul JC. Au fost raportate reacții grave și/sau decese.

Neoplazii benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)

Pacienții cărora li se administrează terapii imunosupresoare, inclusiv ciclosporină și regimuri care conțin ciclosporină, prezintă un risc ridicat de apariție a limfoamelor, tulburărilor limfoproliferative și altor tumori, mai ales ale pielii. Frecvența tumorilor crește odată cu intensitatea și durata terapiei (vezi pct. 4.4). Unele tumori pot fi fatale.

Rezumat tabelar al reacțiilor adverse provenite din studii clinice

Reacțiile adverse provenite din studiile clinice (Tabelul 1) sunt enumerate pe baza convenției MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de categoria de frecvență, începând cu cele mai frecvente. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Suplimentar, categoria corespunzătoare de frecvență pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție (CIOMS III): foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin

frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacții adverse provenite din studii clinice

Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente	Leucopenie
Mai puțin frecvente	Trombocitopenie, anemie
Rare	Sindrom hemolitic uremic, anemie microangiopatică hemolitică
Cu frecvență necunoscută*	Microangiopatie trombotică, purpură trombocitopenică trombotică

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvente	Hiperlipidemie.
Frecvente	Hiperglicemie, anorexie, hiperuricemia, hiperkalemia, hipomagneziemie.

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente	Tremor, cefalee.
Frecvente	Convulsii, parestezie.
Mai puțin frecvente	Encefalopatie, inclusiv sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (PRES), semne și simptome cum sunt convulsii, confuzie, dezorientare, capacitate redusă de răspuns la stimuli, agitație, insomnie, tulburări de vedere, orbire corticală, comă, pareză, ataxie cerebelară.
Rare	Polineuropatie motorie.
Foarte rare	Edem al discului optic, inclusiv papiloedem, cu deteriorare vizuală posibilă, secundară hipertensiunii intracraniene benigne.
Cu frecvență necunoscută*	Migrenă.

Tulburări vasculare

Foarte frecvente	Hipertensiune.
Frecvente	Eritem.

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente	Greață, vărsături, disconfort/durere abdominală, diaree, hiperplazie gingivală, ulcer peptic.
Rare	Pancreatită.

Tulburări hepatobiliare

Frecvente	Funcție hepatică anormală (vezi pct. 4.4).
Cu frecvență necunoscută*	Hepatotoxicitate și afectare hepatică, inclusiv colestază, icter, hepatită și insuficiență hepatică, uneori, cu rezultat fatal (vezi pct. 4.4).

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte frecvente	Hirsutism.
Frecvente	Acnee, hipertricoză.
Mai puțin frecvente	Erupții alergice.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvente	Mialgie, crampe musculare.
Rare	Senzație de slăbire a mușchilor, miopatie.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Foarte frecvente	Disfuncție renală (vezi pct. 4.4).
------------------	------------------------------------

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Rare	Tulburări menstruale, ginecomastie.
------	-------------------------------------

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Frecvente	Febră, oboseală.
Mai puțin frecvente	Edem, creștere în greutate.

* Reacții adverse raportate din experiența de după punerea pe piață la care frecvența reacțiilor adverse nu este cunoscută din cauza lipsei de numitor real.

Alte reacții adverse provenite din experiența de punere pe piață

Au existat raportări solicitate și spontane de după punerea pe piață privind hepatotoxicitatea și afectarea hepatică, inclusiv colestază, icter, hepatită și insuficiență hepatică, la pacienții tratați cu ciclosporină. Majoritatea raportărilor au inclus pacienți cu co-morbidități semnificative, boli existente și alți factori, inclusiv complicații infecțioase și medicații cu administrare concomitentă și potențial hepatotoxic. În unele cazuri, mai ales la pacienții cu transplant, au fost raportate decese (vezi pct. 4.4).

Nefrotoxicitate acută și cronică

Pacienții cărora li se administrează tratamente cu inhibitori de calcineurină (ICN), inclusiv ciclosporină și scheme de tratament care conțin ciclosporină, prezintă un risc crescut de apariție a nefrotoxicității acute sau cronice. Au existat raportări din studiile clinice și din experiența de după punerea pe piață, asociate cu administrarea Sandimmun. Cazurile de nefrotoxicitate acută au raportat tulburări ale homeostazei ionice, cum sunt hiperkaliemia, hipomagneziemia și hiperuricemia. Cazurile care au raportat modificări morfologice cronice au inclus hialinoză arteriolară, atrofie tubulară și fibroză interstițială (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Studiile clinice au inclus copii începând cu vârsta de 1 an, cu administrarea dozelor standard de ciclosporină, cu un profil comparabil de siguranță la adulți.

4.9 Supradozaj

LD₅₀ orală de ciclosporină este de 2329 mg/kg la șoareci, 1480 mg/kg la șobolani și >1000 mg/kg la iepuri. LD₅₀ i.v. este de 148 mg/kg la șoareci, 104 mg/kg la șobolani și 46 mg/kg la iepuri.

Simptome

Experiența privind supradozajul acut cu ciclosporină este limitată. Dozele orale de ciclosporină de până la 10 g (aproximativ 150 mg/kg) au fost tolerate cu consecințe clinice relativ minore, precum vărsături, somnolență, cefalee, tahicardie și, la câțiva pacienți, deteriorarea moderat gravă, reversibilă, a funcției renale. Totuși, au fost raportate simptome serioase de intoxicare în urma unei supradoze parenterale accidentale cu ciclosporină la nou-născuții prematuri.

Tratament

În toate cazurile de supradozaj, trebuie urmate măsurile generale de asistență și trebuie aplicat tratament simptomatic. Vărsăturile forțate și spălăturile gastrice pot fi importante în primele câteva ore de la ingerare. Ciclosporina nu este dializabilă în mare măsură, nici nu este eliminată prin hemoperfuzie cu cărbune activ.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, inhibitori de calcineurina, cod ATC: L04AD01.

Ciclosporina (cunoscută și ca ciclosporina A) este o polipeptidă ciclică formată din 11 aminoacizi. Este un agent imunosupresor potent, care, la animale, prelungește supraviețuirea transplanturilor alogene de piele, inimă, rinichi, pancreas, măduvă osoasă, intestin subțire sau plămâni. Studiile făcute arată că ciclosporina inhibă apariția reacțiilor mediate celulare, inclusiv: reacția dirijată împotriva alogrefelor, hipersensibilitatea cutanată întârziată, encefalomielite alergică experimentală, artrita produsă de adjuvantul Freund, reacția grefă-contra-gazdă (GVHD) și, de asemenea, producția de anticorpi dependentă de limfocitele T. La nivel celular, inhibă sinteza și eliberarea de limfokine, inclusiv de interleukina 2 (factorul de creștere al limfocitelor T, TCGF). Ciclosporina blochează

limfocitele aflate în repaus în faza G_0 sau G_1 a ciclului celular și inhibă eliberarea provocată de antigen a limfokinelor de către celulele T activate.

Datele disponibile arată că ciclosporina acționează în mod specific și reversibil asupra limfocitelor. Spre deosebire de agenții citostatici, nu inhibă hematopoieza și nu afectează funcția celulelor fagocitare.

La om au fost făcute cu succes transplanturi de organe și de măduvă osoasă pentru a preveni și a trata respingerea și reacția grefă-contra-gazdă (GVHD). Ciclosporina a fost utilizată cu succes atât la pacienții cu transplant hepatic cu HCV pozitiv, cât și la cei cu HCV negativ. Efectele benefice ale tratamentului cu ciclosporină au fost dovedite și într-o varietate de condiții care sunt cunoscute sau pot fi considerate ca fiind de origine autoimună.

Copii și adolescenți: Ciclosporina s-a dovedit eficace în sindromul nefrotic dependent de corticosteroizi.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

Ciclosporina este distribuită mult în afara volumului sanguin, cu un volum mediu aparent de distribuție de 3,5 l/kg. În sânge, 33-47% se află în plasma, 4-9% în limfocite, 5-12% în granulocite și 41-58% în eritrocite. În plasmă, aproximativ 90% se fixează pe proteinele plasmatică, în special pe lipoproteine.

Metabolizare

Ciclosporina este biotransformată extensiv în aproximativ 15 metaboliți. Metabolizarea are loc, în principal, la nivelul ficatului prin citocromul P450 3A4 (CYP3A4), iar principalele căi de metabolizare constau în mono- și dihidroxilare și N-demetilare în diverse poziții posibile ale moleculei. Toți metaboliții identificați până acum conțin structura peptidică intactă a compusului-sursă; unii posedă o slabă activitate imunosupresoare (până la o zecime din cea a medicamentului nemodificat).

Eliminare

Se evidențiază o variabilitate ridicată a datelor raportate cu privire la timpul terminal de înjumătățire al ciclosporinei, în funcție de testul aplicat și populația-țintă. Timpul terminal de înjumătățire a variat între 6,3 ore la voluntarii sănătoși până la 20,4 ore la pacienții cu boală hepatică severă. Eliminarea se realizează, în principal, prin bilă, numai 6% dintr-o doză orală eliminându-se prin urină și sub 1% eliminându-se în formă nemodificată (vezi pct. 4.2 și 4.4). Timpul de înjumătățire prin eliminare la pacienții cu transplant renal a fost de aproximativ 11 ore, cu un interval între 4 și 25 ore.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

În cadrul unui studiu efectuat la pacienți cu insuficiență renală terminală, clearance-ul sistemic a fost de aproximativ două treimi din CL sistemic mediu al pacienților cu funcție renală normală. Mai puțin de 1% din doza administrată este eliminată prin dializă.

Pacienți cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, poate fi observată o creștere de aproximativ 2 până la 3 ori a expunerii la ciclosporină. În cadrul unui studiu efectuat la pacienți cu boală hepatică, cu ciroză demonstrată în urma biopsiei, timpul terminal de înjumătățire plasmatică a fost de 20,4 ore (interval între 10,8 la 48,0 ore) comparativ cu 7,4 la 11,0 ore la subiecții sănătoși.

Copii și adolescenți

Datele de farmacocinetică provenite de la pacienți copii și adolescenți cărora li s-a administrat Sandimmun Neoral sau Sandimmun sunt foarte limitate. La 15 pacienți cu transplant renal, cu vârsta cuprinsă între 3-16 ani, clearance-ul ciclosporinei din sângele total după administrarea intravenoasă a

Sandimmun a fost de $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg (test: Cyclo-trac specific RIA). În cadrul unui studiu la 7 pacienți cu transplant renal, cu vârsta între 2-16 ani, clearance-ul ciclosporinei a variat între 9,8-15,5 ml/min/kg. La 9 pacienți cu transplant hepatic, cu vârsta între 0,65-6 ani, clearance-ul a fost de $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (test: HPLC). Comparativ cu populațiile adulte cu transplant, diferențele privind biodisponibilitatea dintre Sandimmun Neoral și Sandimmun la copii și adolescenți sunt comparabile cu cele observate la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

În testele sistemice specifice efectuate cu administrare orală (șobolani până la 17 mg/kg și iepuri până la 30 mg/kg și zi, administrare orală), ciclosporina nu a demonstrat efecte teratogene sau mutagene. La doze toxice (la șobolani la 30 mg/kg și la iepuri la 100 mg/kg, administrate oral, zilnic), ciclosporina este embriotoxică și fetotoxică, fapt indicat de creșterea mortalității prenatale și postnatale, ea reducând și greutatea fetală și ducând la retard scheletic.

În cadrul a două studii publicate, iepurii expuși la ciclosporină *in utero* (10 mg/kg/zi subcutanat) au indicat un număr redus de nefroni, hipertrofie renală, hipertensiune sistemică și insuficiență renală progresivă până la vârsta de 35 de săptămâni. Femelele gestante de șobolani care au primit 12 mg/kg/zi de ciclosporină administrată intravenos (de două ori doza recomandată la om prin administrare intravenoasă) au produs fetuși cu o incidență crescută a defectului septal ventricular. Aceste date nu au fost demonstrate la alte specii, iar relevanța lor la om este necunoscută. Studiile efectuate la șobolani femele și masculi nu au demonstrat afectarea fertilității.

Ciclosporina a fost testată printr-un număr de teste *in vitro* și *in vivo* pentru detectarea genotoxicității, fără a evidenția dovezi ale unui potențial mutagen relevant din punct de vedere clinic.

Studiile de carcinogeneză au fost efectuate la femele și masculi de șobolani și șoareci. Într-un studiu la șoareci, cu durată de 78 de săptămâni, la doze de 1, 4 și 16 mg/kg și zi, s-a evidențiat o tendință semnificativă din punct de vedere statistic, de apariție a limfoamelor limfocitice la femele, iar incidența carcinoamelor hepatocelulare au depășit semnificativ valoarea de control, la mijlocul dozei administrate la masculi. În cadrul unui studiu la șobolani, cu durată de 24 de luni, la doze de 0,5 mg/kg, 2 mg/kg și 8 mg/kg și zi, adenoamele celulelor insulare pancreatice au depășit semnificativ rata de control la administrarea dozei scăzute. Carcinoamele hepatocelulare, cât și adenoamele celulelor insulare pancreatice nu au fost dependente de doză.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Etanol anhidru

Macroglicerol ricinoleat/ulei de ricin polietoxilat

6.2 Incompatibilități

Sandimmun concentrat pentru soluție perfuzabilă conține macroglicerol ricinoleat/ulei de ricin polietoxilat, care poate determina desprinderea fatalului de pe clorura de polivinil. Pentru perfuzie trebuie utilizate recipiente din sticlă, dacă sunt disponibile. Recipientele din plastic trebuie utilizate numai dacă sunt conforme cu cerințele privind „Recipientele sterile din plastic pentru sânge uman și componente din sânge” din Farmacopeea Europeană în vigoare. Recipientele și dopurile trebuie să nu conțină ulei de silicon și substanțe uleioase.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale privind temperatură de păstrare. A se păstra în ambalajul original. Odată ce fiola a fost deschisă, conținutul trebuie utilizat imediat. După diluare, soluția trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, condițiile și durata păstrării sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 de ore la o temperatură de 2 până la 8°C dacă diluția nu a fost efectuată în condiții aseptice, controlate și validate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiolă din sticlă incoloră (tip I).
[Se va completa la nivel național.]

6.6 Instrucțiuni privind utilizarea/manipularea

Concentratul pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat în raport de 1:20 până la 1:100 cu soluție salină izotonă sau soluție perfuzabilă de glucoză 5% și administrat prin perfuzare intravenoasă lentă în decurs de 2 până la 6 ore. Soluția diluată trebuie aruncată după 24 de ore.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I - Se va completa la nivel național.]

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Se va completa la nivel național.]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

[Se va completa la nivel național.]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

[Se va completa la nivel național.]

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul {numele SM/Agenției}.

ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sandimmun și denumirile asociate (vezi Anexa I) capsule 25 mg
Sandimmun și denumirile asociate (vezi Anexa I) capsule 50 mg
Sandimmun și denumirile asociate (vezi Anexa I) capsule 100 mg

[Vezi Anexa I - Se va completa la nivel național.]

Ciclosporină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Ciclosporină

[Se va completa la nivel național.]

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține etanol (vezi prospectul pentru informații suplimentare).

[Se va completa la nivel național.]

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă

[Se va completa la nivel național.]

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

[Se va completa la nivel național.]

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

[Se va completa la nivel național.]

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

[Se va completa la nivel național.]

8. DATA DE EXPIRARE

[Se va completa la nivel național.]

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[Se va completa la nivel național.]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

[Se va completa la nivel național.]

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I - Se va completa la nivel național.]

{Nume și adresă}
{telefon}
{fax}>
{e-mail}

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Se va completa la nivel național.]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

[Se va completa la nivel național.]

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[Se va completa la nivel național.]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[Se va completa la nivel național.]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[Se va completa la nivel național.]

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER**BLISTERE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sandimmun și denumirile asociate (vezi Anexa I) capsule 25 mg

Sandimmun și denumirile asociate (vezi Anexa I) capsule 50 mg

Sandimmun și denumirile asociate (vezi Anexa I) capsule 100 mg

[Vezi Anexa I - Se va completa la nivel național.]

Ciclosporină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I - Se va completa la nivel național.]

{Denumirea}

3. DATA DE EXPIRARE

[Se va completa la nivel național.]

4. SERIA DE FABRICAȚIE

[Se va completa la nivel național.]

5. ALTE INFORMAȚII

[Se va completa la nivel național.]

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE ȘI ETICHETA RECIPIENTULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sandimmun și denumirile asociate (vezi Anexa I) 100 mg/ml soluție orală

[Vezi Anexa I - Se va completa la nivel național.]

Ciclosporină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml conține ciclosporină 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține etanol (vezi prospectul pentru informații suplimentare).

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție orală conținând ciclosporină 100 ml per ml.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală

A se citi prospectul înainte de utilizare.

[Se va completa la nivel național.]

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

[Se va completa la nivel național.]

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

[Se va completa la nivel național.]

8. DATA DE EXPIRARE

[Se va completa la nivel național.]

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[Se va completa la nivel național.]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

[Se va completa la nivel național.]

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I - Se va completa la nivel național.]

{Nume și adresă}

{telefon}

{fax}>

{e-mail}

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Se va completa la nivel național.]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

[Se va completa la nivel național.]

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[Se va completa la nivel național.]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[Se va completa la nivel național.]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[Se va completa la nivel național.]

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Sandimmun și denumirile asociate (vezi Anexa I) 50 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
[Vezi Anexa I - Se va completa la nivel național.]

Ciclosporină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare fiolă conține ciclosporină 50 ml/mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține de asemenea: Etanol anhidru, macrogolglicerol ricinoleat/ulei de ricin polietoxilat

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă conținând ciclosporină 50 mg per ml.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă

A se citi prospectul înainte de utilizare.

[Se va completa la nivel național.]

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

[Se va completa la nivel național.]

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

[Se va completa la nivel național.]

8. DATA DE EXPIRARE

[Se va completa la nivel național.]

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[Se va completa la nivel național.]

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

[Se va completa la nivel național.]

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I - Se va completa la nivel național.]

{Nume și adresă}
{telefon}
{fax}>
{e-mail}

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Se va completa la nivel național.]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

[Se va completa la nivel național.]

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[Se va completa la nivel național.]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[Se va completa la nivel național.]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[Se va completa la nivel național.]

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Sandimmun și denumirile asociate (vezi Anexa I) 50 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
[Vezi Anexa I - Se va completa la nivel național.]

Ciclosporină
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

[Se va completa la nivel național.]

3. DATA DE EXPIRARE

[Se va completa la nivel național.]

4. SERIA DE FABRICAȚIE

[Se va completa la nivel național.]

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

[Se va completa la nivel național.]

6. ALTE INFORMAȚII

[Se va completa la nivel național.]

PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Sandimmun capsule 25 mg

Sandimmun capsule 50 mg

Sandimmun capsule 100 mg

ciclosporină

Citiți cu atenție acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să îl dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Sandimmun și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Sandimmun
3. Cum să utilizați Sandimmun
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Sandimmun
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Sandimmun și pentru ce se utilizează

Ce este Sandimmun

Denumirea medicamentului dumneavoastră este Sandimmun. Acesta conține substanța activă ciclosporină. Aceasta aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de imunosupresoare. Aceste medicamente sunt utilizate pentru reducerea reacțiilor imune ale organismului dumneavoastră.

Pentru ce se utilizează Sandimmun și cum acționează

- **Dacă vi s-a efectuat un transplant de organ, măduvă osoasă și celule stem**, funcția medicamentului Sandimmun este de a controla sistemul imun al organismului dumneavoastră. Sandimmun previne rejectia organelor transplantate, blocând dezvoltarea celulelor speciale care, în mod normal, ar ataca țesutul transplantat.
- **Dacă aveți o afecțiune autoimună**, în care organismul, printr-un răspuns imun, își atacă propriile celule, Sandimmun suprimă imunoreacția. Astfel de boli autoimune sunt boli oculare care afectează vederea (uveita intermediară sau posterioară și uveita Behçet), cazuri severe de anumite boli de piele (dermatită atopică/eczemă și psoriazis), artrita reumatoidă severă și afecțiunea renală numită sindrom nefrotic.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Sandimmun

Dacă vi se administrează Sandimmun ca urmare a transplantului, acesta vă va fi prescris numai dumneavoastră de către un medic cu experiență în domeniul transplanturilor și/sau a bolilor autoimune.

Veți observa că informațiile din acest prospect diferă dacă vi se administrează medicamentul pentru transplant sau pentru o boală autoimună.

Respectați instrucțiunile medicului dumneavoastră, chiar dacă acestea diferă de informațiile generale din acest prospect.

Nu luați Sandimmun:

- dacă sunteți alergic la ciclosporină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
- împreună cu preparate care conțin *Hypericum perforatum* (sunătoare).
- împreună cu medicamente care conțin *dabigatran etexilat* (utilizat pentru evitarea apariției cheagurilor de sânge după intervenții chirurgicale) sau *bosentan* și *aliskiren* (utilizate pentru a reduce tensiunea arterială mare).

Nu luați Sandimmun și **spuneți medicului dumneavoastră** dacă cele de mai sus sunt valabile în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua Sandimmun.

Atenționări și precauții

Înainte și în timpul tratamentului cu Sandimmun, spuneți imediat medicului dumneavoastră:

- dacă prezentați orice semne de infecție, cum sunt febra sau durerea în gât. Sandimmun suprimă sistemul imun și, de asemenea, poate afecta capacitatea organismului dumneavoastră de a lupta împotriva infecției.
- dacă aveți probleme cu ficatul.
- dacă aveți probleme cu rinichii. Medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge regulate și vă poate modifica doza, dacă este necesar.
- dacă aveți tensiune arterială mare. Medicul dumneavoastră vă va verifica regulat tensiunea arterială și vă poate da un medicament pentru reducerea tensiunii arteriale, dacă este necesar.
- dacă aveți concentrații reduse de magneziu în organism. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie suplimente de magneziu, mai ales după operație, dacă vi s-a efectuat un transplant.
- dacă aveți concentrații mari de potasiu în sânge.
- dacă aveți gută.
- dacă aveți nevoie de vaccinare.

Dacă prezentați oricare dintre cele de mai sus în timpul tratamentului cu Sandimmun, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Lumina solară și protecția împotriva expunerii la soare

Sandimmun vă suprimă funcționarea sistemului imun, ceea ce crește riscul apariției cancerului, mai ales al pielii și al sistemului limfoid. Trebuie să vă limitați expunerea la razele solare și razele UV astfel:

- purtând haine adecvate de protecție.
- aplicând frecvent cremă solară cu un factor ridicat de protecție.

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua Sandimmun:

- dacă aveți sau ați avut probleme cu alcoolul.
- dacă aveți epilepsie.
- dacă aveți orice probleme cu ficatul.
- dacă sunteți gravidă.
- dacă alăptați.
- dacă acest medicament este prescris pentru un copil.

Dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), spuneți medicului dumneavoastră înainte de a lua Sandimmun, pentru că acest medicament conține alcool (vezi punctul de mai jos „Sandimmun conține alcool”).

Monitorizarea în timpul tratamentului cu Sandimmun

Medicul dumneavoastră va verifica:

- **concentrațiile ciclosporinei din sângele dumneavoastră**, mai ales dacă vi s-a efectuat un transplant,
- **tensiunea arterială** înainte de începerea tratamentului și în mod regulat în timpul tratamentului,

- cât de bine funcționează **ficatul și rinichii** dumneavoastră,
- **concentrațiile lipidelor din sângele dumneavoastră (grăsimi).**

Dacă aveți întrebări despre cum funcționează Sandimmun sau de ce v-a fost prescris acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

În plus, dacă luați Sandimmun pentru o boală care nu este asociată cu transplantul (uveită intermediară sau posterioară și uveită Behçet, dermatită atopică, artrită reumatoidă severă sau sindrom nefrotic), nu luați Sandimmun:

- dacă aveți probleme cu rinichii (cu excepția sindromului nefrotic).
- dacă aveți o infecție care nu este controlată cu medicamente.
- dacă aveți orice tip de cancer.
- dacă aveți tensiune arterială mare (hipertensiune arterială) care nu este controlată cu medicamente. Dacă tensiunea arterială mare apare în timpul tratamentului și nu poate fi controlată, administrarea Sandimmun trebuie întreruptă de medicul dumneavoastră.

Nu luați Sandimmun dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua Sandimmun.

Dacă sunteți tratat pentru uveita Behçet, medicul dumneavoastră vă va supraveghea cu atenție, mai ales dacă prezentați simptome neurologice (de exemplu: pierdere accentuată a memoriei, modificări de personalitate observate în timp, tulburări psihice sau de dispoziție, senzație de arsură la nivelul membrelor, percepție redusă a senzațiilor la nivelul membrelor, senzație de furnicături la nivelul membrelor, slăbiciune la nivelul membrelor, tulburări de mers, durere de cap cu sau fără greață și vărsături, tulburări de vedere, inclusiv mișcare limitată a globului ocular).

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza îndeaproape dacă sunteți vârstnic și sunteți tratat pentru psoriazis sau dermatită atopică. Dacă Sandimmun v-a fost prescris pentru tratarea psoriazisului sau dermatitei atopice, nu trebuie să vă expuneți la orice raze UVB sau fototerapie în timpul tratamentului.

Copii și adolescenți

Sandimmun nu trebuie administrat la copii pentru o boală care nu este asociată cu transplantul, cu excepția tratamentului pentru sindrom nefrotic.

Vârstnici (65 de ani și peste această vârstă)

Există experiență limitată privind administrarea medicamentului Sandimmun la vârstnici. Medicul dumneavoastră trebuie să monitorizeze cât de bine vă funcționează rinichii. Dacă aveți peste 65 de ani și aveți psoriazis sau dermatită atopică, trebuie să fiți tratat cu Sandimmun numai în cazul în care boala este incapacitantă.

Sandimmun împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre medicamentele de mai jos înaintea sau în timpul tratamentului cu Sandimmun:

- Medicamente care vă pot afecta concentrațiile de potasiu. Acestea includ medicamente care conțin potasiu, suplimente de potasiu, comprimate pentru eliminarea apei (diuretice) numite diuretice care economisesc potasiul și unele medicamente care vă reduc tensiunea arterială.
- Metotrexat. Acesta este utilizat pentru a trata tumorile, psoriazisul sever și artrita reumatoidă severă.
- Medicamente care pot crește sau reduce concentrațiile de ciclosporină (substanța activă din Sandimmun) din sângele dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate verifica concentrațiile de ciclosporină din sângele dumneavoastră când începeți sau întrerupeți tratamentul cu alte medicamente.
 - Medicamente care pot crește concentrațiile de ciclosporină din sângele dumneavoastră includ: antibiotice (cum sunt eritromicina sau azitromicina), anti-fungice (voriconazol, itraconazol), medicamente utilizate pentru probleme cu inima sau tensiune arterială

mare (diltiazem, nicardipină, verapamil, amiodaronă), metoclopramid (utilizat pentru stări de rău), contraceptive orale, danazol (utilizate pentru a trata probleme asociate menstruației), medicamente utilizate pentru tratarea gutei (alopurinol), acid colic și derivate (utilizate pentru a trata pietrele biliare), inhibitori de protează utilizați pentru a trata HIV, imatinib (utilizat pentru a trata leucemia sau tumorile), colchicină, telaprevir (utilizat pentru tratarea hepatitei C).

- Medicamente care pot scădea concentrațiile de ciclosporină din sângele dumneavoastră includ: barbiturice (utilizate pentru a vă ajuta să dormiți), unele medicamente anti-convulsivante (cum sunt carbamazepina sau fenitoina), octreotidă (utilizată pentru tratarea acromegaliei sau tumorilor neuroendocrine de la nivel intestinal), medicamente anti-bacteriene utilizate pentru tratarea tuberculozei, orlistat (utilizat pentru a vă ajuta să slăbiți), medicamente pe bază de plante care conțin sunătoare, ticlopidină (utilizată după un accident vascular cerebral), anumite medicamente care reduc tensiunea arterială (bosentan) și terbinafină (un medicament anti-fungic utilizat pentru a trata infecțiile de la nivelul degetelor de la picioare și unghiile de la picioare).
- Medicamente care vă pot afecta rinichii, cum sunt medicamente antibacteriene (gentamicină, tobramicină, ciprofloxacin), medicamente antifungice care conțin amfotericină B, medicamente împotriva infecțiilor căilor urinare care conțin trimetoprim, medicamente pentru cancer care conțin melfalan, medicamente utilizate pentru reducerea cantității de acid din stomac (inhibitori ai secreției de acid, de tipul antagoniștilor receptorilor H₂), tacrolimus, sedative (medicamente non-steroidiene anti-inflamatorii cum este diclofenacul), medicamente care conțin acid fibric (utilizate pentru a reduce cantitatea de grăsimi din sângele dumneavoastră).
- Nifedipină. Acesta este utilizat pentru a trata tensiunea arterială mare și durerea de inimă. Este posibil să vi se umfle gingiile, care pot crește peste dinți, dacă luați nifedipină pe durata tratamentului cu ciclosporină.
- Digoxină (utilizată pentru tratamentul problemelor inimii), medicamente pentru reducerea concentrațiilor colesterolului (inhibitori ai reductazei HMG-CoA, numiți și statine), prednisolon, etopozidă (utilizat pentru tratarea cancerului), repaglinidă (un medicament antidiabetic), imunosupresoare (everolimus, sirolimus), ambrisentan și medicamente specifice anti-cancer, numite antracicliline (cum este doxorubicina).

Dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Sandimmun Neoral.

Sandimmun împreună cu alimente și băuturi

Nu luați Sandimmun cu grapefruit sau suc de grapefruit, pentru că acesta poate influența efectele medicamentului Sandimmun.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră posibilele riscuri privind administrarea Sandimmun Neoral în timpul sarcinii.

- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.** Experiența administrării Sandimmun în timpul sarcinii este limitată. În general, Sandimmun nu trebuie administrat în timpul sarcinii. Dacă este necesar să luați acest medicament, medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră beneficiile și riscurile administrării medicamentului în timpul sarcinii.
- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați.** Nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului cu Sandimmun, pentru că ciclosporina, substanța activă, trece în laptele matern și poate afecta copilul.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Sandimmun conține alcool. Aceasta vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Sandimmun conține etanol

Sandimmun conține aproximativ 12,0% vol etanol (alcool), adică până la 500 mg per doză utilizată în indicațiile de transplant, echivalentul a 15 ml de bere sau 5 ml de vin per doză.

Alcoolul poate dăuna persoanelor cu alcoolism, epilepsie, afecțiuni cerebrale, probleme ale ficatului sau dacă sunteți însărcinată sau alăptați. De asemenea, acest medicament poate fi nociv pentru copii.

Sandimmun conține ulei de ricin

Sandimmun conține ulei de ricin care poate cauza disconfort stomacal și diaree.

Sandimmun conține sorbitol

Dacă aveți intoleranță la unele zaharuri, informați-l pe medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să utilizați Sandimmun

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Nu depășiți doza recomandată.

Medicul dumneavoastră va stabili cu atenție doza din acest medicament, în funcție de nevoile dumneavoastră. O doză prea mare din acest medicament vă poate afecta rinichii. Veți face analize de sânge regulate și vizite la spital, mai ales după un transplant. Acest lucru vă va da ocazia să discutați cu medicul dumneavoastră despre tratament și despre orice probleme pe care le puteți avea.

Cât de mult Sandimmun să utilizați

Medicul dumneavoastră va stabili doza corectă de Sandimmun pentru dumneavoastră în funcție de greutatea dumneavoastră corporală și de motivul pentru care luați acest medicament. Medicul dumneavoastră vă va spune și cât de des puteți lua medicamentul.

- **La adulți:**

Transplant de organ sau de măduvă osoasă

- Doza totală este cuprinsă, în mod obișnuit, între 2 mg/kg și zi și 15 mg/kg și zi, împărțită în două prize.
- În general, dozele mai mari sunt folosite înainte și imediat după transplant. Dozele mai mici sunt folosite după ce organul sau măduva osoasă transplantată s-au stabilizat.
- Medicul dumneavoastră va stabili doza la valoarea ideală pentru dumneavoastră. Pentru a face acest lucru, este posibil fie necesar să vă facă unele analize de sânge.

Uveită endogenă

- Doza zilnică totală este cuprinsă, în mod obișnuit, între 5 mg/kg corp și zi și 7 mg/kg și zi, împărțită în două prize.

Sindrom nefrotic

- Doza zilnică totală este, în mod obișnuit, de 5 mg/kg, împărțită în două prize. La pacienții cu probleme renale, doza inițială luată zilnic nu trebuie să fie mai mare de 2,5 mg/kg.

Artrită reumatoidă severă

- Doza zilnică totală este cuprinsă, în mod obișnuit, între 3 mg/kg și zi și 5 mg/kg corp și zi, împărțită în două prize.

Psoriazis și dermatita atopică

- Doza totală este cuprinsă, în mod obișnuit, între 2,5 mg/kg și 5,0 mg/kg corp, împărțită în două prize.

• La copii:

Sindrom nefrotic

- Doza totală zilnică la copii este, în mod obișnuit, de 6 mg/kg, împărțită în două prize. La pacienții cu probleme renale, doza inițială luată zilnic nu trebuie să fie mai mare de 2,5 mg/kg.

Urmați exact instrucțiunile medicului dumneavoastră și nu modificați niciodată singuri doza, indiferent cât de bine vă simțiți.

Dacă ați utilizat anterior o altă formă farmaceutică cu administrare orală care conține ciclosporină

După trecerea de la forma farmaceutică cu administrare orală la o altă formă farmaceutică:

- Medicul dumneavoastră vă va monitoriza mai îndeaproape o scurtă perioadă de timp.
- Este posibil să prezentați unele reacții adverse. Dacă se întâmplă acest lucru, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului. Este posibil să aveți nevoie să vi se modifice doza. Nu vă modificați niciodată singur doza, dacă medicul nu v-a sfătuit astfel.

Când să utilizați Sandimmun

Luați Sandimmun **la aceeași oră, în fiecare zi**. Acest lucru este foarte important dacă sunteți un pacient la care s-a efectuat un transplant.

Cum să utilizați Sandimmun

Dozele dumneavoastră zilnice trebuie să fie administrate mereu în 2 părți.

Scoateți capsulele din blister. Înghițiți capsulele întregi, cu apă.

Cât timp trebuie să utilizați Sandimmun

Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp trebuie să luați Sandimmun, în funcție de faptul că îl luați după un transplant sau pentru tratamentul unei afecțiuni dermatologice severe, artrită reumatoidă, uveită sau sindrom nefrotic. Pentru tratarea eczemei severe, tratamentul durează, în mod normal, 8 săptămâni.

Continuați să luați Sandimmun atâta timp cât vă spune medicul dumneavoastră.

Dacă aveți întrebări despre cât timp să luați Sandimmun, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Dacă utilizați mai mult Sandimmun decât trebuie

Dacă luați accidental prea mult din acest medicament, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau duceți-vă la departamentul de urgență al celui mai apropiat spital. Este posibil să aveți nevoie de îngrijire medicală.

Dacă uitați să utilizați Sandimmun

- Dacă uitați să luați o doză, luați una imediat ce vă amintiți. Totuși, dacă nu se apropie ora să luați următoarea doză, continuați ca mai înainte.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Sandimmun

Nu opriți tratamentul cu Sandimmun dacă nu vă spune medicul dumneavoastră.

Continuați să luați Sandimmun chiar dacă vă simțiți bine. Întreruperea tratamentului cu Sandimmun poate crește riscul respingerii organului transplantat.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

- Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului imunitar, ciclosporina poate influența capacitatea organismului dumneavoastră de a lupta cu infecția și poate cauza tumori sau alte tipuri de cancer, mai ales ale pielii. Semnele infecției pot fi febra sau durerea de gât.
- Modificări ale vederii, pierdere a coordonării, neîndemânare, pierdere a memoriei, dificultate de vorbire sau de a înțelege ceea ce spun alții și slăbiciune musculară. Acestea pot fi semne ale unei infecții ale creierului, numită leucoencefalopatie multifocală progresivă.
- Problemele legate de creier, cu semne cum sunt convulsii, confuzie, dezorientare, receptivitate redusă, modificări de personalitate, agitație, insomnie, modificări ale vederii, orbire, comă, paralizie a unei părți a corpului sau a întregului corp, gât înțepenit, pierdere a coordonării, cu sau fără vorbire neobișnuită sau mișcări neobișnuite ale ochilor.
- Umflare a părții din spate a ochilor. Aceasta poate fi asociată cu vedere încețoșată. De asemenea, vederea vă poate fi afectată din cauza presiunii ridicate de la nivelul capului (hipertensiune intracraniană benignă).
- Probleme cu ficatul sau deteriorare a acestuia, cu sau fără îngălbenirea ochilor și pielii, greață, pierdere a apetitului alimentar și urină închisă la culoare.
- Probleme cu rinichii, care pot reduce semnificativ cantitatea de urină produsă de organismul dumneavoastră.
- Număr redus de globule roșii sau trombocite. Semnele includ paloare a pielii, oboseală, dificultăți la respirație, urină închisă la culoare (acesta este un semn al deteriorării globulelor roșii din sânge), învinețire sau sângerare fără motive evidente, confuzie, dezorientare, stare de alertă redusă și probleme cu rinichii.

Alte reacții adverse includ:

Reacții adverse foarte frecvente: *Aceste reacții adverse pot afecta peste 1 pacient din 10.*

- Afecțiuni ale rinichilor.
- Tensiune arterială mare.
- Dureri de cap.
- Tremurături necontrolate ale corpului.
- Creștere excesivă a părului de pe corp și față.
- Concentrații crescute ale grăsimilor din sânge.

Dacă oricare dintre aceste reacții vă afectează grav, **spuneți medicului dumneavoastră.**

Reacții adverse frecvente: *Aceste reacții adverse pot afecta între 1 și 10 pacienți din 100.*

- Episoade epileptice (convulsii).
- Probleme cu ficatul.
- Concentrații crescute ale zahărului din sânge.
- Oboseală.
- Pierdere a apetitului alimentar.
- Greață (senzație de rău), vărsături, durere abdominală, constipație, diaree.
- Creștere excesivă a părului.
- Acnee, bufeuri.
- Febră.
- Număr redus al celulelor albe din sânge.
- Senzație de amorțire sau furnicăături.

- Durere la nivelul mușchilor, spasm muscular.
- Ulcer la nivelul stomacului.
- Creștere excesivă a gingiilor.
- Concentrații crescute ale acidului uric sau potasiului din sânge, concentrații reduse de magneziu în sângele dumneavoastră.

Dacă oricare dintre aceste reacții vă afectează grav, **spuneți medicului dumneavoastră.**

Reacții adverse mai puțin frecvente: *Aceste reacții adverse pot afecta între 1 și 10 pacienți din 1000.*

- Simptome ale unor tulburări la nivelul creierului, inclusiv convulsii bruște, confuzie, insomnie, dezorientare, tulburări de vedere, inconștiență, senzație de slăbiciune la nivelul membrelor, afectare a mișcărilor.
- Erupții trecătoare pe piele.
- Umflare generalizată.
- Luare în greutate.
- Număr redus al celulelor roșii din sânge, număr redus al trombocitelor din sângele dumneavoastră, ceea ce ar putea crește riscul apariției sângerărilor.

Dacă oricare dintre aceste reacții vă afectează grav, **spuneți medicului dumneavoastră.**

Reacții adverse rare: *Aceste reacții adverse pot afecta între 1 și 10 pacienți din 10000.*

- Probleme cu nervii, însoțite de amorțeală sau furnicături la nivelul degetelor de la mâini și picioare.
- Inflamație a pancreasului, cu durere severă în partea superioară a abdomenului.
- Slăbiciune la nivelul mușchilor, pierdere a capacității musculare, durere la nivelul mușchilor picioarelor sau mâinilor sau în orice altă parte a corpului.
- Distrugere a celulelor roșii din sânge, implicând probleme ale rinichilor, cu simptome cum sunt umflare a feței, stomacului, mâinilor și/sau picioarelor, urinare redusă, dificultăți la respirație, durere la nivelul pieptului, convulsii, inconștiență.
- Modificări ale ciclului menstrual, mărire a sânilor la bărbați.

Dacă oricare dintre aceste reacții vă afectează grav, **spuneți medicului dumneavoastră.**

Reacții adverse foarte rare: *Aceste reacții adverse pot afecta între 1 și 10 pacienți din 100000.*

- Umflare în partea din spatele ochilor, care poate fi asociată cu o creștere a presiunii în interiorul craniului și tulburări de vedere.

Dacă oricare dintre aceste reacții vă afectează grav, **spuneți medicului dumneavoastră.**

Alte reacții adverse cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

- Probleme grave ale ficatului, cu sau fără îngălbenire a ochilor sau pielii, greață (senzație de rău), pierdere a poftei de mâncare, urină închisă la culoare, umflare a feței, picioarelor, mâinilor și/sau întregului corp.
- Sângerare sub piele sau apariție de pete purpurii pe piele, sângerare bruscă, fără cauză evidentă.
- Migrenă sau durere severă de cap, deseori cu senzație și stare generală de rău (greață, vărsături) și sensibilitate crescută la lumină.

Dacă oricare dintre aceste reacții vă afectează grav, **spuneți medicului dumneavoastră.**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect.

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

Nu există reacții adverse suplimentare anticipate să apară la copii și adolescenți în comparație cu adulții.

5. Cum se păstrează Sandimmun

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj.
- Nu păstrați capsulele într-un loc cald (temperatura maximă 25°C).
- Lăsați capsulele în blister. Scoateți-le numai când este momentul administrării medicamentului.
- Când deschideți un blister, se observă un miros caracteristic. Acest lucru este normal și nu înseamnă că este ceva în neregulă cu capsulele.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Sandimmun

- Substanța activă este ciclosporina. Fiecare capsulă conține ciclosporină 25 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - o Conținutul capsulei: etanol anhidru, ulei de porumb interesterificat, ulei de porumb rafinat.
 - o Capsula: oxid roșu de fier (E172), dioxid de titan (E 171), glicerol 85%, sirop special de sorbitol, gelatină.
- Substanța activă este ciclosporina. Fiecare capsulă conține ciclosporină 50 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - o Conținutul capsulei: etanol anhidru, ulei de porumb interesterificat, ulei de porumb rafinat.
 - o Capsula: oxid galben de fier (E172), dioxid de titan (E171), glicerol 85%, sirop special de sorbitol, gelatină.
- Substanța activă este ciclosporina. Fiecare capsulă conține ciclosporină 100 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - o Conținutul capsulei: etanol anhidru, ulei de porumb interesterificat, ulei de porumb rafinat.
 - o Capsula: oxid roșu de fier (E172), dioxid de titan (E 171), glicerol 85%, sirop special de sorbitol, gelatină.

Cum arată Sandimmun și conținutul ambalajului

Sandimmun capsule 25 mg sunt de culoare roz și ovale.

Sandimmun capsule 50 mg sunt de culoare galben intens și alungite.

Sandimmun capsule 100 mg sunt de culoare roz deschis, mat, și alungite.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

[A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European sub următoarele denumiri comerciale:

{Numele Statului Membru} {Denumirea comercială a medicamentului}

{Numele Statului Membru} {Denumirea comercială a medicamentului}

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA} {luna AAAA}.

[A se completa la nivel național]

Prospect: Informații pentru utilizator

Sandimmun 100 mg/ml soluție orală

ciclosporină

Citiți cu atenție acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să îl dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Sandimmun și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Sandimmun
3. Cum să utilizați Sandimmun
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Sandimmun
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Sandimmun și pentru ce se utilizează

Ce este Sandimmun

Denumirea medicamentului dumneavoastră este Sandimmun. Acesta conține substanța activă ciclosporină. Aceasta aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de imunosupresoare. Aceste medicamente sunt utilizate pentru reducerea reacțiilor imunitare ale organismului dumneavoastră.

Pentru ce se utilizează Sandimmun și cum acționează

- **Dacă ați suferit un transplant de organ, măduvă osoasă și celule stem**, funcția medicamentului Sandimmun este de a controla sistemul imunitar al organismului dumneavoastră. Sandimmun previne rejectia organelor transplantate, blocând dezvoltarea celulelor speciale care, în mod normal, ar ataca țesutul transplantat.
- **Dacă suferiți de o afecțiune autoimună**, în care organismul, printr-un răspuns imun, atacă celulele din organism, Sandimmun suprimă imunoreacția. Astfel de boli autoimune sunt boli oculare care afectează vederea (uveita intermediară sau posterioară și uveita Behçet), cazuri severe de anumite boli de piele (dermatită atopică/eczemă și psoriazis), artrita reumatoidă severă și afecțiunea renală numită sindrom nefrotic.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Sandimmun

Dacă vi se administrează Sandimmun în urma transplantului, acesta vă va fi prescris numai dumneavoastră de către un medic cu experiență în domeniul transplanturilor și/sau a bolilor autoimune.

Veți observa că informațiile din acest prospect diferă dacă vi se administrează medicamentul pentru transplant sau pentru o boală autoimună.

Respectați instrucțiunile medicului dumneavoastră chiar dacă acestea diferă de informațiile generale din acest prospect.

Nu luați Sandimmun:

- dacă sunteți alergic la ciclosporină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
- împreună cu produse care conțin *Hypericum perforatum* (sunătoare).
- împreună cu produse care conțin *dabigatran etexilat* (utilizat pentru evitarea apariției cheagurilor de sânge după intervenții chirurgicale) sau *bosentan* și *aliskiren* (utilizate pentru a reduce tensiunea arterială mare).

Nu luați Sandimmun și **spuneți medicului dumneavoastră** dacă cele de mai sus vi se potrivesc. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua Sandimmun.

Atenționări și precauții**Înainte și în timpul tratamentului cu Sandimmun, spuneți imediat medicului dumneavoastră:**

- dacă prezentați orice semne de infecție, cum sunt febra sau durerea în gât. Sandimmun suprimă sistemul imunitar și, de asemenea, poate afecta capacitatea organismului dumneavoastră de a lupta împotriva infecției.
- dacă aveți probleme cu ficatul.
- dacă aveți probleme cu rinichii. Medicul dumneavoastră vă va efectua analize regulate la sânge și vă poate modifica doza, dacă este necesar.
- dacă prezentați tensiune arterială mare. Medicul dumneavoastră vă va verifica regulat tensiunea arterială și vă poate da un medicament pentru reducerea tensiunii arteriale, dacă este necesar.
- dacă aveți niveluri reduse de magneziu în organism. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie suplimente de magneziu, mai ales după operație, dacă vi s-a efectuat un transplant.
- dacă aveți niveluri mari de potasiu în sânge.
- dacă aveți gută.
- dacă aveți nevoie de vaccinare.

Dacă prezentați oricare dintre cele de mai sus în timpul tratamentului cu Sandimmun, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Lumina solară și protecția împotriva expunerii la soare

Sandimmun suprimă funcționarea sistemului dumneavoastră imunitar, ceea ce crește riscul apariției cancerului, mai ales al pielii și al sistemului limfoid. Trebuie să vă limitați expunerea la razele solare și razele UV astfel:

- purtând haine adecvate de protecție.
- aplicând frecvent cremă solară cu un factor ridicat de protecție.

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua Sandimmun:

- dacă aveți sau ați avut probleme cu alcoolul.
- dacă suferiți de epilepsie.
- dacă aveți orice probleme cu ficatul.
- dacă sunteți gravidă.
- dacă alăptați.
- dacă acest medicament este prescris pentru un copil.

Dacă oricare dintre cele de mai sus vi se potrivește (sau dacă nu sunteți sigur), spuneți medicului dumneavoastră înainte de a lua Sandimmun pentru că acest medicament conține alcool (vezi punctul de mai jos „Sandimmun conține alcool”).

Monitorizarea în timpul tratamentului cu Sandimmun

Medicul dumneavoastră va verifica:

- **concentrațiile ciclosporinei din sângele dumneavoastră**, mai ales dacă aveți un transplant,
- **tensiunea arterială** înainte de începerea tratamentului și în mod regulat în timpul tratamentului,
- cât de bine funcționează **ficatul și rinichii** dumneavoastră,
- **lipidele din sângele dumneavoastră (grăsimi)**.

Dacă aveți întrebări despre cum funcționează Sandimmun sau de ce acest medicament v-a fost prescris, adresați-vă medicului dumneavoastră.

În plus, dacă luați Sandimmun pentru o boală care nu este asociată cu transplantul (uveită intermediară sau posterioară și uveită Behçet's, dermatită atopică, artrită reumatoidă severă sau sindrom nefrotic), nu luați Sandimmun:

- dacă aveți probleme cu rinichii (cu excepția sindromului nefrotic).
- dacă aveți o infecție care nu este controlată cu medicație.
- dacă aveți orice tip de cancer.
- dacă aveți tensiune arterială mare (hipertensiune) care nu este controlată cu medicație. Dacă tensiunea arterială mare apare în timpul tratamentului și nu poate fi controlată, administrarea Sandimmun trebuie întreruptă de medicul dumneavoastră.

Nu luați Sandimmun dacă oricare dintre cele de mai sus vi se potrivește. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua Sandimmun.

Dacă sunteți tratat pentru uveita Behçet, medicul dumneavoastră vă va supraveghea cu atenție, mai ales dacă prezentați simptome neurologice (de exemplu: pierderea crescută a memoriei, modificări de personalitate observate în timp, tulburări psihiatrice sau de dispoziție, senzație de arsură la nivelul membrelor, senzație redusă la nivelul membrelor, senzație de furnicături la nivelul membrelor, slăbiciune la nivelul membrelor, tulburări de mers, durere de cap cu sau fără greață și vărsături, tulburări de vedere, inclusiv mișcare limitată a globului ocular).

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza îndeaproape dacă sunteți vârstnic și sunteți tratat pentru psoriazis sau dermatită atopică. Dacă Sandimmun v-a fost prescris pentru tratarea psoriazisului sau dermatitei atopice, nu trebuie să vă expuneți la orice raze UVB sau fototerapie în timpul tratamentului.

Copii și adolescenți

Sandimmun nu trebuie administrat la copii pentru o boală care nu este asociată cu transplantul, cu excepția tratamentului pentru sindrom nefrotic.

Vârstnici (65 de ani și peste această vârstă)

Există experiență limitată privind administrarea medicamentului Sandimmun la vârstnici. Medicul dumneavoastră trebuie să monitorizeze cât de bine vă funcționează rinichii. Dacă aveți peste 65 de ani și suferiți de psoriazis sau dermatită atopică, trebuie să fiți tratat cu Sandimmun numai în cazul în care boala este incapacitantă.

Sandimmun împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre medicamentele de mai jos înaintea sau în timpul tratamentului cu Sandimmun:

- Medicamente care vă pot afecta nivelurile de potasiu. Acestea includ medicamente care conțin potasiu, suplimente de potasiu, comprimate pentru eliminarea apei (diuretice) numite diuretice care economisesc potasiul și unele medicamente care vă reduc tensiunea arterială.
- Metotrexat. Acesta este utilizat pentru a trata tumori, psoriazis sever și artrita reumatoidă severă.
- Medicamente care pot crește sau reduce nivelul de ciclosporină (substanța activă din Sandimmun) din sângele dumneavoastră. Doctorul dumneavoastră poate verifica nivelul de ciclosporină din sângele dumneavoastră când începeți sau întrerupeți tratamentul cu alte medicamente.
 - Medicamente care pot crește nivelul de ciclosporină din sângele dumneavoastră includ: antibiotice (cum sunt eritromicina sau azitromicina), anti-fungice (voriconazol, itraconazol), medicamente utilizate pentru probleme cu inima sau tensiune arterială mare (diltiazem, nicardipină, verapamil, amiodaronă), metoclopramid (utilizat pentru stări de rău), contraceptive orale, danazol (utilizate pentru a trata probleme asociate menstruației), medicamente utilizate pentru tratarea gutei (alopurinol), acid colic și derivate (utilizate pentru a trata pietrele biliare), inhibitori de protează utilizați pentru

- a trata HIV, imatinib (utilizat pentru a trata leucemia sau tumorile), colchicine, telaprevir (utilizat pentru tratarea hepatitei C).
- Medicamente care pot scădea nivelul de ciclosporină din sângele dumneavoastră includ: barbiturice (utilizate pentru a vă ajuta să dormiți), unele medicamente anti-convulsante (cum sunt carbamazepina sau fenitoina), octreotidă (utilizată pentru tratarea acromegaliei sau tumorilor neuroendocrine de la nivel intestinal), medicamente anti-bacteriene utilizate pentru tratarea tuberculozei, orlistat (utilizat pentru a vă ajuta să slăbiți), medicamente pe bază de plante care conțin sunătoare, ticlopidină (utilizată după un accident vascular cerebral), anumite medicamente care reduc tensiunea arterială (bosentan) și terbinafina (un medicament anti-fungic utilizate pentru a trata infecțiile de la nivelul degetelor de la picioare și unghiile de la picioare).
 - Medicamente care vă pot afecta rinichii, precum medicamente antibacteriene (gentamicină, tobramicină, ciprofloxacina), medicamente antifungice care conțin amfotericină B, medicamente împotriva infecțiilor căilor urinare conținând trimetoprim, medicamente pentru cancer care conțin melfalan, medicamente utilizate pentru reducerea cantității de acid din stomac (inhibitori ai secreției de acid de tipul antagoniștilor receptorilor H₂), tacrolimus, sedative (medicamente non-steroidale anti-inflamatorii cum este diclofenacul), medicamente cu acid fibric (utilizate pentru a reduce cantitatea de grăsimi din sângele dumneavoastră).
 - Nifedipină. Acesta este utilizat pentru a trata tensiunea arterială mare și durerea de inimă. Este posibil să vi se umfle gingiile care pot crește peste dinți dacă luați nifedipină pe durata tratamentului cu ciclosporină.
 - Digoxină (utilizată pentru tratamentul problemelor cardiace), medicamente pentru reducerea colesterolului (inhibitori ai reductazei HMG-CoA, numiți și statine), prednisolon, etopozidă (utilizat pentru tratarea cancerului), repaglinidă (un medicament antidiabetic), imunosupresoare (everolimus, sirolimus), ambrisentan și medicamente specifice anti-cancer numite antracicline (cum este doxorubicina).

Dacă oricare dintre cele de mai sus vi se potrivește (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Sandimmun.

Sandimmun împreună cu alimente și băuturi

Nu luați Sandimmun cu grapefruit sau suc de grapefruit pentru că acesta poate influența efectele medicamentului Sandimmun.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră posibilele riscuri privind administrarea Sandimmun în timpul sarcinii.

- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți însărcinată sau intenționați să rămâneți însărcinată.** Experiența administrării Sandimmun în timpul sarcinii este limitată. În general, Sandimmun nu trebuie administrat în timpul sarcinii. Dacă este necesar să luați acest medicament, medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră beneficiile și riscurile administrării medicamentului în timpul sarcinii.
- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați.** Nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului cu Sandimmun pentru că ciclosporina, substanța activă, trece în laptele matern și poate afecta copilul.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Sandimmun conține alcool. Aceasta vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Sandimmun conține etanol

Sandimmun conține aproximativ 12,0% vol etanol (alcool), adică până la 500 mg per doză în indicațiile de transplant, echivalentul a 15 ml de bere sau 5 ml de vin per doză.

Alcoolul poate dăuna persoanelor care suferă de alcoolism, epilepsie, afecțiuni cerebrale, probleme hepatice sau dacă sunteți însărcinată sau alăptați. De asemenea, acest medicament poate fi nociv pentru copii.

Sandimmun conține ulei de ricin

Sandimmun conține ulei de ricin care poate cauza disconfort stomacal și diaree.

3. Cum să utilizați Sandimmun

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.
Nu depăși doza recomandată.

Medicul dumneavoastră va stabili cu atenție doza din acest medicament, în funcție de nevoile dumneavoastră. O doză prea mare din acest medicament vă poate afecta rinichii. Veți face analize regulate la sânge și vizite la spital, mai ales după un transplant. Acest lucru vă va da ocazia să discutați cu medicul dumneavoastră despre tratament și despre orice probleme pe care le puteți avea.

Cât de mult Sandimmun să utilizați

Medicul dumneavoastră va stabili doza corectă de Sandimmun pentru dumneavoastră în funcție de masa dumneavoastră corporală și motivul pentru care luați acest medicament. Medicul dumneavoastră vă va spune și cât de des puteți lua medicamentul.

- **La adulți:**

- Transplant de organ sau de măduvă osoasă**

- Doza totală este, în mod obișnuit, de 2 mg/kg și zi și 15 mg/kg și zi, împărțită în două prize.
 - În general, dozele mai mari sunt folosite înainte și imediat după transplant. Dozele mai mici sunt folosite după ce organul sau măduva osoasă transplantată s-au stabilizat.
 - Medicul dumneavoastră va stabili doza la valoarea ideală pentru dumneavoastră. Pentru a face acest lucru, este posibil să aibă nevoie să vă facă unele analize de sânge.

- Uveită endogenă**

- Doza zilnică totală este, în mod obișnuit, de 5 mg/kg corp și zi și de 7 mg/kg și zi, împărțită în două doze.

- Sindrom nefrotic**

- Doza zilnică totală este, în mod obișnuit, de 5 mg/kg, împărțită în două prize. La pacienții cu probleme renale, prima doză luată zilnic nu trebuie să fie mai mare de 2,5 mg/kg corp.

- Artrită reumatoidă severă**

- Doza zilnică totală este, în mod obișnuit, de 3 mg/kg și zi și de 5 mg/kg corp și zi, în două prize.

- Psoriazis și dermatita atopică**

- Doza totală este, în mod obișnuit, de 2,5 mg/kg și zi și de 5,0 mg/kg corp, împărțită în două prize.

- **La copii:**

- Sindrom nefrotic**

- Doza totală zilnică la copii este, în mod obișnuit, de 6 mg/kg corp, împărțită în două prize. La pacienții cu probleme renale, prima doză luată zilnic nu trebuie să fie mai mare de 2,5 mg/kg corp.

Urmați exact instrucțiunile medicului dumneavoastră și nu modificați niciodată singuri doza, indiferent cât de bine vă simțiți.

Dacă ați utilizat anterior o altă formulă orală de ciclosporină

După trecerea de la formula orală la o altă formulă:

- Medicul dumneavoastră vă va monitoriza mai îndeaproape o scurtă perioadă de timp.

- Este posibil să prezentați unele reacții adverse. Dacă se întâmplă acest lucru, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului. Este posibil să aveți nevoie să vi se ajusteze doza. Nu vă ajustați niciodată singur doza dacă medicul nu v-a sfătuit astfel.

Când să utilizați Sandimmun

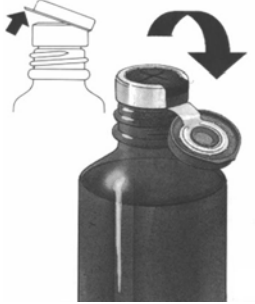
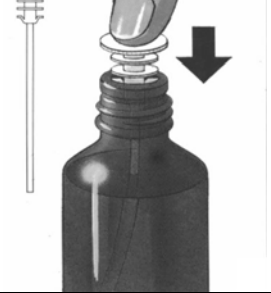
Luați Sandimmun **la aceeași oră în fiecare zi**. Acest lucru este foarte important dacă sunteți un pacient care a suferit un transplant.

Cum să utilizați Sandimmun

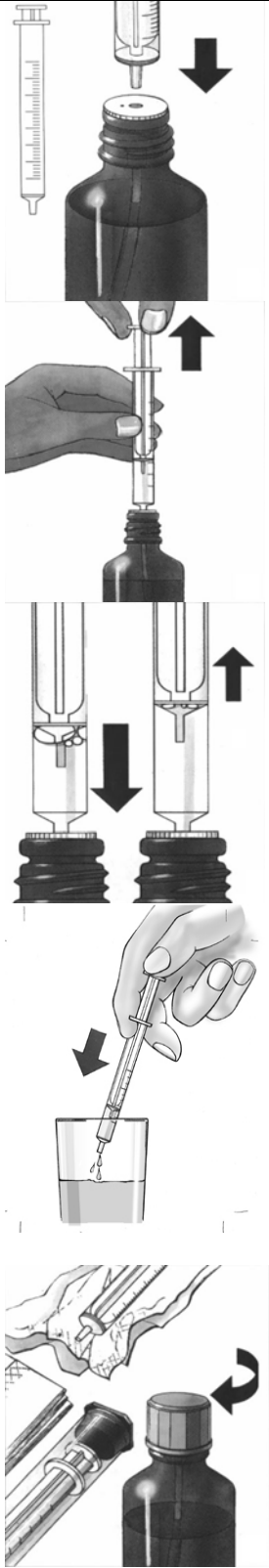
Dozele dumneavoastră zilnice trebuie să fie administrate mereu în 2 părți.

- Pentru utilizarea inițială, urmați pașii 1 la 9.
- Pentru utilizare ulterioară, urmați pașii 5 la 9.

Începerea unui nou flacon de Sandimmun soluție orală

1.	Ridicați capacul de plastic din mijlocul inelului metalic.	
2.	Rupeți complet inelul de siguranță.	
3.	Îndepărtați dopul negru și aruncați-l.	
4.	Împingeți ferm tubul cu opritorul alb, în gâtul flaconului.	

Măsurarea dozei dumneavoastră

5.	Alegeți seringă în funcție de cât de mult medicament trebuie să măsurați: - Pentru volume mai mici sau egale cu 1 ml, se folosește seringă de 1 ml. - Pentru un volum mai mare de 1 ml, se folosește seringă de 4 ml. Introduceți vârful seringii în opritorul alb.	
6.	Trageți pistonul până când ați extras cantitatea corectă de medicament. - Partea inferioară a pistonului trebuie să fie în fața gradației de pe seringă care indică cantitatea de medicament.	
7.	Apăsați și retrageți pistonul de câteva ori - Astfel se elimină orice bule mari de aer. Nu contează prezența câtorva bule mici în seringă. Aceasta nu va afecta doza în niciun fel. Asigurați-vă că seringă conține cantitatea corectă de medicament. Apoi, scoateți seringă din flacon.	
8.	Împingeți medicamentul din seringă într-un pahar mic (nu din plastic) care conține puțin lichid, preferabil o băutură rece de ciocolată, lapte, suc de fructe sau cola. - Asigurați-vă că seringă nu atinge lichidul din flacon. - Amestecați și beți imediat tot amestecul din pahar.	
9.	După folosire, ștergeți seringă pe exterior cu un șervețel uscat. - Apoi așezați seringă înapoi în cutie. - Lăsați opritorul alb și tubul în flacon. - Închideți flaconul cu capacul prevăzut.	

Cât timp trebuie să utilizați Sandimmun

Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp trebuie să luați Sandimmun în funcție de faptul că îl luați după un transplant sau pentru tratamentul unei afecțiuni dermatologice severe, artrită reumatoidă, uveită sau sindrom nefrotic. Pentru tratarea eczemei severe, tratamentul durează, în mod normal, 8 săptămâni.

Continuați să luați Sandimmun atâta timp cât vă spune medicul dumneavoastră.

Dacă aveți întrebări despre cât timp să luați Sandimmun, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

Dacă utilizați mai mult Sandimmun decât trebuie

Dacă luați accidental prea mult din acest medicament, spuneți imediat medicului dumneavoastră sau duceți-vă la cea mai apropiată unitate spitalicească de urgență. Este posibil să aveți nevoie de îngrijire medicală.

Dacă uitați să utilizați Sandimmun

- Dacă uitați să luați o doză, luați una imediat ce vă amintiți. Totuși, dacă nu se apropie ora să luați următoarea doză, continuați ca mai înainte.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Sandimmun

Nu opriți tratamentul cu Sandimmun dacă nu vă spune medicul dumneavoastră.

Continuați să luați Sandimmun chiar dacă vă simțiți bine. Întreruperea tratamentului cu Sandimmun poate crește riscul respingerii organului transplantat.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

- Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului imunitar, ciclosporina poate influența capacitatea organismului dumneavoastră de a lupta cu infecția și poate cauza tumori sau alte tipuri de cancer, mai ales ale pielii. Semnele infecției pot fi febra sau durerea de gât.
- Modificări ale vederii, pierderea coordonării, neîndemânare, pierderea memoriei, dificultate de vorbire sau înțelegere a ceea ce spun alții și slăbiciune musculară. Acestea pot fi semne ale unei infecții ale creierului, numită leucoencefalopatie multifocală progresivă.
- Problemele legate de creier, cu semne cum sunt crize, confuzie, dezorientare, receptivitate redusă, modificări de personalitate, agitație, insomnie, modificări ale vederii, orbire, comă, paralizie a unei părți a corpului sau a întregului corp, gât înțepenit, pierderea coordonării, cu sau fără vorbire neobișnuită sau mișcări oculare neobișnuite.
- Umflarea părții din spate a ochilor. Aceasta poate fi asociată cu vedere încetoșată. De asemenea, vă poate afecta vederea din cauza presiunii ridicate de la nivelul capului dumneavoastră (hipertensiune intracraniană benignă).
- Probleme cu ficatul sau deteriorarea acestuia, cu sau fără îngălbenirea ochilor și pielii, greață, pierderea apetitului alimentar și urină închisă la culoare.
- Probleme cu rinichii, care pot reduce semnificativ cantitatea de urină produsă de organismul dumneavoastră.
- Nivel redus de globule roșii sau trombocite. Semnele includ îngălbenirea pielii, oboseală, respirație întretăiată, urină închisă la culoare (acesta este un semn al deteriorării globulelor roșii din sânge), învinețire sau sângerare fără motive evidente, confuzie, dezorientare, stare redusă de alertă și probleme cu rinichii.

Alte reacții adverse includ:

Reacții adverse foarte frecvente: *Aceste reacții adverse pot afecta peste 1 pacient din 10.*

- Afecțiuni ale rinichilor.
- Hipertensiune.
- Dureri de cap.
- Tremurături necontrolate ale corpului.
- Creșterea excesivă a părului de pe corp și față.
- Nivel crescut al grăsimilor din sânge.

Dacă oricare dintre aceste reacții vă afectează grav, **spuneți medicului dumneavoastră.**

Reacții adverse frecvente: *Aceste reacții adverse pot afecta între 1 și 10 pacienți din 100.*

- Episoade epileptice (crize).
- Probleme cu ficatul.
- Nivel crescut al zahărului din sânge.
- Oboseală.
- Pierderea apetitului alimentar.
- Greață (stare de rău), vărsături, durere abdominală, constipație, diaree.
- Creșterea excesivă a părului.
- Acnee, bufeuri.
- Febră.
- Nivel redus al celulelor albe din sânge.
- Senzație de amorțire sau furnicături.
- Durere la nivelul mușchilor, spasm muscular.
- Ulcer stomacal.
- Creșterea excesivă a gingiilor.
- Nivel crescut al acidului uric sau potasiului din sânge, niveluri reduse de magneziu în sângele dumneavoastră.

Dacă oricare dintre aceste reacții vă afectează grav, **spuneți medicului dumneavoastră.**

Reacții adverse mai puțin frecvente: *Aceste reacții adverse pot afecta între 1 și 10 pacienți din 1000.*

- Simptome ale unor tulburări cerebrale, inclusiv convulsii bruște, confuzie mentală, insomnie, dezorientare, tulburări de vedere, inconștiență, senzație de slăbiciune la nivelul membrelor, mișcări afectare.
- Erupții cutanate trecătoare.
- Umflare generalizată.
- Luare în greutate.
- Număr redus al celulelor roșii din sânge număr redus al trombocitelor din sângele dumneavoastră, ceea ce ar putea crește riscul apariției sângerărilor.

Dacă oricare dintre aceste reacții vă afectează grav, **spuneți medicului dumneavoastră.**

Reacții adverse rare: *Aceste reacții adverse pot afecta între 1 și 10 pacienți din 10000.*

- Probleme cu nervii însoțite de amorțeală sau furnicături la nivelul degetelor de la mâini și picioare.
- Inflamația pancreasului, cu durere severă în partea superioară a abdomenului.
- Slăbiciune la nivelul mușchilor, pierderea capacității musculare, durere la nivelul mușchilor picioarelor sau mâinilor sau în orice altă parte a corpului.
- Distrugerea celulelor roșii din sânge, implicând probleme ale rinichilor, cu simptome cum sunt umflarea feței, stomacul, mâinilor și/sau picioarelor, urinare scăzută, dificultate la respirare, durere la nivelul pieptului, convulsii, inconștiență.
- Modificări ale ciclului menstrual, mărirea sânilor la bărbați.

Dacă oricare dintre aceste reacții vă afectează grav, **spuneți medicului dumneavoastră.**

Reacții adverse foarte rare: *Aceste reacții adverse pot afecta între 1 și 10 pacienți din 100000.*

- Umflare în partea din spatele ochilor, care poate fi asociată cu o creștere a presiunii în interiorul craniului și tulburări de vedere.

Dacă oricare dintre aceste reacții vă afectează grav, **spuneți medicului dumneavoastră.**

Alte reacții adverse cu frecvență necunoscută: Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

- Probleme grave ale ficatului, cu sau fără îngălbenirea ochilor sau pielii, greață (stare de rău), pierderea apetitului, urină închisă la culoare, umflarea feței, labelor picioarelor, mâinilor și/sau întregului corp.
- Sângerare sub piele sau apariția de pete purpurii pe piele, sângerare bruscă, fără cauză evidentă.
- Migrenă sau durere severă de cap, deseori cu senzație și stare generală de rău (greață, vărsături) și sensibilitate la lumină.

Dacă oricare dintre aceste reacții vă afectează grav, **spuneți medicului dumneavoastră.**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect.

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

Nu există reacții adverse suplimentare anticipate să apară la copii și adolescenți în comparație cu adulții.

5. Cum se păstrează Sandimmun

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj.
- A se păstra la temperatura camerei (15°C la 30°C).
- Nu păstrați la frigider.
- Dacă medicamentul este pus la frigider din greșeală, lăsați-l la temperatura camerei înainte de a-l folosi din nou. Bucăți de peliculă sau reziduuri de dimensiuni mici (sedimente) din medicament nu afectează modul în care acționează medicamentul sau siguranța utilizării acestuia. Doza poate fi încă măsurată corect cu seringă.
- Conținutul flaconului este stabil timp de 2 luni de la deschidere. După 2 luni, trebuie să utilizați o nouă sticlă.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Sandimmun

- Substanța activă este ciclosporina. Un ml soluție orală conține ciclosporină 100 mg.
- Celelalte componente sunt etanol anhidru, ulei de porumb interesterificat, ulei de porumb rafinat.

What Sandimmun looks like and contents of the pack

Sandimmun este furnizat sub forma unei soluții orale. Este un lichid limpede, de culoare galbenă până la galben-maronie, cu o cantitate mică de sediment fin.

Este disponibil într-un recipient de sticlă de 50 ml, cu două seringi pentru măsurarea dozei.

- Seringă de 1 ml este folosită pentru măsurarea dozelor mai mici sau egale cu 1 ml. Fiecare gradație de pe seringă corespunde la 0,05 ml. Aceasta conține ciclosporină 5 mg.
- Seringă de 4 ml este folosită pentru măsurarea dozelor mai mari de 1 ml și până la 4 ml. Fiecare gradație de pe seringă corespunde la 0,1 ml. Aceasta conține ciclosporină 10 mg.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

[A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European sub următoarele denumiri comerciale:

{Numele Statului Membru} {Denumirea comercială a medicamentului}

{Numele Statului Membru} {Denumirea comercială a medicamentului}

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA} {luna AAAA}.

[A se completa la nivel național]

Prospect: Informații pentru utilizator

Sandimmun 50 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

ciclosporină

Citiți cu atenție acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să îl dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Sandimmun și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Sandimmun
3. Cum să utilizați Sandimmun
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Sandimmun
6. Conținutul ambalajului și alte informații

2. Ce este Sandimmun și pentru ce se utilizează

Ce este Sandimmun

Denumirea medicamentului dumneavoastră este Sandimmun. Acesta conține substanța activă ciclosporină. Concentratul este utilizat pentru prepararea unei soluții care este administrată prin perfuzare intravenoasă. Aceasta aparține unui grup de medicamente cunoscute sub denumirea de imunosupresoare. Aceste medicamente sunt utilizate pentru reducerea reacțiilor imunitare ale organismului dumneavoastră.

Pentru ce se utilizează Sandimmun și cum acționează

Sandimmun este utilizat pentru a controla sistemul imunitar al organismului după un transplant de organe, inclusiv măduvă osoasă și transplant de celule stem. Acesta împiedică respingerea organelor transplantate prin blocarea dezvoltării anumitor celule care, în mod normal, atacă țesutul transplantat.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Sandimmun

Sandimmun vă va fi prescris numai de un medic cu experiență în transplant.

Respectați instrucțiunile medicului dumneavoastră chiar dacă acestea diferă de informațiile generale din acest prospect.

Nu utilizați Sandimmun:

- dacă sunteți alergic la sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul de mai jos “Sandimmun conține ulei de ricin și etanol”).
- împreună cu produse care conțin *Hypericum perforatum* (sunătoare).
- împreună cu produse care conțin *dabigatran etexilat* (utilizat pentru evitarea apariției cheagurilor de sânge după intervenții chirurgicale) sau *bosentan* și *aliskiren* (utilizate pentru a reduce tensiunea arterială mare).

Nu luați Sandimmun și **spuneți medicului dumneavoastră** dacă cele de mai sus vi se potrivesc. Dacă

nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua Sandimmun.

Atenționări și precauții

Înainte și în timpul tratamentului cu Sandimmun, spuneți imediat medicului dumneavoastră:

- dacă prezentați orice semne de infecție, cum sunt febra sau durerea în gât. Sandimmun suprimă sistemul imunitar și, de asemenea, poate afecta capacitatea organismului dumneavoastră de a lupta împotriva infecției.
- dacă aveți probleme cu ficatul.
- dacă aveți probleme cu rinichii. Medicul dumneavoastră vă va efectua analize regulate la sânge și vă poate modifica doza, dacă este necesar.
- dacă prezentați tensiune arterială mare. Medicul dumneavoastră vă va verifica regulat tensiunea arterială și vă poate da un medicament pentru reducerea tensiunii arteriale, dacă este necesar.
- dacă aveți niveluri reduse de magneziu în organism. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie suplimente de magneziu, mai ales după operație, dacă vi s-a efectuat un transplant.
- dacă aveți niveluri mari de potasiu în sânge.
- dacă aveți gută.
- dacă aveți nevoie de vaccinare.

Dacă prezentați oricare dintre cele de mai sus în timpul tratamentului cu Sandimmun, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Lumina solară și protecția împotriva expunerii la soare

Sandimmun suprimă funcționarea sistemului dumneavoastră imunitar, ceea ce crește riscul apariției cancerului, mai ales al pielii și al sistemului limfoid. Trebuie să vă limitați expunerea la razele solare și razele UV astfel:

- purtând haine adecvate de protecție.
- aplicând frecvent cremă solară cu un factor ridicat de protecție.

Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua Sandimmun:

- dacă aveți sau ați avut probleme cu alcoolul.
- dacă suferiți de epilepsie.
- dacă aveți orice probleme cu ficatul.
- dacă sunteți gravidă.
- dacă alăptați.
- dacă acest medicament este prescris pentru un copil.

Dacă oricare dintre cele de mai sus vi se potrivește (sau dacă nu sunteți sigur), spuneți medicului dumneavoastră înainte de a lua Sandimmun pentru că acest medicament conține alcool (vezi punctul de mai jos „Sandimmun conține ulei de ricin și etanol”).

Monitorizarea în timpul tratamentului cu Sandimmun

Medicul dumneavoastră va verifica:

- **concentrațiile ciclosporinei din sângele dumneavoastră**, mai ales dacă aveți un transplant,
- **tensiunea arterială** înainte de începerea tratamentului și în mod regulat în timpul tratamentului,
- cât de bine funcționează **ficatul și rinichii** dumneavoastră,
- **lipidele din sângele dumneavoastră (grăsimi)**.

Dacă aveți întrebări despre cum funcționează Sandimmun sau de ce acest medicament v-a fost prescris, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Experiența cu Sandimmun la copii este limitată.

Vârstnici (65 de ani și peste această vârstă)

Există experiență limitată privind administrarea medicamentului Sandimmun la vârstnici. Medicul dumneavoastră trebuie să monitorizeze cât de bine vă funcționează rinichii.

Sandimmun împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre medicamentele de mai jos înaintea sau în timpul tratamentului cu Sandimmun:

- Medicamente care vă pot afecta nivelurile de potasiu. Acestea includ medicamente care conțin potasiu, suplimente de potasiu, comprimate pentru eliminarea apei (diuretice) numite diuretice care economisesc potasiul și unele medicamente care vă reduc tensiunea arterială.
- Metotrexat. Acesta este utilizat pentru a trata tumori, psoriasis sever și artrita reumatoidă severă.
- Medicamente care pot crește sau reduce nivelul de ciclosporină (substanța activă din Sandimmun) din sângele dumneavoastră. Doctorul dumneavoastră poate verifica nivelul de ciclosporină din sângele dumneavoastră când începeți sau întrerupeți tratamentul cu alte medicamente.
 - Medicamente care pot crește nivelul de ciclosporină din sângele dumneavoastră includ: antibiotice (cum sunt eritromicina sau azitromicina), anti-fungice (voriconazol, itraconazol), medicamente utilizate pentru probleme cu inima sau tensiune arterială mare (diltiazem, nicardipină, verapamil, amiodaronă), metoclopramid (utilizat pentru stări de rău), contraceptive orale, danazol (utilizate pentru a trata probleme asociate menstruației), medicamente utilizate pentru tratarea gutei (alopurinol), acid colic și derivate (utilizate pentru a trata pietrele biliare), inhibitori de protează utilizați pentru a trata HIV, imatinib (utilizat pentru a trata leucemia sau tumorile), colchicine, telaprevir (utilizat pentru tratarea hepatitei C).
 - Medicamente care pot scădea nivelul de ciclosporină din sângele dumneavoastră includ: barbiturice (utilizate pentru a vă ajuta să dormiți), unele medicamente anti-convulsante (cum sunt carbamazepina sau fenitoina), octreotidă (utilizată pentru tratarea acromegaliei sau tumorilor neuroendocrine de la nivel intestinal), medicamente anti-bacteriene utilizate pentru tratarea tuberculozei, orlistat (utilizat pentru a vă ajuta să slăbiți), medicamente pe bază de plante care conțin sunătoare, ticlopidină (utilizată după un accident vascular cerebral), anumite medicamente care reduc tensiunea arterială (bosentan) și terbinafina (un medicament anti-fungic utilizate pentru a trata infecțiile de la nivelul degetelor de la picioare și unghiile de la picioare).
- Medicamente care vă pot afecta rinichii, precum medicamente antibacteriene (gentamicină, tobramicină, ciprofloxacina), medicamente antifungice care conțin amfotericină B, medicamente împotriva infecțiilor căilor urinare conținând trimetoprim, medicamente pentru cancer care conțin melfalan, medicamente utilizate pentru reducerea cantității de acid din stomac (inhibitori ai secreției de acid de tipul antagoniștilor receptorilor H_2), tacrolimus, sedative (medicamente non-steroidale anti-inflamatorii cum este diclofenacul), medicamente cu acid fibric (utilizate pentru a reduce cantitatea de grăsimi din sângele dumneavoastră).
- Nifedipină. Acesta este utilizat pentru a trata tensiunea arterială mare și durerea de inimă. Este posibil să vi se umfle gingiile care pot crește peste dinți dacă luați nifedipină pe durata tratamentului cu ciclosporină.
- Digoxină (utilizată pentru tratamentul problemelor cardiace), medicamente pentru reducerea colesterolului (inhibitori ai reductazei HMG-CoA, numiți și statine), prednisolon, etopozidă (utilizat pentru tratarea cancerului), repaglinidă (un medicament antidiabetic), imunosupresoare (everolimus, sirolimus), ambrisentan și medicamente specifice anti-cancer numite antracicline (cum este doxorubicina).

Dacă oricare dintre cele de mai sus vi se potrivește (sau nu sunteți sigur), discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a lua Sandimmun.

Sandimmun împreună cu alimente și băuturi

Nu luați Sandimmun cu grapefruit sau suc de grapefruit pentru că acesta poate influența efectele medicamentului Sandimmun.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră posibilele riscuri privind administrarea Sandimmun în timpul sarcinii.

- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți însărcinată sau intenționați să rămâneți însărcinată.** Experiența administrării Sandimmun în timpul sarcinii este limitată. În general, Sandimmun nu trebuie administrat în timpul sarcinii. Dacă este necesar să luați acest medicament, medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră beneficiile și riscurile administrării medicamentului în timpul sarcinii.
- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați.** Nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului cu Sandimmun pentru că ciclosporina, substanța activă, trece în laptele matern și poate afecta copilul.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Sandimmun conține alcool. Aceasta vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Sandimmun conține ulei de ricin și etanol

Sandimmun concentrat pentru soluție perfuzabilă conține ulei de ricin care poate cauza reacții alergice severe.

Sandimmun concentrat pentru soluție perfuzabilă conține aproximativ 34,4 v/v etanol (alcool). O doză de 100 mg de Sandimmun conține 556 mg etanol. Acesta este echivalentul a aproximativ 15 ml de bere sau 5 ml de vin.

Alcoolul poate dăuna persoanelor care suferă de alcoolism, epilepsie, afecțiuni cerebrale, probleme hepatice sau dacă sunteți însărcinată sau alăptați. De asemenea, acest medicament poate fi nociv pentru copii.

3. Cum să utilizați Sandimmun

Urmați cu atenție toate instrucțiunile date de medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult Sandimmun vi se va administra

Medicul dumneavoastră va decide doza corectă de Sandimmun care trebuie să vă fie administrată. Aceasta depinde de greutatea dumneavoastră corporală și de motivul pentru care vi se administrează acest medicament.

- Doza totală zilnică este, de regulă, între 3 până la 5 mg pe kilogram corp. Aceasta este administrată în două prize.
- În general, dozele mai mari sunt folosite înainte și imediat după transplant. Dozele mai mici sunt folosite după ce organul sau măduva osoasă transplantată s-au stabilizat.
- Medicul dumneavoastră va stabili doza la valoarea ideală pentru dumneavoastră. Pentru a face acest lucru, este posibil să aibă nevoie să vă facă unele analize de sânge.

Cum va fi administrat Sandimmun

Medicamentul va fi diluat înainte de utilizare cu soluție salină sau 5% glucoză și apoi vă va fi administrat prin perfuzare lentă.

Cât timp va fi utilizat Sandimmun

Veți trece la ciclosporină sub formă de capsule sau soluție orală (care sunt administrate ambele pe cale orală) cât mai repede posibil.

Dacă vi se administrează mai mult din Sandimmun decât trebuie

O cantitatea prea mare din acest medicament vă poate afecta rinichii. Vi se vor face analize regulate la

sânge și veți face vizite regulate la spital. Astfel veți avea ocazia de a discuta cu medicul dumneavoastră despre tratamentul dumneavoastră și despre orice probleme pe care le puteți avea.

Dacă considerați că vi se administrează prea mult Sandimmun, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Dacă aveți întrebări despre cât timp să luați Sandimmun, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele reacții adverse pot fi grave

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

- Similar altor medicamente care acționează asupra sistemului imunitar, ciclosporina poate influența capacitatea organismului dumneavoastră de a lupta cu infecția și poate cauza tumori sau alte tipuri de cancer, mai ales ale pielii. Semnele infecției pot fi febra sau durerea de gât.
- Modificări ale vederii, pierderea coordonării, neîndemânare, pierderea memoriei, dificultate de vorbire sau înțelegere a ceea ce spun alții și slăbiciune musculară. Acestea pot fi semne ale unei infecții ale creierului, numită leucoencefalopatie multifocală progresivă.
- Problemele legate de creier, cu semne cum sunt crize, confuzie, dezorientare, receptivitate redusă, modificări de personalitate, agitație, insomnie, modificări ale vederii, orbire, comă, paralizie a unei părți a corpului sau a întregului corp, gât înțepenit, pierderea coordonării, cu sau fără vorbire neobișnuită sau mișcări oculare neobișnuite.
- Umflarea părții din spate a ochilor. Aceasta poate fi asociată cu vedere încetoșată. De asemenea, vă poate afecta vederea din cauza presiunii ridicate de la nivelul capului dumneavoastră (hipertensiune intracraniană benignă).
- Probleme cu ficatul sau deteriorarea acestuia, cu sau fără îngălbenirea ochilor și pielii, greață, pierderea apetitului alimentar și urină închisă la culoare.
- Probleme cu rinichii, care pot reduce semnificativ cantitatea de urină produsă de organismul dumneavoastră.
- Nivel redus de globule roșii sau trombocite. Semnele includ îngălbenirea pielii, oboseală, respirație întrerăiată, urină închisă la culoare (acesta este un semn al deteriorării globulelor roșii din sânge), învinețire sau sângerare fără motive evidente, confuzie, dezorientare, stare redusă de alertă și probleme cu rinichii.

Alte reacții adverse includ:

Reacții adverse foarte frecvente: *Aceste reacții adverse pot afecta peste 1 pacient din 10.*

- Afecțiuni ale rinichilor.
- Hipertensiune.
- Dureri de cap.
- Tremurături necontrolate ale corpului.
- Creșterea excesivă a părului de pe corp și față.
- Nivel crescut al grăsimilor din sânge.

Dacă oricare dintre aceste reacții vă afectează grav, **spuneți medicului dumneavoastră.**

Reacții adverse frecvente: *Aceste reacții adverse pot afecta între 1 și 10 pacienți din 100.*

- Episoade epileptice (crize).
- Probleme cu ficatul.
- Nivel crescut al zahărului din sânge.
- Oboseală.
- Pierderea apetitului alimentar.

- Greață (stare de rău), vărsături, durere abdominală, constipație, diaree.
- Creșterea excesivă a părului.
- Acnee, bufeuri.
- Febră.
- Nivel redus al celulelor albe din sânge.
- Senzație de amorțire sau furnicături.
- Durere la nivelul mușchilor, spasm muscular.
- Ulcer stomacal.
- Creșterea excesivă a gingiilor.
- Nivel crescut al acidului uric sau potasiului din sânge, niveluri reduse de magneziu în sângele dumneavoastră.

Dacă oricare dintre aceste reacții vă afectează grav, **spuneți medicului dumneavoastră.**

Reacții adverse mai puțin frecvente: *Aceste reacții adverse pot afecta între 1 și 10 pacienți din 1000.*

- Simptome ale unor tulburări cerebrale, inclusiv convulsii bruște, confuzie mentală, insomnie, dezorientare, tulburări de vedere, înconștiență, senzație de slăbiciune la nivelul membrelor, mișcări afectate.
- Erupții cutanate trecătoare.
- Umflare generalizată.
- Luare în greutate.
- Număr redus al celulelor roșii din sânge număr redus al trombocitelor din sângele dumneavoastră, ceea ce ar putea crește riscul apariției sângerărilor.

Dacă oricare dintre aceste reacții vă afectează grav, **spuneți medicului dumneavoastră.**

Reacții adverse rare: *Aceste reacții adverse pot afecta între 1 și 10 pacienți din 10000.*

- Probleme cu nervii însoțite de amorțeală sau furnicături la nivelul degetelor de la mâini și picioare.
- Inflamația pancreasului, cu durere severă în partea superioară a abdomenului.
- Slăbiciune la nivelul mușchilor, pierderea capacității musculare, durere la nivelul mușchilor picioarelor sau mâinilor sau în orice altă parte a corpului.
- Distrugerea celulelor roșii din sânge, implicând probleme ale rinichilor, cu simptome cum sunt umflarea feței, stomacul, mâinilor și/sau picioarelor, urinare scăzută, dificultate la respirare, durere la nivelul pieptului, convulsii, înconștiență.
- Modificări ale ciclului menstrual, mărirea sânilor la bărbați.

Dacă oricare dintre aceste reacții vă afectează grav, **spuneți medicului dumneavoastră.**

Reacții adverse foarte rare: *Aceste reacții adverse pot afecta între 1 și 10 pacienți din 100000.*

- Umflare în partea din spatele ochilor, care poate fi asociată cu o creștere a presiunii în interiorul craniului și tulburări de vedere.

Dacă oricare dintre aceste reacții vă afectează grav, **spuneți medicului dumneavoastră.**

Alte reacții adverse cu frecvență necunoscută: Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile.

- Probleme grave ale ficatului, cu sau fără îngălbenirea ochilor sau pielii, greață (stare de rău), pierderea apetitului, urină închisă la culoare, umflarea feței, labelor picioarelor, mâinilor și/sau întregului corp.
- Sângerare sub piele sau apariția de pete purpurii pe piele, sângerare bruscă, fără cauză evidentă.
- Migrenă sau durere severă de cap, deseori cu senzație și stare generală de rău (greață, vărsături) și sensibilitate la lumină.

Dacă oricare dintre aceste reacții vă afectează grav, **spuneți medicului dumneavoastră.**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect.

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

Nu există reacții adverse suplimentare anticipate să apară la copii și adolescenți în comparație cu adulții.

5. Cum se păstrează Sandimmun

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe ambalaj.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Sandimmun

- Substanța activă este ciclosporina. Un ml de concentrat pentru soluție perfuzabilă conține 50 mg ciclosporină.
- Celelalte componente sunt: etanol anhidru, macrogolglicerol ricinolat/ulei de ricin polietoxinat.

Cum arată Sandimmun și conținutul ambalajului

Sandimmun concentrat pentru soluție perfuzabilă este furnizat în fiole conținând 1 ml sau 5 ml de concentrat. Concentratul este un lichid limpede, de culoare galben-maronie și uleios. Este utilizat de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală pentru a prepara soluția care vă va fi administrată prin perfuzare lentă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

[A se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European sub următoarele denumiri comerciale:

{Numele Statului Membru} {Denumirea comercială a medicamentului}

{Numele Statului Membru} {Denumirea comercială a medicamentului}

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA} {luna AAAA}.

[A se completa la nivel național]