

PRÍLOHA III

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Poznámka:

Tento súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov je verzia platná v čase rozhodnutia Komisie.

Po rozhodnutí Komisie budú národné kompetentné authority aktualizovať informáciu o lieku podľa potreby.

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Sandimmun a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 25 mg mäkké kapsuly
Sandimmun a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 50 mg mäkké kapsuly
Sandimmun a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 100 mg mäkké kapsuly
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 25 mg cyklosporínu.
Pomocné látky so známym účinkom:
Etanol: 25 mg/kapsula. Sandimmun mäkké kapsuly obsahujú 12,8 obj % etanolu (10,2 % m/v).
Každá kapsula obsahuje 50 mg cyklosporínu.
Pomocné látky so známym účinkom:
Etanol: 50 mg/kapsula. Sandimmun mäkké kapsuly obsahujú 12,8 obj % etanolu (10,2 % m/v).
Každá kapsula obsahuje 100 mg cyklosporínu.
Pomocné látky so známym účinkom:
Etanol: 100 mg/kapsula. Sandimmun mäkké kapsuly obsahujú 12,8 obj % etanolu (10,2 % m/v).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkké kapsuly

Ružové, oválne, mäkké želatínové kapsuly
Kukuricovo-žlté, podlhovasté, mäkké želatínové kapsuly
Staroružové, podlhovasté, mäkké želatínové kapsuly

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Transplantačné indikácie

Transplantácia solídnych orgánov

Prevenca odvrhnutia štep po transplantácii solídneho orgánu.

Liečba celulárneho odvrhnutia transplantátu u pacientov, ktorí predtým dostávali iné imunosupresíva.

Transplantácia kostnej drene

Prevenca odvrhnutia štep po alogénnej transplantácii kostnej drene a kmeňových buniek.

Prevenca alebo liečba choroby štep-proti-hostiteľovi (GVHD).

Netransplantačné indikácie

Endogénna uveitída

Liečba strednej alebo zadnej uveitídy neinfekčnej etiológie ohrozujúcej zrak u pacientov, u ktorých konvenčná liečba zlyhala alebo spôsobila neprijateľné vedľajšie účinky.

Liečba Behčetovej uveitídy s opakovanými zápalovými záchvatmi postihujúcimi sietnicu u pacientov bez neurologických prejavov.

Nefrotický syndróm

Nefrotický syndróm závislý od steroidov alebo rezistentný voči steroidom, ktorý vznikol následkom primárnych ochorení glomerulov, napr. malých abnormalít glomerulov, fokálnej a segmentálnej glomerulosklerózy alebo membranózneho glomerulonefritídy.

Sandimmun možno použiť na dosiahnutie a udržanie remisí. Možno ho tiež použiť na udržanie remisie navodenej steroidmi, čo umožňuje ukončenie ich užívania.

Reumatoidná artritída

Liečba ťažkej, aktívnej reumatoidnej artritídy.

Psoriáza

Liečba ťažkej psoriázy u pacientov, u ktorých je konvenčná liečba nevhodná alebo neúčinná.

Atopická dermatitída

Sandimmun je indikovaný u pacientov s ťažkou atopickou dermatitídou, keď sa vyžaduje systémová liečba.

4.2 Dávkovanie a spôsob podania

Dávkovanie

Udávané rozmedzia dávok na perorálne podanie majú slúžiť iba ako usmernenie.

Denné dávky Sandimmun sa majú podávať rozdelené na dve dávky rovnomerne rozložené počas dňa. Odporúča sa, aby sa Sandimmun podával podľa pravidelného plánu vzhľadom na dennú dobu a jedlá.

Sandimmun má predpisovať iba lekár so skúsenosťami s imunosupresívnou liečbou a/alebo transplantáciou orgánov, alebo lekár, ktorý úzko spolupracuje s týmto špecialistom.

Transplantácia

Transplantácia solidných orgánov

Liečba Sandimmunom sa má začať 12 hodín pred operáciou dávkou 10 až 15 mg/kg, podanou v dvoch dávkach. Táto dávka sa ponechá ako denná dávka počas 1 až 2 týždňov po operácii a potom sa postupne znižuje podľa koncentrácií v krvi v súlade s národnými protokolmi imunosupresívnej liečby až do dosiahnutia odporúčanej udržiavacej dávky asi 2 až 6 mg/kg, ktorá sa podáva rozdelená na dve dávky.

Ak sa Sandimmun podáva s inými imunosupresívami (napr. kortikosteroidmi alebo ako súčasť liečby troj- alebo štvorkombináciou liekov), môžu sa použiť nižšie dávky (napr. 3 až 6 mg/kg rozdelené na dve dávky ako začiatková liečba).

Transplantácia kostnej drene

Začiatková dávka sa má podať deň pred transplantáciou. Vo väčšine prípadov sa na tento účel zvolí koncentrát na infúzny roztok Sandimmun. Odporúčaná intravenózna dávka je 3 až 5 mg/kg/deň. V infúziách s týmto dávkovaním sa pokračuje v období do 2 týždňov bezprostredne po transplantácii, kým sa prejde na perorálnu udržiavaciu liečbu Sandimmunom v denných dávkach asi 12,5 mg/kg, ktoré sa podávajú rozdelené na dve dávky.

V udržiavacej liečbe sa má pokračovať aspoň 3 mesiace (lepšie 6 mesiacov), kým sa dávka postupne zníži na nulu do 1 roka po transplantácii.

Ak sa na začatie liečby použije Sandimmun, odporúčaná denná dávka je 12,5 až 15 mg/kg, ktoré sa podávajú rozdelené na dve dávky, a začína sa ňou deň pred transplantáciou.

Pri gastrointestinálnych poruchách, ktoré by mohli znížiť absorpciu, môžu byť potrebné vyššie dávky Sandimmun, alebo použitie intravenózneho Sandimmun.

Po skončení liečby cyklosporínom vznikne u niektorých pacientov GVHD, ale opätovné začatie liečby zvyčajne vyvoláva priaznivú odpoveď. V týchto prípadoch sa má podať začiatočná perorálna saturačná dávka 10 až 12,5 mg/kg, nasledovaná každodenným perorálnym podávaním udržiavacej dávky, ktorá predtým postačovala. Na liečbu miernej, chronickej GVHD sa majú použiť nízke dávky Sandimmunu.

Netransplantačné indikácie

Ak sa Sandimmun používa v ktorejkoľvek zo zavedených netransplantačných indikácií, je potrebné dodržiavať nasledujúce všeobecné pravidlá:

Pred začiatkom liečby sa má aspoň dvomi meraniami spoľahlivo stanoviť východiskový stav funkcie obličiek. Odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (estimated glomerular filtration rate, eGFR) podľa vzorca MDRD sa môže použiť na odhad funkcie obličiek u dospelých a vhodný vzorec sa má použiť na stanovenie eGFR u pediatrických pacientov. Vzhľadom na to, že Sandimmun môže spôsobiť zhoršenie funkcie obličiek, je nevyhnutné často kontrolovať funkciu obličiek. Ak eGFR klesne o viac ako 25 % pod východiskovú hodnotu pri viac ako jednom meraní, má sa dávkovanie Sandimmunu znížiť o 25 % až 50 %. Ak pokles eGFR oproti východiskovej hodnote prekročí 35 %, treba zvážiť ďalšie zníženie dávky Sandimmunu. Tieto odporúčania platia aj v prípade, že sú hodnoty pacienta stále v normálnom rozmedzí laboratória. Ak zníženie dávky nepostačuje na zlepšenie eGFR do jedného mesiaca, liečba Sandimmunom sa musí ukončiť (pozri časť 4.4).

Vyžaduje sa pravidelná kontrola krvného tlaku.

Pred začiatkom liečby je potrebné stanoviť bilirubín a parametre na vyhodnotenie funkcie pečene a odporúča sa dôkladné sledovanie počas liečby. Stanovenie sérových lipidov, draslíka, horčíka a kyseliny močovej sa odporúča pred začiatkom liečby a pravidelne počas liečby.

Občasné sledovanie koncentrácií cyklosporínu v krvi môže mať význam pri netransplantačných indikáciách, napr. ak sa podáva Sandimmun spolu s inými látkami, ktoré môžu ovplyvňovať farmakokinetiku cyklosporínu alebo v prípade nezvyčajnej klinickej odpovede (napr. nedostatočná účinnosť alebo zvýšená lieková intolerancia, ako je dysfunkcia obličiek).

Normálna je perorálna cesta podania. Ak sa použije infúzny koncentrát, má sa starostlivo zvážiť podanie primeranej intravenózne dávky, ktorá zodpovedá perorálnej dávke. Odporúča sa konzultácia s lekárom, ktorý má skúsenosti s použitím cyklosporínu.

Okrem pacientov s endogénnou uveitídou ohrozujúcou zrak a detí s nefrotickým syndrómom, celková denná dávka nikdy nesmie prekročiť 5 mg/kg.

Na udržiavaciu liečbu sa má najnižšia účinná a dobre tolerovaná dávka stanoviť individuálne.

Liečbu Sandimmunom je potrebné ukončiť u pacientov, u ktorých sa v danom čase (podrobné informácie pozri nižšie) nepodarí dosiahnuť adekvátnu odpoveď alebo účinná dávka nezodpovedá zavedeným bezpečnostným postupom.

Endogénna uveitída

Na dosiahnutie remisie sa odporúča začať dávkou 5 mg/kg/deň, ktorá sa podáva perorálne rozdelená na dve dávky, kým sa dosiahne remisia aktívneho uveálneho zápalu a zlepšenie zrakovej ostrosti. V refraktérnych prípadoch možno na obmedzený čas zvýšiť dávku na 7 mg/kg/deň.

Na dosiahnutie počiatočnej remisie alebo na potlačenie zápalových očných záchvatov možno pridať systémovú liečbu kortikosteroidmi v denných dávkach 0,2 až 0,6 mg/kg prednizónu, alebo ekvivalent tejto dávky, ak situáciu nemožno dostatočne zvládnuť samotným Sandimmunom. Dávku kortikosteroidov možno po 3 mesiacoch znížiť na najnižšiu účinnú dávku.

Na udržiavaciu liečbu sa má dávkovanie pomaly znižovať na najnižšiu účinnú hladinu, ktorá počas fáz remisie nemá prekročiť 5 mg/kg/deň.

Infekcie ako príčina uveitídy sa majú vylúčiť predtým, ako sa môžu použiť imunosupresíva.

Nefrotický syndróm

Na dosiahnutie remisie sa odporúčaná denná dávka podáva rozdelená na 2 perorálne dávky.

Ak je funkcia obličiek (okrem proteinúrie) normálna, odporúčaná denná dávka je nasledujúca:

- dospelí: 5 mg/kg
- deti: 6 mg/kg

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nesmie začiatková dávka prekročiť 2,5 mg/kg/deň.

Kombinácia Sandimmunu s nízkymi dávkami perorálnych kortikosteroidov sa odporúča, ak účinok samotného Sandimmunu nie je uspokojivý, zvlášť u pacientov rezistentných voči steroidom.

Čas na zlepšenie je v závislosti od typu glomerulopatie od 3 do 6 mesiacov. Ak sa nepozoruje zlepšenie po tomto období, liečba Sandimmunom sa má ukončiť.

Dávky sa majú individuálne upraviť podľa účinnosti (proteinúrie) a bezpečnosti, nemajú však prekročiť 5 mg/kg/deň u dospelých a 6 mg/kg/deň u detí.

Na udržiavaciu liečbu sa má dávka pomaly znižovať na najnižšiu účinnú hladinu.

Reumatoidná artritída

Počas prvých 6 týždňov liečby je odporúčaná dávka 3 mg/kg/deň, ktorá sa podáva perorálne rozdelená na 2 dávky. Ak je účinok nedostatočný, možno dennú dávku potom postupne zvyšovať podľa znášanlivosti, nemá však prekročiť 5 mg/kg. Na dosiahnutie plnej účinnosti môže byť potrebných až 12 týždňov liečby Sandimmunom.

Na udržiavaciu liečbu sa dávka musí titrovať individuálne podľa znášanlivosti na najnižšiu účinnú hladinu.

Sandimmun možno podávať v kombinácii s nízkymi dávkami kortikosteroidov a/alebo nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) (pozri časť 4.4). Sandimmun možno tiež kombinovať s nízkymi dávkami metotrexátu podávanými týždenne pacientom, u ktorých samotný metotrexát nevyvoláva dostatočnú odpoveď, na začiatku podávaním 2,5 mg/kg Sandimmunu denne rozdelených na 2 dávky, s možnosťou zvýšenia dávky podľa znášanlivosti.

Psoriáza

Liečbu Sandimmunom majú začať iba lekári, ktorí majú skúsenosti s diagnostikou a liečbou psoriázy. Vzhľadom na variabilitu tejto choroby sa musí pri liečbe postupovať individuálne. Na navodenie remisie sa odporúča začiatková dávka 2,5 mg/kg/deň, ktorá sa podáva perorálne rozdelená na 2 dávky. Ak po 1 mesiaci nedôjde k zlepšeniu, môže sa denná dávka postupne zvyšovať, ale nemá prekročiť 5 mg/kg. Liečba sa má ukončiť u pacientov, u ktorých nemožno dosiahnuť dostatočné zlepšenie stavu psoriatických lézií počas 6 týždňov pri dávke 5 mg/kg/deň, alebo u ktorých účinná dávka nie je v súlade so zavedenými bezpečnostnými postupmi (pozri časť 4.4).

Začiatkové dávky 5 mg/kg/deň sú opodstatnené u pacientov, ktorých stav vyžaduje rýchle zlepšenie. Po dosiahnutí uspokojivej odpovede možno prestať užívať Sandimmun a následný relaps zvládnuť opätovným podávaním Sandimmunu v dávke, ktorá bola predtým účinná. U niektorých pacientov môže byť potrebná nepretržitá udržiavacia liečba.

Na udržiavaciu liečbu sa musia dávky individuálne titrovať na najnižšiu účinnú hladinu a nemajú prekročiť 5 mg/kg/deň.

Atopická dermatitída

Liečbu Sandimmunom majú začať iba lekári, ktorí majú skúsenosti s diagnostikou a liečbou atopickej dermatitídy. Vzhľadom na variabilitu tejto choroby sa musí pri liečbe postupovať individuálne. Odporúčané dávky sú v rozmedzí 2,5 až 5 mg/kg/deň a podávajú sa perorálne, rozdelené na 2 dávky. Ak začiatková dávka 2,5 mg/kg/deň nevyvolá uspokojivú odpoveď v priebehu 2 týždňov, dennú dávku možno rýchlo zvýšiť až na maximum 5 mg/kg. Vo veľmi ťažkých prípadoch je rýchle a primerané zvládnutie choroby pravdepodobnejšie pri začiatkovej dávke 5 mg/kg/deň. Po dosiahnutí uspokojivej odpovede možno dávku postupne znižovať a ak je to možné, má sa užívanie Sandimmunu ukončiť. Následný relaps možno zvládnuť ďalším liečebným cyklom Sandimmunu.

Hoci liečebný cyklus trvajúci 8 týždňov môže postačovať na vymiznutie ochorenia, preukázalo sa, že liečba trvajúca až 1 rok bola účinná a dobre tolerovaná, za predpokladu, že sa dodržiavajú postupy monitorovania.

Zmena perorálnych liekových foriem cyklosporínu

Prechod z jednej perorálnej formy cyklosporínu na inú je potrebné vykonať pod dohľadom lekára, vrátane monitorovania koncentrácie cyklosporínu v krvi pacientov po transplantácii.

Osobitné skupiny

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Všetky indikácie

Cyklosporín sa iba minimálne eliminuje obličkami a jeho farmakokinetika nie je výrazne ovplyvnená poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2). Vzhľadom na jeho možné nefrotoxické účinky (pozri časť 4.8) sa však odporúča starostlivo monitorovať funkciu obličiek (pozri časť 4.4).

Netransplantačné indikácie

Okrem pacientov liečených pre nefrotický syndróm nemajú cyklosporín dostávať pacienti s poruchou funkcie obličiek (pozri odsek o ďalších bezpečnostných opatreniach pri netransplantačných indikáciách v časti 4.4). Začiatková dávka u pacientov s nefrotickým syndrómom so zhoršenou funkciou obličiek nesmie prekročiť 2,5 mg/kg/deň.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Cyklosporín sa vo veľkej miere metabolizuje pečeňou. U pacientov s poruchou funkcie pečene možno pozorovať približne 2- až 3-násobné zvýšenie expozície cyklosporínu. Na udržanie koncentrácií v krvi v odporúčanom cieľovom rozmedzí (pozri časti 4.4 a 5.2) môže byť u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene potrebné znížiť dávku a odporúča sa monitorovať koncentrácie cyklosporínu v krvi až do dosiahnutia stabilných koncentrácií.

Deti a dospievajúci

Do klinických štúdií boli zaradené deti staršie ako 1 rok. V niekoľkých klinických skúšaní pediatrickí pacienti potrebovali a tolerovali vyššie dávky cyklosporínu na kg telesnej hmotnosti, ako boli dávky používané u dospelých.

Použitie Sandimmunu u detí s netransplantačnými indikáciami inými ako nefrotický syndróm nemožno odporučiť (pozri časť 4.4).

Starší ľudia (vo veku 65 rokov a viac)

Skúsenosti so Sandimmunom u starších ľudí sú obmedzené.

V klinických skúšaní cyklosporínu pri reumatoidnej artritíde bola väčšia pravdepodobnosť u pacientov vo veku 65 rokov alebo starších, že u nich vznikne systolická hypertenzia počas liečby a že sa im zvýši kreatinín v sére ≥ 50 % nad východiskovú hodnotu po 3 až 4 mesiacoch liečby.

Pri určovaní dávky u staršieho pacienta sa má postupovať opatrne, zvyčajne sa má začať na dolnej hranici rozmedzia dávok vzhľadom na vyššiu frekvenciu zhoršenej funkcie pečene, obličiek alebo srdca, sprievodné ochorenia alebo súbežnú liečbu a zvýšenú náchylnosť na infekcie.

Spôsob podania

Perorálne použitie
Kapsuly Sandimmun sa majú prehltnúť celé.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Kombinácia s liekmi, ktoré obsahujú *Hypericum perforatum* (ľubovník bodkovaný) (pozri časť 4.5).

Kombinácia s liekmi, napr. bosentanom, dabigatranetexilátom a aliskirenom, ktoré sú substrátmi glykoproteínu P, efluxného transportéra mnohých liečiv, alebo bielkovinových transportérov organických aniónov (OATP) a ktorých zvýšené koncentrácie v plazme sa spájajú so závažnými a/alebo život ohrozujúcimi udalosťami (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Lekársky dohľad

Sandimmun majú predpisovať len lekári, ktorí majú skúsenosti s imunosupresívnou liečbou a ktorí môžu zaistiť primerané následné sledovanie pacienta, vrátane pravidelného celkového vyšetrenia, merania krvného tlaku a kontroly laboratórnych parametrov bezpečnosti. Pacientov po transplantácii, ktorí dostávajú tento liek, je potrebné sledovať v zariadeniach s náležitým laboratórnym a ďalším zdravotníckym vybavením. Lekár zodpovedný za udržiaváciu liečbu má dostať kompletnú informáciu potrebnú pri ďalšej starostlivosti o pacienta.

Lymfómy a iné malignity

Tak ako iné imunosupresíva, aj cyklosporín zvyšuje riziko vzniku lymfómov a iných malignít, najmä kože. Zvýšené riziko zrejme súvisí skôr so stupňom a trvaním imunosupresie ako s použitím jednotlivých látok.

Liečebný režim, ak zahŕňa niekoľko imunosupresív (vrátane cyklosporínu), sa má používať opatrne, pretože môže mať za následok lymfoproliferatívne poruchy a nádory solídnych orgánov, niektoré s hlásenými úmrtiami.

Vzhľadom na možné riziko malignity kože je potrebné upozorniť pacientov liečených Sandimmunom, obzvlášť tých, ktorí sú liečení pre psoriázu alebo atopickú dermatitídu, že sa majú vyhýbať nadmernej nechránenej expozícii slnečnému žiareniu a nemajú súčasne dostať ožarovanie ultrafialovým žiarením B alebo fotochemoterapiu PUVA.

Infekcie

Tak ako iné imunosupresíva, aj cyklosporín zvyšuje náchylnosť pacientov na vznik rôznych bakteriálnych, hubových, parazitárnych a vírusových infekcií, často vyvolaných oportúnnymi patogénmi. U pacientov liečených cyklosporínom sa pozorovali aktivácie latentných infekcií polyomavírusmi, ktoré môžu viesť k nefropatii asociovanej s polyomavírusmi (PVAN), najmä k vírusovej nefropatii BK (BKVN) alebo k progresívnej multifokálnej leukoencefalopatii (PML) asociovanej s vírusom JC. Tieto ochorenia často súvisia s vysokou celkovou imunosupresívnou záťažou a je potrebné ich vziať do úvahy pri diferenciálnej diagnostike u imunosuprimovaných pacientov so zhoršujúcou sa funkciou obličiek alebo s neurologickými symptómami. Zaznamenali sa závažné/fatálne následky. Účinné preventívne a terapeutické postupy sa majú použiť hlavne u pacientov, ktorí dostávajú kombinovanú dlhodobú imunosupresívnu liečbu.

Nefrotoxicita

Ako častá a potenciálne závažná komplikácia liečby Sandimmunom sa môže vyskytnúť zvýšenie sérového kreatinínu a močoviny. Tieto funkčné zmeny závisia od dávky a sú spočiatku reverzibilné a zvyčajne reagujú na zníženie dávky. Počas dlhodobej liečby môžu u niektorých pacientov vzniknúť v obličkách štruktúrne zmeny (napr. intersticiálna fibróza), ktoré je potrebné u pacientov s transplantátom obličky odlíšiť od zmien spôsobených chronickou rejeckiou. Časté monitorovanie funkcie obličiek sa preto vyžaduje podľa národných smerníc pre danú indikáciu (pozri časti 4.2 a 4.8).

Hepatotoxicita

Sandimmun môže tiež spôsobiť reverzibilné, od dávky závislé zvýšenie sérového bilirubínu a pečenej enzýmov (pozri časť 4.8). Vyskytli sa vyžiadané a spontánne hlásenia o hepatotoxicite a poškodení pečene vrátane cholestázy, žltacky, hepatitídy a zlyhania pečene u pacientov liečených cyklosporínom. Väčšina hlásení sa týkala pacientov s významnými sprievodnými ochoreniami a inými ovplyvňujúcimi faktormi, vrátane infekčných komplikácií a súbežne užívaných liekov s možnými hepatotoxickými účinkami. V niektorých prípadoch, najmä u pacientov po transplantácii, boli hlásené úmrtia (pozri časť 4.8). Vyžaduje sa dôsledné monitorovanie parametrov, ktorými sa hodnotí funkcia pečene, a pri abnormálnych hodnotách môže byť potrebné zníženie dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a viac)

Monitorovaniu funkcie obličiek u starších pacientov sa má venovať mimoriadna pozornosť.

Monitorovanie koncentrácií cyklosporínu (pozri časť 4.2)

Keď sa u pacientov po transplantácii používa Sandimmun, je rutinné monitorovanie koncentrácií cyklosporínu v krvi dôležitým bezpečnostným opatrením. Pri monitorovaní koncentrácií cyklosporínu v plnej krvi sa dáva prednosť použitiu špecifickej monoklonálnej protilátky (stanovenie nezmeneného liečiva); dá sa použiť aj metóda vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie (HPLC), ktorou sa tiež stanovuje nezmenené liečivo. Ak sa použije plazma alebo sérum, má sa postupovať podľa štandardného protokolu na separáciu (čas a teplota). Na začiatkové monitorovanie pacientov po transplantácii pečene sa má použiť buď špecifická monoklonálna protilátka, alebo sa majú vykonať paralelné merania s použitím špecifickej aj nešpecifickej monoklonálnej protilátky, aby sa zaistilo dávkovanie, ktoré zabezpečí primeranú imunosupresiu.

U pacientov, ktorí nie sú po transplantácii, sa odporúča občasné sledovanie koncentrácií cyklosporínu v krvi, napr. keď sa Sandimmun podáva súbežne s inými látkami, ktoré môžu ovplyvňovať farmakokinetiku cyklosporínu, alebo v prípade nezvyčajnej klinickej odpovede (napr. nedostatočná účinnosť alebo zvýšená lieková intolerancia, ako je dysfunkcia obličiek).

Je potrebné si uvedomiť, že koncentrácia cyklosporínu v krvi, plazme alebo sére je len jedným z mnohých faktorov, ktoré ovplyvňujú klinický stav pacienta. Získané výsledky preto majú slúžiť len ako návod na určenie dávkovania vo vzťahu k iným klinickým a laboratórnym parametrom.

Hypertenzia

Počas liečby Sandimmunom sa vyžaduje pravidelné kontrolovanie krvného tlaku. Ak vznikne hypertenzia, musí sa začať vhodná antihypertenzívna liečba. Treba uprednostniť antihypertenzívum, ktoré neovplyvňuje farmakokinetiku cyklosporínu, napr. isradipín (pozri časť 4.5).

Zvýšenie krvných lipidov

Pretože sa pozorovalo reverzibilné mierne zvýšenie krvných lipidov vyvolané Sandimmunom, odporúča sa stanoviť lipidy pred liečbou a po prvom mesiaci liečby. Ak sa zistí zvýšenie hladiny lipidov, majú sa obmedziť tuky v strave a ak je to potrebné, uvážiť zníženie dávky.

Hyperkaliémia

Cyklosporín zvyšuje riziko hyperkaliémie, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Opatrnosť je potrebná aj pri súbežnom podávaní cyklosporínu s liekmi šetriacimi draslík (napr. diuretikami šetriacimi draslík, inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE), antagonistami receptorov angiotenzínu II) alebo liekmi obsahujúcimi draslík, ako aj u pacientov so stravou bohatou na draslík. V takýchto situáciách sa odporúča kontrolovať koncentrácie draslíka.

Hypomagneziémia

Cyklosporín zvyšuje klírens horčíka. Môže to mať za následok symptomatickú hypomagneziémiu, obzvlášť v období okolo transplantácie. Preto sa v období okolo transplantácie odporúča kontrolovať koncentrácie horčíka v sére, hlavne ak sú prítomné neurologické príznaky/prejavy. Ak sa to považuje za potrebné, majú sa podať doplnky horčíka.

Hyperurikémia

Opatrnosť je potrebná pri liečbe pacientov s hyperurikémiou.

Živé oslabené vakcíny

Počas liečby cyklosporínom môže byť vakcinácia menej účinná. Je potrebné vyhnúť sa použitiu živých oslabených vakcín (pozri časť 4.5).

Interakcie

Opatrnosť je potrebná pri súbežnom podávaní cyklosporínu s liekmi, ktoré podstatne zvyšujú alebo znižujú plazmatické koncentrácie cyklosporínu prostredníctvom inhibície alebo indukcie CYP3A4 a/alebo glykoproteínu P (pozri časť 4.5).

Nefrotoxicita sa má monitorovať, keď sa začína používať cyklosporín spolu s liečivami, ktoré zvyšujú koncentrácie cyklosporínu, alebo s liečivami, ktoré vykazujú nefrotoxickú súčinnosť (pozri časť 4.5).

Súbežnému použitiu cyklosporínu a takrolimu je potrebné sa vyhnúť (pozri časť 4.5).

Cyklosporín je inhibítor CYP3A4, glykoproteínu P, ktorý je efluxným transportérom mnohých liečiv, a bielkovinových transportérov organických aniónov (OATP) a môže zvyšovať plazmatické koncentrácie súbežne užívaných liekov, ktoré sú substrátmi tohto enzýmu a/alebo transportérov. Pri súčasnom podávaní cyklosporínu s takými liekmi je potrebná opatrnosť alebo je potrebné sa ich súbežnému podávaniu vyhnúť (pozri časť 4.5). Cyklosporín zvyšuje expozíciu inhibítorom HMG-CoA-reduktázy (statíny). Pri súčasnom podávaní s cyklosporínom sa má dávkovanie statínov znížiť a súbežnému používaniu s niektorými statínmi je potrebné sa vyhnúť v súlade s odporúčaniami v ich súhrnoch charakteristických vlastností lieku. Liečba statínmi sa musí dočasne prerušiť alebo ukončiť u pacientov s prejavmi a príznakmi myopatie alebo u ktorých rizikové faktory predisponujú k ťažkému poškodeniu obličiek, vrátane sekundárneho zlyhania obličiek pri rabdomyolýze (pozri časť 4.5).

Po súčasnom podaní cyklosporínu a *lerkanidipínu* sa hodnota AUC lerkandipínu zvýšila na trojnásobok a AUC cyklosporínu sa zvýšila o 21 %. Preto je potrebné vyhnúť sa simultánnej kombinácii cyklosporínu a lerkandipínu. Podanie cyklosporínu 3 hodiny po lerkandipíne nevyvolalo zmenu AUC lerkandipínu, ale AUC cyklosporínu sa zvýšilo o 27 %. Táto kombinácia sa má preto podávať opatrne, s odstupom najmenej 3 hodín.

Špeciálne pomocné látky: polyoxyl-40-hydrogénovaný ricínový olej

Sandimmun obsahuje polyoxyl-40-hydrogénovaný ricínový olej, ktorý môže vyvolávať žalúdočnú nevoľnosť a hnačku.

Špeciálne pomocné látky: etanol

Sandimmun obsahuje približne 12 % obj. etanolu. Dávka 500 mg Sandimmunu obsahuje 500 mg etanolu, čo zodpovedá takmer 15 ml piva alebo 5 ml vína. Toto množstvo môže byť škodlivé pre pacientov závislých od alkoholu a má sa vziať do úvahy u gravidných alebo dojčiacich žien, u pacientov s ochorením pečene alebo epilepsiou, alebo ak je pacientom dieťa.

Špeciálne pomocné látky: sorbitol

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy nesmú užívať tento liek.

Ďalšie bezpečnostné opatrenia pri netransplantačných indikáciách

Pacienti s poruchou funkcie obličiek (okrem pacientov s nefrotickým syndrómom, ktorí majú prípustný stupeň poruchy funkcie obličiek), neliečenou hypertenziou, neliečenými infekciami alebo akýmkoľvek druhom malignity nesmú dostať cyklosporín.

Pred začiatkom liečby sa má spoľahlivo stanoviť východiskový stav funkcie obličiek aspoň dvomi meraniami eGFR. Funkcia obličiek sa musí vyšetrovať často počas liečby, aby sa mohlo upravovať dávkovanie (pozri časť 4.2).

Ďalšie bezpečnostné opatrenia pri endogénnej uveitíde

Sandimmun sa musí opatrne podávať pacientom s neurologickým Behçetovým syndrómom. Neurologický stav týchto pacientov je potrebné pozorne sledovať.

S použitím Sandimmunu u detí s endogénnou uveitídou sú len obmedzené skúsenosti.

Ďalšie bezpečnostné opatrenia pri nefrotickom syndróme

Pacienti s abnormálnou východiskovou funkciou obličiek sa majú na začiatku liečiť dávkami 2,5 mg/kg/deň a musia byť veľmi starostlivo sledovaní.

U niektorých pacientov môže byť ťažké zistiť poruchu funkcie obličiek vyvolanú Sandimmunom vzhľadom na zmeny funkcie obličiek, ktoré súvisia so samotným nefrotickým syndrómom. To vysvetľuje, prečo sa v zriedkavých prípadoch pozorovali zmeny štruktúry obličiek súvisiace so Sandimmunom bez zvýšenia kreatinínu v sére. U pacientov s malými abnormalitami glomerulov závislými od steroidov, ktorí sa liečia Sandimmunom dlhšie ako 1 rok, sa má zvážiť biopsia obličky.

U pacientov s nefrotickým syndrómom liečených imunosupresívami (vrátane cyklosporínu) sa príležitostne zaznamenal výskyt malignít (vrátane Hodgkinovho lymfómu).

Ďalšie bezpečnostné opatrenia pri reumatoidnej artritíde

Po 6 mesiacoch liečby sa má funkcia obličiek vyšetriť každých 4 až 8 týždňov v závislosti od stabilizácie ochorenia, ďalšej súbežnej liečby a sprievodných ochorení. Častejšie kontroly sú potrebné, keď sa zvyšuje dávka Sandimmunu alebo ak sa začína súbežná liečba nesteroidným protizápalovým liekom alebo sa zvyšuje jeho dávka. Ukončenie liečby Sandimmunom môže byť potrebné aj v prípade, keď nie je možné vhodnou liečbou zvládnuť hypertenziu, ktorá vznikla počas liečby.

Tak ako aj pri dlhodobej liečbe inými imunosupresívami je potrebné pamätať na zvýšené riziko lymfoproliferatívnych porúch. Mimoriadne opatrne sa má postupovať, ak sa Sandimmun používa v kombinácii s metotrexátom pre ich synergické nefrotoxické pôsobenie.

Ďalšie bezpečnostné opatrenia pri psoriáze

Ukončenie liečby Sandimmunom sa odporúča v prípade, keď nie je možné vhodnou liečbou zvládnuť hypertenziu, ktorá vznikla počas liečby.

Starší pacienti sa majú liečiť len pri invalidizujúcej psoriáze a zvlášť dôsledne sa má sledovať funkcia ich obličiek.

S použitím Sandimmunu u detí so psoriázou sú len obmedzené skúsenosti.

U pacientov so psoriázou liečených cyklosporínom, tak ako aj u pacientov, ktorí dostávajú konvenčnú imunosupresívnu liečbu, sa zaznamenal vznik malignít (najmä kože). Pri kožných léziách, ktoré sú pre psoriázu netypické a pri ktorých je podozrenie, že sú maligne alebo premaligne, sa má pred začiatkom liečby Sandimmunom vykonať biopsia. Pacienti s malignými alebo premalignými zmenami kože sa majú liečiť Sandimmunom len po primeranej liečbe týchto lézií a ak nie je iná možnosť úspešnej liečby psoriázy.

U niekoľkých pacientov so psoriázou liečených Sandimmunom sa vyskytli lymfoproliferatívne poruchy. Reagovali však priaznivo na okamžité vysadenie lieku.

Pacienti liečení Sandimmunom nemajú súčasne dostať ožarovanie ultrafialovým žiarením B alebo fotochemoterapiu PUVA.

Ďalšie bezpečnostné opatrenia pri atopickej dermatitíde

Ukončenie liečby Sandimmunom sa odporúča v prípade, keď nie je možné vhodnou liečbou zvládnuť hypertenziu, ktorá vznikla počas liečby Sandimmunom.

S použitím Sandimmunu u detí s atopickou dermatitídou sú obmedzené skúsenosti.

Starší pacienti sa majú liečiť len pri invalidizujúcej atopickej dermatitíde a zvlášť dôsledne sa má sledovať funkcia ich obličiek.

So vzplanutím atopickej dermatitídy sa bežne spája benígna lymfadenopatia, ktorá vždy zmizne spontánne alebo pri celkovom zmiernení ochorenia.

Lymfadenopatia, ktorá sa pozoruje počas liečby cyklosporínom, sa má pravidelne sledovať.

Pri lymfadenopatii, ktorá pretrváva napriek zmierneniu aktivity ochorenia, sa má ako bezpečnostné opatrenie vykonať biopsia, aby sa vylúčila prítomnosť lymfómu.

Aktívne infekcie herpes simplex je potrebné nechať vymiznúť pred začiatkom liečby Sandimmunom, nie sú však nevyhnutne dôvodom na vysadenie lieku, keď sa vyskytnú počas liečby, pokiaľ infekcia nie je závažná.

Kožné infekcie spôsobené *Staphylococcus aureus* nie sú absolútnou kontraindikáciou liečby Sandimmunom, majú sa však liečiť vhodným antibakteriálnym liekom. Je potrebné vyhnúť sa perorálne podávanému erytromycínu, o ktorom je známe, že môže zvyšovať koncentráciu cyklosporínu v krvi (pozri 4.5). Ak nie je iná alternatíva, odporúča sa dôsledne monitorovať koncentrácie cyklosporínu v krvi, funkciu obličiek a nežiaduce účinky cyklosporínu.

Pacienti liečení Sandimmunom nemajú súčasne dostať ožarovanie ultrafialovým žiarením B alebo fotochemoterapiu PUVA.

Použitie u detí a dospelých v netransplantačných indikáciách

Okrem liečby nefrotického syndrómu nie sú so Sandimmunom dostatočné skúsenosti. Jeho použitie u detí vo veku do 16 rokov nemožno odporučiť v netransplantačných indikáciách s výnimkou nefrotického syndrómu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Liekové interakcie

Z mnohých liekov, pri ktorých sa zaznamenali interakcie s cyklosporínom, sa ďalej uvádzajú tie, ktorých interakcie sú primerane preukázané a považujú sa za klinicky významné.

O rôznych látkach je známe, že buď zvyšujú, alebo znižujú koncentrácie cyklosporínu v plazme alebo plnej krvi, zvyčajne inhibíciou alebo indukciou enzýmov, ktoré sa podieľajú na metabolizme cyklosporínu, najmä CYP3A4.

Cyklosporín je tiež inhibítorom CYP3A4, glykoproteínu P, ktorý je efluxným transportérom mnohých liekov, a bielkovinových transportérov organických aniónov (OATP) a môže zvyšovať plazmatické koncentrácie súbežne podávaných liekov, ktoré sú substrátmi tohto enzýmu a/alebo transportérov.

Lieky, o ktorých je známe, že znižujú alebo zvyšujú biologickú dostupnosť cyklosporínu: u pacientov po transplantácii sú potrebné časté merania koncentrácií cyklosporínu a v prípade potreby sa vyžaduje úprava dávkovania, najmä na začiatku alebo pri vysadení súbežne užívaného lieku. U pacientov s netransplantačnými indikáciami je vzťah medzi koncentráciou v krvi a klinickými účinkami menej jednoznačný. Ak sa súbežne podávajú lieky, o ktorých je známe, že zvyšujú koncentráciu cyklosporínu, môže byť časté vyšetrenie funkcie obličiek a dôsledné monitorovanie vedľajších účinkov súvisiacich s cyklosporínom vhodnejšie, ako meranie koncentrácie v krvi.

Lieky, ktoré znižujú koncentrácie cyklosporínu

Predpokladá sa, že všetky induktory CYP3A4 a/alebo glykoproteínu P znižujú koncentrácie cyklosporínu. Príklady liečiv, ktoré znižujú koncentrácie cyklosporínu, sú:

barbituráty, karbamazepín, oxkarbazepín, fenytoín; nafcilín, sulfadimidín i.v., probukol, orlistat, Hypericum perforatum (ľubovník bodkovaný), tiklopidín, sulfínpyrazón, terbinafín, bosentan.

Lieky, ktoré obsahujú *Hypericum perforatum* (ľubovník bodkovaný), sa nesmú používať súbežne so Sandimmunom pre riziko zníženia koncentrácie cyklosporínu v krvi a tým zníženia účinku (pozri časť 4.3).

Rifampicín indukujú metabolizmus cyklosporínu v čreve a pečeni. Počas súbežného podania môže byť potrebné dávky cyklosporínu zvýšiť na 3- až 5-násobok.

Oktreotid znižuje perorálnu absorpciu cyklosporínu a môže byť potrebné zvýšenie dávky cyklosporínu o 50 % alebo prechod na intravenózne podanie.

Lieky, ktoré zvyšujú koncentrácie cyklosporínu

Všetky inhibítory CYP3A4 a/alebo glykoproteínu P môžu viesť ku zvýšeniu koncentrácií cyklosporínu. Príklady sú: *nikardipín, metoklopramid, perorálne kontraceptíva, metylprednizolón* (vysoké dávky), *alopurinol, kyselina choleová a jej deriváty, inhibítory proteázy, imatinib, kolchicín, nefazodon*.

Makrolidové antibiotiká: *Erytromycín* môže zvýšiť expozíciu cyklosporínu 4- až 7-násobne, čo má niekedy za následok nefrotoxicitu. Pri *klaritromycíne* bolo hlásené zdvojnásobenie expozície cyklosporínu. *Azitromycín* zvyšuje koncentrácie cyklosporínu asi o 20 %.

Azolové antibiotiká: *ketokonazol, flukonazol, itraconazol a vorikonazol* by mohli viac ako zdvojnásobiť expozíciu cyklosporínu.

Verapamil zvyšuje koncentrácie cyklosporínu v krvi 2- až 3-násobne.

Súbežné podanie s *telaprevirom* viedlo ku približne 4,64-násobnému zvýšeniu expozície cyklosporínu normalizovanej na dávku (AUC).

Amiodarón podstatne zvyšuje plazmatickú koncentráciu cyklosporínu súbežne so zvýšením sérového kreatinínu. Táto interakcia sa môže objaviť aj dlho po vysadení amiodarónu vzhľadom na jeho veľmi dlhý polčas (približne 50 dní).

Pri *danazole* bolo hlásené zvýšenie koncentrácií cyklosporínu v krvi približne o 50 %.

Diltiazem (v dávkach 90 mg/deň) môže zvýšiť plazmatické koncentrácie cyklosporínu až o 50 %.

Imatinib by mohol zvýšiť expozíciu cyklosporínu a C_{max} približne o 20 %.

Interakcie s jedlom

Pri súčasnom požití grapefruitu a grapefruitovej šťavy sa zaznamenalo zvýšenie biologickej dostupnosti cyklosporínu.

Kombinácie so zvýšeným rizikom nefrotoxicity

Opatrnosť je potrebná pri použití cyklosporínu súčasne s inými liečivami, ktoré majú synergický nefrotoxický účinok, napr.: *aminoglykozidy* (vrátane *gentamycínu, tobramycínu*), *amfotericín B, ciprofloxacín, vankomycín, trimetoprim (+ sulfametoxazol)*; *deriváty kyseliny fibrovej* (napr. *bezafibrát, fenofibrát*); *nesteroidné protizápalové lieky* (vrátane *diklofenaku, naproxénu, sulindaky*); *melfalan*; *antagonisty histamínových receptorov H₂* (napr. *cimetidín, ranitidín*); *metotrexát* (pozri časť 4.4).

Pri súbežnom užívaní lieku, ktorý môže vykazovať nefrotoxický synergický účinok, sa má dôsledne monitorovať funkcia obličiek. Pri významnom zhoršení funkcie obličiek sa má znížiť dávkovanie súbežne podávaného lieku alebo sa má zvážiť alternatívna liečba.

Súbežnému použitiu cyklosporínu a takrolimu je potrebné sa vyhnúť pre riziko nefrotoxicity a farmakokinetickú interakciu sprostredkovanú CYP3A4 a/alebo P-gp (pozri časť 4.4).

Účinky cyklosporínu na iné lieky

Cyklosporín je inhibítor CYP3A4, glykoproteínu P, ktorý je efluxným transportérom mnohých liekov (P-gp), a bielkovinových transportérov organických aniónov (OATP). Súbežné podanie cyklosporínu a liekov, ktoré sú substrátmi CYP3A4, P-gp a OATP, môže zvýšiť plazmatické koncentrácie súbežne podávaných liekov, ktoré sú substrátmi tohto enzýmu a/alebo transportéra.

Niektoré príklady sú uvedené nižšie:

Cyklosporín môže znižovať klírens *digoxínu*, *kolchicínu*, *inhibítorov HMG-CoA-reduktázy (statínov)* a *etopozidu*. Ak sa ktorýkoľvek z týchto liekov používa súbežne s cyklosporínom, je potrebné dôsledné klinické pozorovanie, aby sa umožnila včasná detekcia toxických prejavov lieku a následná redukcia jeho dávky alebo ukončenie jeho užívania. Pri súbežnom podaní s cyklosporínom sa má dávkovanie statínov znížiť a je potrebné vyhnúť sa súbežnému používaniu niektorých statínov v súlade s odporúčaniami v ich súhrnoch charakteristických vlastností lieku. Zmeny expozície bežne používaným statínom pri podávaní cyklosporínu sú zhrnuté v Tabuľke 1. Liečba statínmi sa musí dočasne prerušiť alebo ukončiť u pacientov s prejavmi a príznakmi myopatie alebo u ktorých rizikové faktory predisponujú k ťažkému poškodeniu obličiek, vrátane sekundárneho zlyhania obličiek pri rabdomyolýze.

Tabuľka 1 Súhrn zmien expozície bežne používaným statínom pri podávaní cyklosporínu

Statín	Dostupné dávky	Násobok expozície ako zmena pri cyklosporíne
Atorvastatín	10-80 mg	8-10
Simvastatín	10-80 mg	6-8
Fluvastatín	20-80 mg	2-4
Lovastatín	20-40 mg	5-8
Pravastatín	20-80 mg	5-10
Rosuvastatín	5-40 mg	5-10
Pitavastatín	1-4 mg	4-6

Pri súbežnom podávaní cyklosporínu s lerkandipínom sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.4).

Po súčasnom podaní cyklosporínu a *aliskirenu*, substrátu P-gp, sa $C_{\max}$ aliskirenu zvýšila približne 2,5-násobne a AUC asi 5-násobne. Farmakokinetický profil cyklosporínu sa však výrazne nezmenil. Súbežné podávanie cyklosporínu a aliskirenu sa neodporúča (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie dabigatranetexilátu sa neodporúča pre inhibičný účinok cyklosporínu na P-gp (pozri časť 4.3).

Súčasné podávanie *nifedipínu* s cyklosporínom môže viesť ku zvýšenému výskytu hyperplázie d'asien v porovnaní s cyklosporínom, keď sa podáva samotný.

Zistilo sa, že súčasné podávanie *diklofenaku* a cyklosporínu vedie k významnému zvýšeniu biologickej dostupnosti diklofenaku, s možným následkom reverzibilného zhoršenia funkcie obličiek. Zvýšenie biologickej dostupnosti diklofenaku je najpravdepodobnejšie vyvolané znížením jeho intenzívnej metabolizácie pri prvom prechode pečeňou. Ak sa s cyklosporínom podávajú nesteroidné protizápalové lieky s nízkou metabolizáciou pri prvom prechode pečeňou (napr. kyselina acetylsalicylová), neočakáva sa zvýšenie ich biologickej dostupnosti.

Zvýšenie sérového kreatinínu sa pozorovalo v klinických skúšaníach *everolimu* alebo *sirolimu* v kombinácii s plnou dávkou cyklosporínu v mikroemulzii. Tento účinok je často reverzibilný po znížení dávky cyklosporínu. Everolimus a sirolimus mali len malý vplyv na farmakokinetiku

cyklosporínu. Súčasné podávanie s cyklosporínom významne zvyšuje koncentrácie everolimu a sirolimu v krvi.

Opatrnosť sa vyžaduje pri súčasnom používaní *liekov šetriacich draslík (napr. diuretiká šetriace draslík, inhibítory ACE, antagonisty receptora angiotenzínu II)* alebo *liekov obsahujúcich draslík*, pretože to môže spôsobiť významné zvýšenie draslíka v sére (pozri časť 4.4).

Cyklosporín môže zvýšiť plazmatické koncentrácie *repaglinidu* a zvýšiť tak riziko hypoglykémie.

Súčasné podanie *bosentanu* a cyklosporínu zdravým dobrovoľníkom niekoľkonásobne zvýšilo expozíciu bosentanu a expozícia cyklosporínu klesla o 35 %. Súbežné podávanie cyklosporínu a bosentanu sa neodporúča (pozri vyššie odsek „Lieky, ktoré znižujú koncentrácie cyklosporínu“ a časť 4.3).

Podanie viacerých dávok *ambrisentanu* a cyklosporínu zdravým dobrovoľníkom malo za následok približne dvojnásobné zvýšenie koncentrácie ambrisentanu, zatiaľ čo koncentrácia cyklosporínu sa zvýšila minimálne (asi o 10 %).

Výrazne zvýšená expozícia *antracyklínovým antibiotikám (napr. doxorubicínu, mitoxantrónu, daunorubicínu)* sa pozorovala u onkologických pacientov po intravenóznom podaní antracyklínových antibiotík súčasne s veľmi vysokými dávkami cyklosporínu.

Počas liečby cyklosporínom môže byť očkovanie menej efektívne a použitiu živých oslabených vakcín je potrebné sa vyhnúť.

Deti a dospievajúci

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu u potkanov a králikov.

Skúsenosti so Sandimmunom u gravidných žien sú obmedzené. U gravidných žien po transplantácii, ktoré dostávajú imunosupresívnu liečbu vrátane cyklosporínu a liečebných režimov, ktorých súčasťou je cyklosporín, je riziko predčasného pôrodu (<37 týždňov).

Je dostupný obmedzený počet pozorovaní u detí až do veku približne 7 rokov, ktoré boli *in utero* vystavené cyklosporínu. Funkcia obličiek a krvný tlak u týchto detí boli normálne. Nevykonali sa však primerané a dobre kontrolované štúdie s gravidnými ženami, preto sa Sandimmun nemá použiť v gravidite, ak možný prínos liečby pre matku nevyváža možné riziko pre plod. U gravidných žien je potrebné zvážiť aj obsah alkoholu v Sandimmune (pozri časť 4.4).

Laktácia

Cyklosporín prechádza do materského mlieka. U gravidných žien je potrebné zvážiť aj obsah alkoholu v Sandimmune (pozri časť 4.4). Vzhľadom na možné závažné nežiaduce účinky u dojčených detí, ktoré môže vyvolať Sandimmun, matky liečené Sandimmunom nesmú dojčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie, alebo ukončiť liečbu týmto liekom, sa má urobiť po zvážení významu lieku pre matku.

Fertilita

Údaje o pôsobení Sandimmunu na fertilitu ľudí sú obmedzené (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie sú údaje o účinkoch Sandimmunu na schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Hlavné nežiaduce účinky pozorované v klinických štúdiách počas liečby cyklosporínom zahŕňajú poruchu funkcie obličiek, tremor, hirsutizmus, hypertenziu, hnačku, anorexiu, nauzeu a vracanie.

Mnohé nežiaduce účinky spojené s liečbou cyklosporínom závisia od dávky a reagujú na zníženie dávky. Celkové spektrum nežiaducich účinkov v rôznych indikáciách je v podstate rovnaké: sú však rozdiely v ich výskyte a závažnosti. Ako dôsledok vyšších začiatkových dávok a dlhšej udržiavacej liečby, ktoré sa vyžadujú po transplantácii, sú nežiaduce účinky častejšie a zvyčajne závažnejšie u pacientov po transplantácii ako u pacientov liečených pre iné indikácie.

Anafylaktoidné reakcie sa pozorovali po i.v. podaní (pozri časť 4.4).

Infekcie a nákazy

U pacientov, ktorí dostávajú imunosupresívnu liečbu vrátane cyklosporínu a liečebných režimov, ktorých súčasťou je cyklosporín, je zvýšené riziko infekcií (vírusových, bakteriálnych, hubových, parazitárnych) (pozri časť 4.4). Môžu sa vyskytnúť generalizované aj lokalizované infekcie. Existujúce infekcie sa tiež môžu zhoršiť a reaktivácia polyomavírusových infekcií môže viesť k nefropatii asociovej s polyomavírusmi (PVAN) alebo k progresívnej multifokálnej leukoencefalopatii (PML) súvisiacej s vírusom JC. Zaznamenali sa závažné až fatálne následky.

Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

U pacientov, ktorí dostávajú imunosupresívnu liečbu vrátane cyklosporínu a liečebných režimov, ktorých súčasťou je cyklosporín, je zvýšené riziko vzniku lymfómov alebo lymfoproliferatívnych porúch a iných malignít, najmä kože. Frekvencia malignít sa zvyšuje s intenzitou a trvaním liečby (pozri časť 4.4). Niektoré malignity môžu viesť k úmrtiu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií z klinických skúšaní

Nežiaduce reakcie z klinických skúšaní (Tabuľka 1) sú zoradené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. V rámci každej orgánovej triedy sú usporiadané podľa frekvencie, najčastejšie sú uvedené ako prvé. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Okrem toho usporiadanie podľa kategórií frekvencie pre každý nežiaduci účinok vychádza z konvencie CIOMS III: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie na liek z klinických skúšaní

Poruchy krvi a lymfatického systému

Časté	Leukopénia
Menej časté	Trombocytopenia, anémia
Zriedkavé	Hemolyticko-uremický syndróm, mikroangiopatická hemolytická anémia
Neznáme*	Trombotická mikroangiopatia, trombotická trombocytopenická purpura

Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi časté	Hyperlipidémia
Časté	Hyperglykémia, anorexia, hyperurikémia, hyperkaliémia, hypomagneziémia

Poruchy nervového systému

Veľmi časté	Tremor, bolesť hlavy
Časté	Kŕče, parestézia
Menej časté	Encefalopatia vrátane syndrómu reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (PRES), prejavy a príznaky ako sú kŕče, zmätenosť, dezorientovanosť, znížená reaktivita, agitovanosť, nespavosť, poruchy zraku, kortikálna slepota, kóma, paréza, cerebelárna ataxia
Zriedkavé	Motorická polyneuropatia
Veľmi zriedkavé	Edém optického disku, vrátane edému papily, s možným poškodením zraku sekundárne pri benígnej intrakraniálnej hypertenzii

Neznáme* Migréna

Poruchy ciev

Veľmi časté Hypertenzia

Časté Návaly horúčavy

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté Nauzea, vracanie, nepríjemné pocity/bolest' brucha, hnačka, hyperplázia d'asien
peptický vred

Zriedkavé Pankreatitída

Poruchy pečene a žľových ciest

Časté Abnormálna funkcia pečene (pozri časť 4.4)

Neznáme* Hepatotoxičita a poškodenie pečene vrátane cholestázy, žltacky, hepatitídy a
zlyhania pečene niekedy s fatálnym následkom (pozri časť 4.4)

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi časté Hirzutizmus

Časté Akné, hypertrichóza

Menej časté Alergický exantém

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté Myalgia, svalové kŕče

Zriedkavé Svalová slabosť, myopatia

Poruchy obličiek a močových ciest

Veľmi časté Dysfunkcia obličiek (pozri časť 4.4)

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Zriedkavé Poruchy menštruácie, gynekomastia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté Pyrexia, únava

Menej časté Edém, zvýšenie telesnej hmotnosti

* Nežiaduce udalosti hlásené z postmarketingových sledovaní, kde frekvencia nežiaducich reakcií na liek (ADR) nie je známa pre chýbajúce informácie.

Iné nežiaduce reakcie na liek zo skúseností po uvedení lieku na trh

Po uvedení lieku na trh sa vyskytli vyžiadané a spontánne hlásenia o hepatotoxicite a poškodení funkcie pečene vrátane cholestázy, žltacky, hepatitídy a zlyhania pečene u pacientov liečených cyklosporínom. Väčšina hlásení sa týkala pacientov s významnými sprievodnými ochoreniami, základnými ochoreniami a inými ovplyvňujúcimi faktormi, vrátane infekčných komplikácií a súbežne užívaných liekov s hepatotoxickým potenciálom. V niektorých prípadoch, najmä u pacientov po transplantácii, boli hlásené úmrtia (pozri časť 4.4).

Akútna a chronická nefrotoxická

U pacientov liečených inhibítorom kalcineurínu (CNI) vrátane cyklosporínu a liečebných režimov, ktorých súčasťou je cyklosporín, je zvýšené riziko vzniku akútnej alebo chronickej nefrotoxicity. V klinických skúšaníach a postmarketingových sledovaniach sa vyskytli hlásenia súvisiace s používaním Sandimmunu. V prípadoch akútnej nefrotoxicity udávali poruchy homeostázy minerálov, napr. hyperkaliémiu, hypomagneziémiu a hyperurikémiu. Prípady s chronickými morfológickými zmenami zahŕňali arteriolárnu hyalínózu, tubulárnu atrofiu a intersticiálnu fibrózu (pozri časť 4.4).

Deti a dospievajúci

V klinických štúdiách so štandardným dávkovaním cyklosporínu boli zaradené deti vo veku od 1 roku, u ktorých bol bezpečnostný profil porovnateľný s dospelými.

4.9 Predávkovanie

LD₅₀ cyklosporínu pri perorálnom podaní je 2 329 mg/kg u myši, 1 480 mg/kg u potkanov a >1 000 mg/kg u králikov. LD₅₀ pri i.v. podaní je 148 mg/kg u myši, 104 mg/kg u potkanov a 46 mg/kg u králikov.

Symptómy

Skúsenosti s akútnym predávkovaním cyklosporínu sú obmedzené. Perorálne podané dávky cyklosporínu až do 10 g (približne 150 mg/kg) sa znášali s pomerne nevýznamnými klinickými následkami, ako sú vracanie, ospalosť, bolesť hlavy, tachykardia a u niekoľkých pacientov stredne závažné reverzibilné poškodenie funkcie obličiek. Závažné prejavy intoxikácie však boli hlásené po neúmyselnom parenterálnom predávkovaní cyklosporínu u predčasne narodených detí.

Liečba

Vo všetkých prípadoch predávkovania sa má začať so všeobecnými podpornými opatreniami a následne sa má podať symptomatická liečba. Indukované vracanie a výplach žalúdka môžu byť užitočné počas prvých hodín po požití. Cyklosporín nie je vo väčšom rozsahu dialyzovateľný, ani sa nedá dobre odstrániť hemoperfúziou na aktívnom uhlí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, inhibítory kalcineurínu. ATC kód: L04AD01

Cyklosporín (známy tiež ako cyklosporín A) je cyklický polypeptid zložený z 11 aminokyselín. Je to silné imunosupresívum, ktoré u zvierat predlžuje prežívanie alogénnych transplantátov kože, srdca, obličiek, pankreasu, kostnej drene, tenkého čreva a pľúc. Štúdie ukazujú, že cyklosporín potláča vznik reakcií sprostredkovaných bunkami vrátane imunity voči alotransplantátu, oneskorenú kožnú precitlivosť, experimentálnu alergickú encefalomyelitídu, artritídu z podania Freundovho adjuvans, chorobu štetu-proti-hostiteľovi (graft-versus-host disease, GVHD), a tiež tvorbu protilátok závislú od T buniek. Na bunkovej úrovni tlmí tvorbu a uvoľňovanie lymfokínov vrátane interleukínu 2 (T-cell growth factor, TCGF). Cyklosporín zjavne blokuje lymfocyty v kludovej fáze G_0 alebo G_1 bunkového cyklu a tlmí uvoľňovanie lymfokínov z aktivovaných T buniek, vyvolané antigénom.

Všetky dostupné dôkazy naznačujú, že cyklosporín pôsobí špecificky a reverzibilne na lymfocyty. Na rozdiel od cytostatík netlmí hemopoézu a neovplyvňuje funkciu fagocytov.

U človeka sa uskutočnili úspešné transplantácie solidných orgánov a kostnej drene, pri ktorých sa cyklosporín použil na prevenciu a liečbu odvrhnutia štetu a GVHD. Po transplantácii pečene sa cyklosporín s úspechom použil u pacientov s pozitivitou aj negativitou na vírus hepatitídy C (HCV). Prospešné účinky liečby cyklosporínom sa dokázali aj pri rôznych ochoreniach, o ktorých sa vie alebo sa predpokladá, že sú autoimunitného pôvodu.

Deti a dospievajúci

Preukázalo sa, že cyklosporín je účinný pri nefrotickom syndróme závislom od steroidov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní Sandimmun sa najvyššia koncentrácia v krvi dosiahne za 1 až 6 hodín. Absolútna biologická dostupnosť po perorálnom podaní Sandimmun je 20 až 50 %. Absorpcia cyklosporínu je rôzna a môže byť ovplyvnená príjmom potravy. Asi 37% zvýšenie AUC a C_{max} sa pozorovalo, keď sa Sandimmun podal s jedlom s vysokým obsahom tuku. V rozmedzí terapeutických dávok sú maximálna plazmatická koncentrácia a plocha pod krivkou v závislosti od plazmatickej koncentrácie/času krivky úmerné dávke; celkovo v krvi, ale vzťah nie je lineárny. Sandimmun perorálny roztok a mäkké želatínové kapsuly sú bioekvivalentné. Intersubjektívna a intrasubjektívna variabilita rozsahov je medzi 18 až 74%.

Distribúcia

Cyklosporín sa distribuuje prevažne mimo krvného objemu, s priemerným zdánlivým distribučným objemom 3,5 l/kg. V krvi je 33 až 47 % cyklosporínu prítomného v plazme, 4 až 9 % v lymfocytoch, 5

až 12 % v granulocytoch a 41 až 58 % v erythrocytoch. Približne 90 % cyklosporínu v plazme sa viaže na bielkoviny, väčšinou lipoproteíny.

Biotransformácia

Cyklosporín sa vo veľkej miere metabolizuje na približne 15 metabolitov. Metabolizmus prebieha najmä v pečeni pôsobením cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) a hlavné metabolické dráhy sú mono- a dihydroxylácia a N-demetylácia v rôznych častiach molekuly. Všetky doposiaľ identifikované metabolity obsahujú intaktnú peptidickú štruktúru pôvodnej zlúčeniny, niektoré vykazujú slabú imunosupresívnu aktivitu (až do jednej desatiny nezmeneného liečiva).

Eliminácia

Údaje o terminálnom polčase cyklosporínu sa značne líšia v závislosti od použitého spôsobu stanovenia a cieľovej populácie. Terminálny polčas je v rozmedzí od 6,3 hodiny u zdravých dobrovoľníkov do 20,4 hodiny u pacientov s ťažkým ochorením pečene. Eliminuje sa predovšetkým žľou, len 6 % perorálnej dávky sa vylučuje močom a menej ako 1 % ako nezmenené liečivo (pozri časti 4.2 a 4.4). Eliminálny polčas u pacientov po transplantácii obličky bol približne 11 hodín v rozmedzí 4 a 25 hodín.

Osobitné skupiny

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

V štúdiu u pacientov s terminálnym zlyhaním obličiek predstavoval systémový klírens približne dve tretiny priemerného systémového klírensu pacientov s normálne fungujúcimi obličkami. Menej ako 1 % podanej dávky sa odstráni dialýzou.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene možno pozorovať 2- až 3-násobné zvýšenie expozície cyklosporínu. V štúdiu s pacientmi s ťažkou chorobou pečene, s cirhózou potvrdenou biopsiou, bol terminálny polčas 20,4 hodín (v rozmedzí medzi 10,8 a 48,0 hodinami) v porovnaní so 7,4 až 11,0 hodinami u zdravých osôb.

Deti a dospelí

Farmakokinetické údaje u pediatrických pacientov, ktorým sa podával Sandimmun Neoral alebo Sandimmun, sú veľmi obmedzené. U 15 pacientov po transplantácii obličky vo veku 3-16 rokov bol klírens cyklosporínu z plnej krvi po intravenóznom podaní Sandimmun 10,6±3,7 ml/min/kg (stanovenie: Cyclo-trac specific RIA). V štúdiu so 7 pacientmi po transplantácii obličky vo veku 2-16 rokov bol klírens cyklosporínu v rozmedzí 9,8-15,5 ml/min/kg. U 9 pacientov po transplantácii pečene vo veku 0,65-6 rokov bol klírens 9,3±5,4 ml/min/kg (stanovenie: HPLC). V porovnaní s dospelými po transplantácii sú rozdiely biologickej dostupnosti medzi Sandimmunom Neoral a Sandimmunom u detí a dospievajúcich porovnateľné s rozdielmi, ktoré sa pozorujú u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Mutagénne alebo teratogénne účinky cyklosporínu sa nedokázali na štandardných testovacích systémoch pri perorálnom podávaní (potkany do 17 mg/kg/deň a králiky do 30 mg/kg/deň perorálne). Pri toxických dávkach (potkany pri 30 mg/kg/deň a králiky pri 100 mg/kg/deň perorálne) bol cyklosporín embryotoxický a fetotoxický, čo možno usudzovať z prenatálnej a postnatálnej úmrtnosti, ako aj zníženej hmotnosti plodov a s tým súvisiacim spomalením vývoja kostry.

V dvoch publikovaných výskumných štúdiách sa u králikov intrauterinne vystavených cyklosporínu (10 mg/kg/deň subkutánne) preukázal znížený počet nefrónov, hypertrofia obličiek, systémová hypertenzia a progredujúca insuficiencia obličiek až do veku 35 týždňov. Gravidné potkanie samice, ktoré dostávali cyklosporín intravenózne v dávke 12 mg/kg/deň (dvojnásobok odporúčanej intravenózne dávky u ľudí), mali plody so zvýšenou incidenciou defektov komorovej priehradky. Tieto nálezy sa nepreukázali u iných živočíšnych druhov a ich významnosť pre ľudí nie je známa. V štúdiách na samcoch a samiciach potkanov sa nepreukázala žiadna porucha fertility.

Genotoxicita cyklosporínu sa testovala v rade testov *in vitro* a *in vivo* bez preukázania klinicky významného mutagénneho potenciálu.

Štúdie karcinogenity sa vykonali na potkaních a myších samcoch a samiciach. V štúdiu na myšiach trvajúcej 78 týždňov sa pri dávkach 1, 4 a 16 mg/kg/deň dokázal štatisticky významný sklon ku vzniku lymfocytových lymfómov u samíc a výskyt hepatocelulárnych karcinómov u samcov pri strednej dávke bol významne vyšší ako kontrolná hodnota. V štúdiu na potkanoch trvajúcej 24 mesiacov, ktorá sa vykonala s dávkami 0,5, 2 a 8 mg/kg/deň, bol výskyt adenómov Langerhansových ostrovčekov pri nízkej hladine dávok významne vyšší ako kontrolná hodnota. Hepatocelulárne karcinómy a adenómy Langerhansových ostrovčekov nezáviseli od dávky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

Etanol bezvodý
Kukuričný olej inter-esterifikovaný
Kukuričný olej rafinovaný

Plášť kapsuly

Červený oxid železitý (E172)
Oxid titaničitý (E 171)
Glycerol 85%
Špeciálny sorbitolový sirup
Želatína

Obsah kapsuly

Etanol bezvodý
Kukuričný olej inter-esterifikovaný
Kukuričný olej rafinovaný

Plášť kapsuly

Žltý oxid železitý (E172)
Oxid titaničitý (E 171)
Glycerol 85%
Špeciálny sorbitolový sirup
Želatína

Obsah kapsuly

Etanol bezvodý
Kukuričný olej inter-esterifikovaný
Kukuričný olej rafinovaný

Plášť kapsuly

Červený oxid železitý (E172)
Oxid titaničitý (E 171)
Glycerol 85%
Špeciálny sorbitolový sirup
Želatína

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Kapsuly Sandimmunu sa majú ponechať až do použitia v blistrovom obale a majú sa uchovávať pri teplote nepresahujúcej 30°C. Pri otvorení blistra je cítiť charakteristický zápach. Je to normálne a neznamena to, že s kapsulou niečo nie je v poriadku.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie pozostáva z hliníkovej fólie na spodnej strane a hliníkovej fólie na hornej strane.

[Má byť vyplnené národne]

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

{Názov a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

[Má byť vyplnené národne]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

[Má byť vyplnené národne]

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke {názov členského štátu / názov národnej agentúry}

1. NÁZOV LIEKU

Sandimmun a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 100 mg/ml perorálny roztok
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml perorálneho roztoku obsahuje 100 mg cyklosporínu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Etanol: 100 mg/ml. Sandimmun perorálny roztok obsahuje 12,6 % v/v etanolu (10,0 % m/v etanolu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok

Číry, slabo žltý až hnedožltý roztok s malým množstvom veľmi jemného sedimentu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Transplantačné indikácie

Transplantácia solídnych orgánov

Prevenia odvrhnutia štepú po transplantácii solídneho orgánu.

Liečba celulárneho odvrhnutia transplantátu u pacientov, ktorí predtým dostávali iné imunosupresíva.

Transplantácia kostnej drene

Prevenia odvrhnutia štepú po alogénnej transplantácii kostnej drene a kmeňových buniek.

Prevenia alebo liečba choroby štep-proti-hostiteľovi (GVHD).

Netransplantačné indikácie

Endogénna uveitída

Liečba strednej alebo zadnej uveitídy neinfekčnej etiológie ohrozujúcej zrak u pacientov, u ktorých konvenčná liečba zlyhala alebo spôsobila neprijateľné vedľajšie účinky.

Liečba Behčetovej uveitídy s opakovanými zápalovými záchvatmi postihujúcimi sietnicu u pacientov bez neurologických prejavov.

Nefrotický syndróm

Nefrotický syndróm závislý od steroidov alebo rezistentný voči steroidom, ktorý vznikol následkom primárnych ochorení glomerulov, napr. malých abnormalít glomerulov, fokálnej a segmentálnej glomerulosklerózy alebo membranózne glomerulonefritídy.

Sandimmun možno použiť na dosiahnutie a udržanie remisií. Možno ho tiež použiť na udržanie remisie navodenej steroidmi, čo umožňuje ukončenie ich užívania.

Reumatoidná artritída

Liečba ťažkej, aktívnej reumatoidnej artritídy.

Psoriáza

Liečba ťažkej psoriázy u pacientov, u ktorých je konvenčná liečba nevhodná alebo neúčinná.

Atopická dermatitída

Sandimmun je indikovaný u pacientov s ťažkou atopickou dermatitídou, keď sa vyžaduje systémová liečba.

4.2 Dávkovanie a spôsob podania

Dávkovanie

Udávané rozmedzia dávok na perorálne podanie majú slúžiť iba ako usmernenie.

Denné dávky Sandimmunu sa majú podávať rozdelené na dve dávky rovnomerne rozložené počas dňa. Odporúča sa, aby sa Sandimmun podával podľa pravidelného plánu vzhľadom na dennú dobu a jedlá.

Sandimmun má predpisovať iba lekár so skúsenosťami s imunosupresívnou liečbou a/alebo transplantáciou orgánov, alebo lekár, ktorý úzko spolupracuje s týmto špecialistom.

Transplantácia

Transplantácia solídnych orgánov

Liečba Sandimmunom sa má začať 12 hodín pred operáciou dávkou 10 až 15 mg/kg, podanou v dvoch dávkach. Táto dávka sa ponechá ako denná dávka počas 1 až 2 týždňov po operácii a potom sa postupne znižuje podľa koncentrácií v krvi v súlade s národnými protokolmi imunosupresívnej liečby až do dosiahnutia odporúčanej udržiavacej dávky asi 2 až 6 mg/kg, ktorá sa podáva rozdelená na dve dávky.

Ak sa Sandimmun podáva s inými imunosupresívami (napr. kortikosteroidmi alebo ako súčasť liečby troj- alebo štvorkombináciou liekov), môžu sa použiť nižšie dávky (napr. 3 až 6 mg/kg rozdelené na dve dávky ako začiatková liečba).

Transplantácia kostnej drene

Začiatková dávka sa má podať deň pred transplantáciou. Vo väčšine prípadov sa na tento účel zvolí koncentrát na infúzy roztok Sandimmun. Odporúčaná intravenózna dávka je 3 až 5 mg/kg/deň. V infúziách s týmto dávkovaním sa pokračuje v období do 2 týždňov bezprostredne po transplantácii, kým sa prejde na perorálnu udržiavaciu liečbu Sandimmunom v denných dávkach asi 12,5 mg/kg, ktoré sa podávajú rozdelené na dve dávky.

V udržiavacej liečbe sa má pokračovať aspoň 3 mesiace (lepšie 6 mesiacov), kým sa dávka postupne zníži na nulu do 1 roka po transplantácii.

Ak sa na začatie liečby použije Sandimmun, odporúčaná denná dávka je 12,5 až 15 mg/kg, ktoré sa podávajú rozdelené na dve dávky, a začína sa ňou deň pred transplantáciou.

Pri gastrointestinálnych poruchách, ktoré by mohli znížiť absorpciu, môžu byť potrebné vyššie dávky Sandimmunu, alebo použitie intravenóznej liečby Sandimmunom.

Po skončení liečby cyklosporínom vznikne u niektorých pacientov GVHD, ale opätovné začatie liečby zvyčajne vyvoláva priaznivú odpoveď. V týchto prípadoch sa má podať začiatková perorálna saturačná dávka 10 až 12,5 mg/kg, nasledovaná každodenným perorálnym podávaním udržiavacej dávky, ktorá predtým postačovala. Na liečbu miernej, chronickej GVHD sa majú použiť nízke dávky Sandimmunu.

Netransplantačné indikácie

Ak sa Sandimmun používa v ktorejkoľvek zo zavedených netransplantačných indikácií, je potrebné dodržiavať nasledujúce všeobecné pravidlá:

Pred začiatkom liečby sa má aspoň dvomi meraniami spoľahlivo stanoviť východiskový stav funkcie

obličiek. Odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (estimated glomerular filtration rate, eGFR) podľa vzorca MDRD sa môže použiť na odhad funkcie obličiek u dospelých a vhodný vzorec sa má použiť na stanovenie eGFR u pediatrických pacientov. Vzhľadom na to, že Sandimmun môže spôsobiť zhoršenie funkcie obličiek, je nevyhnutné často kontrolovať funkciu obličiek. Ak eGFR klesne o viac ako 25 % pod východiskovú hodnotu pri viac ako jednom meraní, má sa dávkovanie Sandimmun znížiť o 25 % až 50 %. Ak pokles eGFR oproti východiskovej hodnote prekročí 35 %, treba zvážiť ďalšie zníženie dávky Sandimmun. Tieto odporúčania platia aj v prípade, že sú hodnoty pacienta stále v normálnom rozmedzí laboratória. Ak zníženie dávky nepostačuje na zlepšenie eGFR do jedného mesiaca, liečba Sandimmunom sa musí ukončiť (pozri časť 4.4).

Vyžaduje sa pravidelná kontrola krvného tlaku.

Pred začiatkom liečby je potrebné stanoviť bilirubín a parametre na vyhodnotenie funkcie pečene a odporúča sa dôkladné sledovanie počas liečby. Stanovenie sérových lipidov, draslíka, horčíka a kyseliny močovej sa odporúča pred začiatkom liečby a pravidelne počas liečby.

Občasné sledovanie koncentrácií cyklosporínu v krvi môže mať význam pri netransplantačných indikáciách, napr. ak sa podáva Sandimmun spolu s inými látkami, ktoré môžu ovplyvňovať farmakokinetiku cyklosporínu alebo v prípade nezvyčajnej klinickej odpovede (napr. nedostatočná účinnosť alebo zvýšená lieková intolerancia, ako je dysfunkcia obličiek).

Normálna je perorálna cesta podania. Ak sa použije infúzny koncentrát, má sa starostlivo zvážiť podanie primeranej intravenózne dávky, ktorá zodpovedá perorálnej dávke. Odporúča sa konzultácia s lekárom, ktorý má skúsenosti s použitím cyklosporínu.

Okrem pacientov s endogénnou uveitídou ohrozujúcou zrak a detí s nefrotickým syndrómom, celková denná dávka nikdy nesmie prekročiť 5 mg/kg.

Na udržiavaciu liečbu sa má najnižšia účinná a dobre tolerovaná dávka stanoviť individuálne.

Liečbu Sandimmunom je potrebné ukončiť u pacientov, u ktorých sa v danom čase (podrobné informácie pozri nižšie) nepodarí dosiahnuť adekvátnu odpoveď alebo účinná dávka nezodpovedá zavedeným bezpečnostným postupom.

Endogénna uveitída

Na dosiahnutie remisie sa odporúča začať dávkou 5 mg/kg/deň, ktorá sa podáva perorálne rozdelená na dve dávky, kým sa dosiahne remisia aktívneho uveálneho zápalu a zlepšenie zrakovkej ostrosti. V refraktérnych prípadoch možno na obmedzený čas zvýšiť dávku na 7 mg/kg/deň.

Na dosiahnutie počiatočnej remisie alebo na potlačenie zápalových očných záchvatov možno pridať systémovú liečbu kortikosteroidmi v denných dávkach 0,2 až 0,6 mg/kg prednizónu, alebo ekvivalent tejto dávky, ak situáciu nemožno dostatočne zvládnuť samotným Sandimmunom. Dávku kortikosteroidov možno po 3 mesiacoch znížiť na najnižšiu účinnú dávku.

Na udržiavaciu liečbu sa má dávkovanie pomaly znižovať na najnižšiu účinnú hladinu, ktorá počas fáz remisie nemá prekročiť 5 mg/kg/deň.

Infekcie ako príčina uveitídy sa majú vylúčiť predtým, ako sa môžu použiť imunosupresíva.

Nefrotický syndróm

Na dosiahnutie remisie sa odporúčaná denná dávka podáva rozdelená na 2 perorálne dávky.

Ak je funkcia obličiek (okrem proteinúrie) normálna, odporúčaná denná dávka je nasledujúca:

- dospelí: 5 mg/kg
- deti: 6 mg/kg

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nesmie začiatočná dávka prekročiť 2,5 mg/kg/deň.

Kombinácia Sandimmunu s nízkymi dávkami perorálnych kortikosteroidov sa odporúča, ak účinok samotného Sandimmunu nie je uspokojivý, zvlášť u pacientov rezistentných voči steroidom.

Čas na zlepšenie je v závislosti od typu glomerulopatie od 3 do 6 mesiacov. Ak sa nepozoruje zlepšenie po tomto období, liečba Sandimmunom sa má ukončiť.

Dávky sa majú individuálne upraviť podľa účinnosti (proteinúrie) a bezpečnosti, nemajú však prekročiť 5 mg/kg/deň u dospelých a 6 mg/kg/deň u detí.

Na udržiavaciu liečbu sa má dávka pomaly znižovať na najnižšiu účinnú hladinu.

Reumatoidná artritída

Počas prvých 6 týždňov liečby je odporúčaná dávka 3 mg/kg/deň, ktorá sa podáva perorálne rozdelená na 2 dávky. Ak je účinok nedostatočný, možno dennú dávku potom postupne zvyšovať podľa znášateľnosti, nemá však prekročiť 5 mg/kg. Na dosiahnutie plnej účinnosti môže byť potrebných až 12 týždňov liečby Sandimmunom.

Na udržiavaciu liečbu sa dávka musí titrovať individuálne podľa znášateľnosti na najnižšiu účinnú hladinu.

Sandimmun možno podávať v kombinácii s nízkymi dávkami kortikosteroidov a/alebo nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) (pozri časť 4.4). Sandimmun možno tiež kombinovať s nízkymi dávkami metotrexátu podávanými týždenne pacientom, u ktorých samotný metotrexát nevyvoláva dostatočnú odpoveď, na začiatku podávaním 2,5 mg/kg Sandimmunu denne rozdelených na 2 dávky, s možnosťou zvýšenia dávky podľa znášateľnosti.

Psoriáza

Liečbu Sandimmunom majú začať iba lekári, ktorí majú skúsenosti s diagnostikou a liečbou psoriázy. Vzhľadom na variabilitu tejto choroby sa musí pri liečbe postupovať individuálne. Na navodenie remisie sa odporúča začiatková dávka 2,5 mg/kg/deň, ktorá sa podáva perorálne rozdelená na 2 dávky. Ak po 1 mesiaci nedôjde k zlepšeniu, môže sa denná dávka postupne zvyšovať, ale nemá prekročiť 5 mg/kg. Liečba sa má ukončiť u pacientov, u ktorých nemožno dosiahnuť dostatočné zlepšenie stavu psoriatických lézií počas 6 týždňov pri dávke 5 mg/kg/deň, alebo u ktorých účinná dávka nie je v súlade so zavedenými bezpečnostnými postupmi (pozri časť 4.4).

Začiatkové dávky 5 mg/kg/deň sú opodstatnené u pacientov, ktorých stav vyžaduje rýchle zlepšenie. Po dosiahnutí uspokojivej odpovede možno prestať užívať Sandimmun a následný relaps zvládnuť opätovným podávaním Sandimmunu v dávke, ktorá bola predtým účinná. U niektorých pacientov môže byť potrebná nepretržitá udržiavacia liečba.

Na udržiavaciu liečbu sa musia dávky individuálne titrovať na najnižšiu účinnú hladinu a nemajú prekročiť 5 mg/kg/deň.

Atopická dermatitída

Liečbu Sandimmunom majú začať iba lekári, ktorí majú skúsenosti s diagnostikou a liečbou atopickej dermatitídy. Vzhľadom na variabilitu tejto choroby sa musí pri liečbe postupovať individuálne. Odporúčané dávky sú v rozmedzí 2,5 až 5 mg/kg/deň a podávajú sa perorálne, rozdelené na 2 dávky. Ak začiatková dávka 2,5 mg/kg/deň nevyvolá uspokojivú odpoveď v priebehu 2 týždňov, dennú dávku možno rýchlo zvýšiť až na maximum 5 mg/kg. Vo veľmi ťažkých prípadoch je rýchle a primerané zvládnutie choroby pravdepodobnejšie pri začiatkovej dávke 5 mg/kg/deň. Po dosiahnutí uspokojivej odpovede možno dávku postupne znižovať a ak je to možné, má sa užívanie Sandimmunu ukončiť. Následný relaps možno zvládnuť ďalším liečebným cyklom Sandimmunom.

Hoci liečebný cyklus trvajúci 8 týždňov môže postačovať na vymiznutie ochorenia, preukázalo sa, že liečba trvajúca až 1 rok bola účinná a dobre tolerovaná, za predpokladu, že sa dodržia postupy monitorovania.

Zmena perorálnych liekových foriem cyklosporínu

Prechod z jednej perorálnej formy cyklosporínu na inú je potrebné vykonať pod dohľadom lekára, vrátane monitorovania koncentrácie cyklosporínu v krvi pacientov po transplantácii.

Osobitné skupiny

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Všetky indikácie

Cyklosporín sa iba minimálne eliminuje obličkami a jeho farmakokinetika nie je výrazne ovplyvnená poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2). Vzhľadom na jeho možné nefrotoxické účinky (pozri časť 4.8) sa však odporúča starostlivo monitorovať funkciu obličiek (pozri časť 4.4).

Netransplantačné indikácie

Okrem pacientov liečených pre nefrotický syndróm nemajú cyklosporín dostávať pacienti s poruchou funkcie obličiek (pozri odsek o ďalších bezpečnostných opatreniach pri netransplantačných indikáciách v časti 4.4). Začiatková dávka u pacientov s nefrotickým syndrómom so zhoršenou funkciou obličiek nesmie prekročiť 2,5 mg/kg/deň.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Cyklosporín sa vo veľkej miere metabolizuje pečeňou. U pacientov s poruchou funkcie pečene možno pozorovať približne 2- až 3-násobné zvýšenie expozície cyklosporínu. Na udržanie koncentrácií v krvi v odporúčanom cieľovom rozmedzí (pozri časti 4.4 a 5.2) môže byť u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene potrebné znížiť dávku a odporúča sa monitorovať koncentrácie cyklosporínu v krvi až do dosiahnutia stabilných koncentrácií.

Deti a dospievajúci

Do klinických štúdií boli zaradené deti staršie ako 1 rok. V niekoľkých klinických skúšaní pediatrickí pacienti potrebovali a tolerovali vyššie dávky cyklosporínu na kg telesnej hmotnosti, ako boli dávky používané u dospelých.

Použitie Sandimmunu u detí s netransplantačnými indikáciami inými ako nefrotický syndróm nemožno odporučiť (pozri časť 4.4).

Starší ľudia (vo veku 65 rokov a viac)

Skúsenosti so Sandimmunom u starších ľudí sú obmedzené.

V klinických skúšaní cyklosporínu pri reumatoidnej artritíde bola väčšia pravdepodobnosť u pacientov vo veku 65 rokov alebo starších, že u nich vznikne systolická hypertenzia počas liečby a že sa im zvýši kreatinín v sére $\geq 50\%$ nad východiskovú hodnotu po 3 až 4 mesiacoch liečby.

Pri určovaní dávky u staršieho pacienta sa má postupovať opatrne, zvyčajne sa má začať na dolnej hranici rozmedzia dávok vzhľadom na vyššiu frekvenciu zhoršenej funkcie pečene, obličiek alebo srdca, sprievodné ochorenia alebo súbežnú liečbu a zvýšenú náchylnosť na infekcie.

Spôsob podania

Perorálne použitie

Perorálny roztok Sandimmun sa má riediť v sklenenom (nie plastovom) pohári studeným čokoládovým nápojom, mliekom, ovocnou šťavou alebo kolou bezprostredne pred užitím, má sa dôkladne premiešať a naraz vypiť. Vzhľadom na možnú interferenciu s enzýmovým systémom cytochrómu P450 sa na riedenie nemá použiť grapefruitová šťava (pozri časť 4.5). Striekačka nemá prísť do styku s riediacim nápojom. Pohár sa musí dôkladne vypláchnuť ešte s trochou rozpúšťadla, aby sa zabezpečilo, že sa užije celá dávka. Striekačka sa nesmie vyplachovať, ale len zvonka utrieť suchou servítkou, aby sa odstránili zvyšné kvapky roztoku (pozri časť 6.6).

Opatrenia, ktoré majú byť prijaté pred manipuláciou alebo podaním lieku

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Kombinácia s liekmi, ktoré obsahujú *Hypericum perforatum* (ľubovník bodkovaný) (pozri časť 4.5).

Kombinácia s liekmi, napr. bosentanom, dabigatranetexilátom a aliskirenom, ktoré sú substrátmi glykoproteínu P, efluxného transportéra mnohých liečiv, alebo bielkovinových transportérov organických aniónov (OATP) a ktorých zvýšené koncentrácie v plazme sa spájajú so závažnými a/alebo život ohrozujúcimi udalosťami (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Lekársky dohľad

Sandimmun majú predpisovať len lekári, ktorí majú skúsenosti s imunosupresívnou liečbou a ktorí môžu zaistiť primerané následné sledovanie pacienta, vrátane pravidelného celkového vyšetrenia, merania krvného tlaku a kontroly laboratórnych parametrov bezpečnosti. Pacientov po transplantácii, ktorí dostávajú tento liek, je potrebné sledovať v zariadeniach s náležitým laboratórnym a ďalším zdravotníckym vybavením. Lekár zodpovedný za udržiavacu liečbu má dostať kompletnú informáciu potrebnú pri ďalšej starostlivosti o pacienta.

Lymfómy a iné malignity

Tak ako iné imunosupresíva, aj cyklosporín zvyšuje riziko vzniku lymfómov a iných malignít, najmä kože. Zvýšené riziko zrejme súvisí skôr so stupňom a trvaním imunosupresie ako s použitím jednotlivých látok.

Liečebný režim, ak zahŕňa niekoľko imunosupresív (vrátane cyklosporínu), sa má používať opatrne, pretože môže mať za následok lymfoproliferatívne poruchy a nádory solídnych orgánov, niektoré s hlásenými úmrtiami.

Vzhľadom na možné riziko malignity kože je potrebné upozorniť pacientov liečených Sandimmunom, obzvlášť tých, ktorí sú liečení pre psoriázu alebo atopickú dermatitídu, že sa majú vyhýbať nadmernej nechránenej expozícii slnečnému žiareniu a nemajú súčasne dostať ožarovanie ultrafialovým žiarením B alebo fotochemoterapiu PUVA.

Infekcie

Tak ako iné imunosupresíva, aj cyklosporín zvyšuje náchylnosť pacientov na vznik rôznych bakteriálnych, hubových, parazitárnych a vírusových infekcií, často vyvolaných oportúnnymi patogénmi. U pacientov liečených cyklosporínom sa pozorovali aktivácie latentných infekcií polyomavírusmi, ktoré môžu viesť k nefropatii asociovanej s polyomavírusmi (PVAN), najmä k vírusovej nefropatii BK (BKVN) alebo k progresívnej multifokálnej leukoencefalopatii (PML) asociovanej s vírusom JC. Tieto ochorenia často súvisia s vysokou celkovou imunosupresívnou záťažou a je potrebné ich vziať do úvahy pri diferenciálnej diagnostike u imunosuprimovaných pacientov so zhoršujúcou sa funkciou obličiek alebo s neurologickými symptómami. Zaznamenali sa závažné/fatálne následky. Účinné preventívne a terapeutické postupy sa majú použiť hlavne u pacientov, ktorí dostávajú kombinovanú dlhodobú imunosupresívnu liečbu.

Nefrotoxicita

Ako častá a potenciálne závažná komplikácia liečby Sandimmunom sa môže vyskytnúť zvýšenie sérového kreatinínu a močoviny. Tieto funkčné zmeny závisia od dávky a sú spočiatku reverzibilné a zvyčajne reagujú na zníženie dávky. Počas dlhodobej liečby môžu u niektorých pacientov vzniknúť v obličkách štruktúrne zmeny (napr. intersticiálna fibróza), ktoré je potrebné u pacientov s transplantátom obličky odlišiť od zmien spôsobených chronickou reekciou. Časté monitorovanie funkcie obličiek sa preto vyžaduje podľa národných smerníc pre danú indikáciu (pozri časti 4.2 a 4.8).

Hepatotoxicita

Sandimmun môže tiež spôsobiť reverzibilné, od dávky závislé zvýšenie sérového bilirubínu a pečenných enzýmov (pozri časť 4.8). Vyskytli sa vyžiadané a spontánne hlásenia o hepatotoxicite a poškodení pečene vrátane cholestázy, žltacky, hepatitídy a zlyhania pečene u pacientov liečených cyklosporínom. Väčšina hlásení sa týkala pacientov s významnými sprievodnými ochoreniami a inými ovplyvňujúcimi faktormi, vrátane infekčných komplikácií a súbežne užívaných liekov s možnými hepatotoxickými účinkami. V niektorých prípadoch, najmä u pacientov po transplantácii, boli hlásené úmrtia (pozri časť 4.8). Vyžaduje sa dôsledné monitorovanie parametrov, ktorými sa hodnotí funkcia pečene, a pri abnormálnych hodnotách môže byť potrebné zníženie dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a viac)

Monitorovaniu funkcie obličiek u starších pacientov sa má venovať mimoriadna pozornosť.

Monitorovanie koncentrácií cyklosporínu (pozri časť 4.2)

Keď sa u pacientov po transplantácii používa Sandimmun, je rutinné monitorovanie koncentrácií cyklosporínu v krvi dôležitým bezpečnostným opatrením. Pri monitorovaní koncentrácií cyklosporínu v plnej krvi sa dáva prednosť použitiu špecifickej monoklonálnej protilátky (stanovenie nezmeneného liečiva); dá sa použiť aj metóda vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie (HPLC), ktorou sa tiež stanovuje nezmenené liečivo. Ak sa použije plazma alebo sérum, má sa postupovať podľa štandardného protokolu na separáciu (čas a teplota). Na začiatkové monitorovanie pacientov po transplantácii pečene sa má použiť buď špecifická monoklonálna protilátka, alebo sa majú vykonať paralelné merania s použitím špecifickej aj nešpecifickej monoklonálnej protilátky, aby sa zaistilo dávkovanie, ktoré zabezpečí primeranú imunosupresiu.

U pacientov, ktorí nie sú po transplantácii, sa odporúča občasné sledovanie koncentrácií cyklosporínu v krvi, napr. keď sa Sandimmun podáva súbežne s inými látkami, ktoré môžu ovplyvňovať farmakokinetiku cyklosporínu, alebo v prípade nezvyčajnej klinickej odpovede (napr. nedostatočná účinnosť alebo zvýšená lieková intolerancia, ako je dysfunkcia obličiek).

Je potrebné si uvedomiť, že koncentrácia cyklosporínu v krvi, plazme alebo sére je len jedným z mnohých faktorov, ktoré ovplyvňujú klinický stav pacienta. Získané výsledky preto majú slúžiť len ako návod na určenie dávkovania vo vzťahu k iným klinickým a laboratórnym parametrom.

Hypertenzia

Počas liečby Sandimmunom sa vyžaduje pravidelné kontrolovanie krvného tlaku. Ak vznikne hypertenzia, musí sa začať vhodná antihypertenzívna liečba. Treba uprednostniť antihypertenzívum, ktoré neovplyvňuje farmakokinetiku cyklosporínu, napr. isradipín (pozri časť 4.5).

Zvýšenie krvných lipidov

Pretože sa pozorovalo reverzibilné mierne zvýšenie krvných lipidov vyvolané Sandimmunom, odporúča sa stanoviť lipidy pred liečbou a po prvom mesiaci liečby. Ak sa zistí zvýšenie hladiny lipidov, majú sa obmedziť tuky v strave a ak je to potrebné, uvážiť zníženie dávky.

Hyperkaliémia

Cyklosporín zvyšuje riziko hyperkaliémie, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Opatrnosť je potrebná aj pri súbežnom podávaní cyklosporínu s liekmi šetriacimi draslík (napr. diuretikami šetriacimi draslík, inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE), antagonistami receptorov angiotenzínu II) alebo liekmi obsahujúcimi draslík, ako aj u pacientov so stravou bohatou na draslík. V takýchto situáciách sa odporúča kontrolovať koncentrácie draslíka.

Hypomagneziémia

Cyklosporín zvyšuje klírens horčíka. Môže to mať za následok symptomatickú hypomagneziémiu, obzvlášť v období okolo transplantácie. Preto sa v období okolo transplantácie odporúča kontrolovať koncentrácie horčíka v sére, hlavne ak sú prítomné neurologické príznaky/prejavy. Ak sa to považuje za potrebné, majú sa podať doplnky horčíka.

Hyperurikémia

Opatrnosť je potrebná pri liečbe pacientov s hyperurikémiou.

Živé oslabené vakcíny

Počas liečby cyklosporínom môže byť vakcinácia menej účinná. Je potrebné vyhnúť sa použitiu živých oslabených vakcín (pozri časť 4.5).

Interakcie

Opatrnosť je potrebná pri súbežnom podávaní cyklosporínu s liekmi, ktoré podstatne zvyšujú alebo znižujú plazmatické koncentrácie cyklosporínu prostredníctvom inhibície alebo indukcie CYP3A4 a/alebo glykoproteínu P (pozri časť 4.5).

Nefrotoxicita sa má monitorovať, keď sa začína používať cyklosporín spolu s liečivami, ktoré zvyšujú koncentrácie cyklosporínu, alebo s liečivami, ktoré vykazujú nefrotoxickú súčinnosť (pozri časť 4.5).

Súbežnému použitiu cyklosporínu a takrolimu je potrebné sa vyhnúť (pozri časť 4.5).

Cyklosporín je inhibítor CYP3A4, glykoproteínu P, ktorý je efluxným transportérom mnohých liečiv, a bielkovinových transportérov organických aniónov (OATP) a môže zvyšovať plazmatické koncentrácie súbežne užívaných liekov, ktoré sú substrátmi tohto enzýmu a/alebo transportérov. Pri súčasnom podávaní cyklosporínu s takými liekmi je potrebná opatrnosť alebo je potrebné sa ich súbežnému podávaniu vyhnúť (pozri časť 4.5). Cyklosporín zvyšuje expozíciu inhibítorom HMG-CoA-reduktázy (statíny). Pri súčasnom podávaní s cyklosporínom sa má dávkovanie statínov znížiť a súbežnému používaniu s niektorými statínmi je potrebné sa vyhnúť v súlade s odporúčaniami v ich súhrnoch charakteristických vlastností lieku. Liečba statínmi sa musí dočasne prerušiť alebo ukončiť u pacientov s prejavmi a príznakmi myopatie alebo u ktorých rizikové faktory predisponujú k ťažkému poškodeniu obličiek, vrátane sekundárneho zlyhania obličiek pri rabdomyolýze (pozri časť 4.5).

Po súčasnom podaní cyklosporínu a *lerkanidipínu* sa hodnota AUC lerkandipínu zvýšila na trojnásobok a AUC cyklosporínu sa zvýšila o 21 %. Preto je potrebné vyhnúť sa simultánnej kombinácii cyklosporínu a lerkandipínu. Podanie cyklosporínu 3 hodiny po lerkandipíne nevyvolalo zmenu AUC lerkandipínu, ale AUC cyklosporínu sa zvýšilo o 27 %. Táto kombinácia sa má preto podávať opatrne, s odstupom najmenej 3 hodín.

Špeciálne pomocné látky: polyoxyl-40-hydrogénovaný ricínový olej

Sandimmun obsahuje polyoxyl-40-hydrogénovaný ricínový olej, ktorý môže vyvolávať žalúdočnú nevoľnosť a hnačku.

Špeciálne pomocné látky: etanol

Sandimmun obsahuje približne 12 % obj. etanolu. Dávka 500 mg Sandimmunu obsahuje 500 mg etanolu, čo zodpovedá takmer 15 ml piva alebo 5 ml vína. Toto množstvo môže byť škodlivé pre pacientov závislých od alkoholu a má sa vziať do úvahy u gravidných alebo dojčiacich žien, u pacientov s ochorením pečene alebo epilepsiou, alebo ak je pacientom dieťa.

Ďalšie bezpečnostné opatrenia pri netransplantačných indikáciách

Pacienti s poruchou funkcie obličiek (okrem pacientov s nefrotickým syndrómom, ktorí majú prípustný stupeň poruchy funkcie obličiek), neliečenou hypertenziou, neliečenými infekciami alebo akýmkoľvek druhom malignity nesmú dostať cyklosporín.

Pred začiatkom liečby sa má spoľahlivo stanoviť východiskový stav funkcie obličiek aspoň dvomi meraniami eGFR. Funkcia obličiek sa musí vyšetrovať často počas liečby, aby sa mohlo upravovať dávkovanie (pozri časť 4.2).

Ďalšie bezpečnostné opatrenia pri endogénnej uveitíde

Sandimmun sa musí opatrne podávať pacientom s neurologickým Behçetovým syndrómom. Neurologický stav týchto pacientov je potrebné pozorne sledovať.

S použitím Sandimmunu u detí s endogénnou uveitídou sú len obmedzené skúsenosti.

Ďalšie bezpečnostné opatrenia pri nefrotickom syndróme

Pacienti s abnormálnou východiskovou funkciou obličiek sa majú na začiatku liečiť dávkami 2,5 mg/kg/deň a musia byť veľmi starostlivo sledovaní.

U niektorých pacientov môže byť ťažké zistiť poruchu funkcie obličiek vyvolanú Sandimmunom vzhľadom na zmeny funkcie obličiek, ktoré súvisia so samotným nefrotickým syndrómom. To vysvetľuje, prečo sa v zriedkavých prípadoch pozorovali zmeny štruktúry obličiek súvisiace so Sandimmunom bez zvýšenia kreatinínu v sére. U pacientov s malými abnormalitami glomerulov závislými od steroidov, ktorí sa liečia Sandimmunom dlhšie ako 1 rok, sa má zvážiť biopsia obličky.

U pacientov s nefrotickým syndrómom liečených imunosupresívami (vrátane cyklosporínu) sa príležitostne zaznamenal výskyt malignít (vrátane Hodgkinovho lymfómu).

Ďalšie bezpečnostné opatrenia pri reumatoidnej artritíde

Po 6 mesiacoch liečby sa má funkcia obličiek vyšetriť každých 4 až 8 týždňov v závislosti od stabilizácie ochorenia, ďalšej súbežnej liečby a sprievodných ochorení. Častejšie kontroly sú potrebné, keď sa zvyšuje dávka Sandimmunu alebo ak sa začína súbežná liečba nesteroidným protizápalovým liekom alebo sa zvyšuje jeho dávka. Ukončenie liečby Sandimmunom môže byť potrebné aj v prípade, keď nie je možné vhodnou liečbou zvládnuť hypertenziu, ktorá vznikla počas liečby.

Tak ako aj pri dlhodobej liečbe inými imunosupresívami je potrebné pamätať na zvýšené riziko lymfoproliferatívnych porúch. Mimoriadne opatrne sa má postupovať, ak sa Sandimmun používa v kombinácii s metotrexátom pre ich synergické nefrotoxické pôsobenie.

Ďalšie bezpečnostné opatrenia pri psoriáze

Ukončenie liečby Sandimmunom sa odporúča v prípade, keď nie je možné vhodnou liečbou zvládnuť hypertenziu, ktorá vznikla počas liečby.

Starší pacienti sa majú liečiť len pri invalidizujúcej psoriáze a zvlášť dôsledne sa má sledovať funkcia ich obličiek.

S použitím Sandimmunu u detí so psoriázou sú len obmedzené skúsenosti.

U pacientov so psoriázou liečených cyklosporínom, tak ako aj u pacientov, ktorí dostávajú konvenčnú imunosupresívnu liečbu, sa zaznamenal vznik malignít (najmä kože). Pri kožných léziách, ktoré sú pre psoriázu netypické a pri ktorých je podozrenie, že sú maligne alebo premaligne, sa má pred začiatkom liečby Sandimmunom vykonať biopsia. Pacienti s malignými alebo premalignými zmenami kože sa majú liečiť Sandimmunom len po primeranej liečbe týchto lézií a ak nie je iná možnosť úspešnej liečby psoriázy.

U niekoľkých pacientov so psoriázou liečených Sandimmunom sa vyskytli lymfoproliferatívne poruchy. Reagovali však priaznivo na okamžité vysadenie lieku.

Pacienti liečení Sandimmunom nemajú súčasne dostať ožarovanie ultrafialovým žiarením B alebo fotochemoterapiu PUVA.

Ďalšie bezpečnostné opatrenia pri atopickej dermatitíde

Ukončenie liečby Sandimmunom sa odporúča v prípade, keď nie je možné vhodnou liečbou zvládnuť hypertenziu, ktorá vznikla počas liečby Sandimmunom.

S použitím Sandimmunu u detí s atopickou dermatitídou sú obmedzené skúsenosti.

Starší pacienti sa majú liečiť len pri invalidizujúcej atopickej dermatitíde a zvlášť dôsledne sa má sledovať funkcia ich obličiek.

So vzplanutím atopickej dermatitídy sa bežne spája benígna lymfadenopatia, ktorá vždy zmizne spontánne alebo pri celkovom zmiernení ochorenia.

Lymfadenopatia, ktorá sa pozoruje počas liečby cyklosporínom, sa má pravidelne sledovať.

Pri lymfadenopatii, ktorá pretrváva napriek zmierneniu aktivity ochorenia, sa má ako bezpečnostné opatrenie vykonať biopsia, aby sa vylúčila prítomnosť lymfómu.

Aktívne infekcie herpes simplex je potrebné nechať vymiznúť pred začiatkom liečby Sandimmunom, nie sú však nevyhnutne dôvodom na vysadenie lieku, keď sa vyskytnú počas liečby, pokiaľ infekcia nie je závažná.

Kožné infekcie spôsobené *Staphylococcus aureus* nie sú absolútnou kontraindikáciou liečby Sandimmunom, majú sa však liečiť vhodným antibakteriálnym liekom. Je potrebné vyhnúť sa perorálne podávanému erytromycínu, o ktorom je známe, že môže zvyšovať koncentráciu cyklosporínu v krvi (pozri 4.5). Ak nie je iná alternatíva, odporúča sa dôsledne monitorovať koncentrácie cyklosporínu v krvi, funkciu obličiek a nežiaduce účinky cyklosporínu.

Pacienti liečení Sandimmunom nemajú súčasne dostať ožarovanie ultrafialovým žiarením B alebo fotochemoterapiu PUVA.

Použitie u detí a dospelých v netransplantačných indikáciách

Okrem liečby nefrotického syndrómu nie sú so Sandimmunom dostatočné skúsenosti. Jeho použitie u detí vo veku do 16 rokov nemožno odporučiť v netransplantačných indikáciách s výnimkou nefrotického syndrómu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Liekové interakcie

Z mnohých liekov, pri ktorých sa zaznamenali interakcie s cyklosporínom, sa ďalej uvádzajú tie, ktorých interakcie sú primerane preukázané a považujú sa za klinicky významné.

O rôznych látkach je známe, že buď zvyšujú, alebo znižujú koncentrácie cyklosporínu v plazme alebo plnej krvi, zvyčajne inhibíciou alebo indukciou enzýmov, ktoré sa podieľajú na metabolizme cyklosporínu, najmä CYP3A4.

Cyklosporín je tiež inhibítorom CYP3A4, glykoproteínu P, ktorý je efluxným transportérom mnohých liekov, a bielkovinových transportérov organických aniónov (OATP) a môže zvyšovať plazmatické koncentrácie súbežne podávaných liekov, ktoré sú substrátmi tohto enzýmu a/alebo transportérov.

Lieky, o ktorých je známe, že znižujú alebo zvyšujú biologickú dostupnosť cyklosporínu: u pacientov po transplantácii sú potrebné časté merania koncentrácií cyklosporínu a v prípade potreby sa vyžaduje úprava dávkovania, najmä na začiatku alebo pri vysadení súbežne užívaného lieku. U pacientov s netransplantačnými indikáciami je vzťah medzi koncentráciou v krvi a klinickými účinkami menej jednoznačný. Ak sa súbežne podávajú lieky, o ktorých je známe, že zvyšujú koncentráciu cyklosporínu, môže byť časté vyšetrenie funkcie obličiek a dôsledné monitorovanie vedľajších účinkov súvisiacich s cyklosporínom vhodnejšie, ako meranie koncentrácie v krvi.

Lieky, ktoré znižujú koncentrácie cyklosporínu

Predpokladá sa, že všetky induktory CYP3A4 a/alebo glykoproteínu P znižujú koncentrácie cyklosporínu. Príklady liečiv, ktoré znižujú koncentrácie cyklosporínu, sú:

barbituráty, karbamazepín, oxkarbazepín, fenytoín; nafcilín, sulfadimidín i.v., probukol, orlistat, Hypericum perforatum (ľubovník bodkovaný), tiklopidín, sulfínpyrazón, terbinafín, bosentan.

Lieky, ktoré obsahujú *Hypericum perforatum* (ľubovník bodkovaný), sa nesmú používať súbežne so Sandimmunom pre riziko zníženia koncentrácie cyklosporínu v krvi a tým zníženia účinku (pozri časť 4.3).

Rifampicín indukuje metabolizmus cyklosporínu v čreve a pečeni. Počas súbežného podania môže byť potrebné dávky cyklosporínu zvýšiť na 3- až 5-násobok.

Oktreotid znižuje perorálnu absorpciu cyklosporínu a môže byť potrebné zvýšenie dávky cyklosporínu o 50 % alebo prechod na intravenózne podanie.

Lieky, ktoré zvyšujú koncentrácie cyklosporínu

Všetky inhibítory CYP3A4 a/alebo glykoproteínu P môžu viesť ku zvýšeniu koncentrácií cyklosporínu. Príklady sú: *nikardipín*, *metoklopramid*, *perorálne kontraceptíva*, *metylprednizolón* (vysoké dávky), *alopurinol*, *kyselina choleová a jej deriváty*, *inhibítory proteázy*, *imatinib*, *kolchicín*, *nefazodon*.

Makrolidové antibiotiká: *Erytromycín* môže zvýšiť expozíciu cyklosporínu 4- až 7-násobne, čo má niekedy za následok nefrotoxicitu. Pri *klaritromycíne* bolo hlásené zdvojnásobenie expozície cyklosporínu. *Azitromycín* zvyšuje koncentrácie cyklosporínu asi o 20 %.

Azolové antibiotiká: *ketokonazol*, *flukonazol*, *itrakonazol* a *vorikonazol* by mohli viac ako zdvojnásobiť expozíciu cyklosporínu.

Verapamil zvyšuje koncentrácie cyklosporínu v krvi 2- až 3-násobne.

Súbežné podanie s *telaprevirom* viedlo ku približne 4,64-násobnému zvýšeniu expozície cyklosporínu normalizovanej na dávku (AUC).

Amiodarón podstatne zvyšuje plazmatickú koncentráciu cyklosporínu súbežne so zvýšením sérového kreatinínu. Táto interakcia sa môže objaviť aj dlho po vysadení amiodarónu vzhľadom na jeho veľmi dlhý polčas (približne 50 dní).

Pri *danazole* bolo hlásené zvýšenie koncentrácií cyklosporínu v krvi približne o 50 %.

Diltiazem (v dávkach 90 mg/deň) môže zvýšiť plazmatické koncentrácie cyklosporínu až o 50 %.

Imatinib by mohol zvýšiť expozíciu cyklosporínu a C_{max} približne o 20 %.

Interakcie s jedlom

Pri súčasnom požití grapefruitu a grapefruitovej šťavy sa zaznamenalo zvýšenie biologickej dostupnosti cyklosporínu.

Kombinácie so zvýšeným rizikom nefrotoxicity

Opatrnosť je potrebná pri použití cyklosporínu súčasne s inými liečivami, ktoré majú synergický nefrotoxický účinok, napr.: *aminoglykozidy* (vrátane *gentamycínu*, *tobramycínu*), *amfotericín B*, *ciprofloxacín*, *vankomycín*, *trimetoprim* (+ *sulfametoxazol*); *deriváty kyseliny fibrovej* (napr. *bezafibrát*, *fenofibrát*); *nesteroidné protizápalové lieky* (vrátane *diklofenaku*, *naproxénu*, *sulindaku*); *melfalan*; *antagonisty histamínových receptorov H₂* (napr. *cimetidín*, *ranitidín*); *metotrexát* (pozri časť 4.4).

Pri súbežnom užívaní lieku, ktorý môže vykazovať nefrotoxický synergický účinok, sa má dôsledne monitorovať funkcia obličiek. Pri významnom zhoršení funkcie obličiek sa má znížiť dávkovanie súbežne podávaného lieku alebo sa má zvážiť alternatívna liečba.

Súbežnému použitiu cyklosporínu a takrolimu je potrebné sa vyhnúť pre riziko nefrotoxicity a farmakokinetickú interakciu sprostredkovanú CYP3A4 a/alebo P-gp (pozri časť 4.4).

Účinky cyklosporínu na iné lieky

Cyklosporín je inhibítor CYP3A4, glykoproteínu P, ktorý je efluxným transportérom mnohých liekov (P-gp), a bielkovinových transportérov organických aniónov (OATP). Súbežné podanie cyklosporínu

a liekov, ktoré sú substrátmi CYP3A4, P-gp a OATP, môže zvýšiť plazmatické koncentrácie súbežne podávaných liekov, ktoré sú substrátmi tohto enzýmu a/alebo transportéra.

Niektoré príklady sú uvedené nižšie:

Cyklosporín môže znižovať klírens *digoxínu*, *kolchicínu*, *inhibítorov HMG-CoA-reduktázy (statínov)* a *etopozidu*. Ak sa ktorýkoľvek z týchto liekov používa súbežne s cyklosporínom, je potrebné dôsledné klinické pozorovanie, aby sa umožnila včasná detekcia toxických prejavov lieku a následná redukcia jeho dávky alebo ukončenie jeho užívania. Pri súbežnom podaní s cyklosporínom sa má dávkovanie statínov znížiť a je potrebné vyhnúť sa súbežnému používaniu niektorých statínov v súlade s odporúčaniami v ich súhrnoch charakteristických vlastností lieku. Zmeny expozície bežne používaným statínom pri podávaní cyklosporínu sú zhrnuté v Tabuľke 1. Liečba statínmi sa musí dočasne prerušiť alebo ukončiť u pacientov s prejavmi a príznakmi myopatie alebo u ktorých rizikové faktory predisponujú k ťažkému poškodeniu obličiek, vrátane sekundárneho zlyhania obličiek pri rabdomyolýze.

Tabuľka 1 Súhrn zmien expozície bežne používaným statínom pri podávaní cyklosporínu

Statín	Dostupné dávky	Násobok expozície ako zmena pri cyklosporíne
Atorvastatín	10-80 mg	8-10
Simvastatín	10-80 mg	6-8
Fluvastatín	20-80 mg	2-4
Lovastatín	20-40 mg	5-8
Pravastatín	20-80 mg	5-10
Rosuvastatín	5-40 mg	5-10
Pitavastatín	1-4 mg	4-6

Pri súbežnom podávaní cyklosporínu s lerkanidipínom sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.4).

Po súčasnom podaní cyklosporínu a *aliskirenu*, substrátu P-gp, sa $C_{\max}$ aliskirenu zvýšila približne 2,5-násobne a AUC asi 5-násobne. Farmakokinetický profil cyklosporínu sa však výrazne nezmenil. Súbežné podávanie cyklosporínu a aliskirenu sa neodporúča (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie dabigatranetexilátu sa neodporúča pre inhibičný účinok cyklosporínu na P-gp (pozri časť 4.3).

Súčasné podávanie *nifedipínu* s cyklosporínom môže viesť ku zvýšenému výskytu hyperplázie d'asien v porovnaní s cyklosporínom, keď sa podáva samotný.

Zistilo sa, že súčasné podávanie *diklofenaku* a cyklosporínu vedie k významnému zvýšeniu biologickej dostupnosti diklofenaku, s možným následkom reverzibilného zhoršenia funkcie obličiek. Zvýšenie biologickej dostupnosti diklofenaku je najpravdepodobnejšie vyvolané znížením jeho intenzívnej metabolizácie pri prvom prechode pečeňou. Ak sa s cyklosporínom podávajú nesteroidné protizápalové lieky s nízkou metabolizáciou pri prvom prechode pečeňou (napr. kyselina acetylsalicylová), neočakáva sa zvýšenie ich biologickej dostupnosti.

Zvýšenie sérového kreatinínu sa pozorovalo v klinických skúšaníach *everolimu* alebo *sirolimu* v kombinácii s plnou dávkou cyklosporínu v mikroemulzii. Tento účinok je často reverzibilný po znížení dávky cyklosporínu. Everolimus a sirolimus mali len malý vplyv na farmakokinetiku cyklosporínu. Súčasné podávanie s cyklosporínom významne zvyšuje koncentrácie everolimu a sirolimu v krvi.

Opatrnosť sa vyžaduje pri súčasnom používaní *liekov šetriacich draslík (napr. diuretiká šetriace draslík, inhibítory ACE, antagonisty receptora angiotenzínu II)* alebo *liekov obsahujúcich draslík*, pretože to môže spôsobiť významné zvýšenie draslíka v sére (pozri časť 4.4).

Cyklosporín môže zvýšiť plazmatické koncentrácie *repaglinidu* a zvýšiť tak riziko hypoglykémie.

Súčasné podanie *bosentanu* a cyklosporínu zdravým dobrovoľníkom niekoľkonásobne zvýšilo expozíciu bosentanu a expozícia cyklosporínu klesla o 35 %. Súbežné podávanie cyklosporínu a bosentanu sa neodporúča (pozri vyššie odsek „Lieky, ktoré znižujú koncentrácie cyklosporínu“ a časť 4.3).

Podanie viacerých dávok *ambrisentanu* a cyklosporínu zdravým dobrovoľníkom malo za následok približne dvojnásobné zvýšenie koncentrácie ambrisentanu, zatiaľ čo koncentrácia cyklosporínu sa zvýšila minimálne (asi o 10 %).

Výrazne zvýšená expozícia *antracyklínovým antibiotikám (napr. doxorubicínu, mitoxantrónu, daunorubicínu)* sa pozorovala u onkologických pacientov po intravenóznom podaní antracyklínových antibiotík súčasne s veľmi vysokými dávkami cyklosporínu.

Počas liečby cyklosporínom môže byť očkovanie menej efektívne a použitiu živých oslabených vakcín je potrebné sa vyhnúť.

Deti a dospelí

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu u potkanov a králikov.

Skúsenosti so Sandimmunom u gravidných žien sú obmedzené. U gravidných žien po transplantácii, ktoré dostávajú imunosupresívnu liečbu vrátane cyklosporínu a liečebných režimov, ktorých súčasťou je cyklosporín, je riziko predčasného pôrodu (<37 týždňov).

Je dostupný obmedzený počet pozorovaní u detí až do veku približne 7 rokov, ktoré boli *in utero* vystavené cyklosporínu. Funkcia obličiek a krvný tlak u týchto detí boli normálne. Nevykonali sa však primerané a dobre kontrolované štúdie s gravidnými ženami, preto sa Sandimmun nemá použiť v gravidite, ak možný prínos liečby pre matku nevyváža možné riziko pre plod. U gravidných žien je potrebné zvážiť aj obsah alkoholu v Sandimmune (pozri časť 4.4).

Laktácia

Cyklosporín prechádza do materského mlieka. U gravidných žien je potrebné zvážiť aj obsah alkoholu v Sandimmune (pozri časť 4.4). Vzhľadom na možné závažné nežiaduce účinky u dojčených detí, ktoré môže vyvolať Sandimmun, matky liečené Sandimmunom nesmú dojčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie, alebo ukončiť liečbu týmto liekom, sa má urobiť po zvážení významu lieku pre matku.

Fertilita

Údaje o pôsobení Sandimmunu na fertilitu ľudí sú obmedzené (pozri časť 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No data exist on the effects of Sandimmun on the ability to drive and use machines.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie sú údaje o účinkoch Sandimmunu na schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Hlavné nežiaduce účinky pozorované v klinických štúdiách počas liečby cyklosporínom zahŕňajú poruchu funkcie obličiek, tremor, hirsutizmus, hypertenziu, hnačku, anorexiu, nauzeu a vracanie.

Mnohé nežiaduce účinky spojené s liečbou cyklosporínom závisia od dávky a reagujú na zníženie dávky. Celkové spektrum nežiaducich účinkov v rôznych indikáciách je v podstate rovnaké: sú však rozdiely v ich výskyte a závažnosti. Ako dôsledok vyšších začiatkových dávok a dlhšej udržiavacej liečby, ktoré sa vyžadujú po transplantácii, sú nežiaduce účinky častejšie a zvyčajne závažnejšie u pacientov po transplantácii ako u pacientov liečených pre iné indikácie.

Anafylaktoidné reakcie sa pozorovali po i.v. podaní (pozri časť 4.4).

Infekcie a nákazy

U pacientov, ktorí dostávajú imunosupresívnu liečbu vrátane cyklosporínu a liečebných režimov, ktorých súčasťou je cyklosporín, je zvýšené riziko infekcií (vírusových, bakteriálnych, hubových, parazitárnych) (pozri časť 4.4). Môžu sa vyskytnúť generalizované aj lokalizované infekcie. Existujúce infekcie sa tiež môžu zhoršiť a reaktivácia polyomavírusových infekcií môže viesť k nefropatii asociovej s polyomavírusmi (PVAN) alebo k progresívnej multifokálnej leukoencefalopatii (PML) súvisiacej s vírusom JC. Zaznamenali sa závažné až fatálne následky.

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

U pacientov, ktorí dostávajú imunosupresívnu liečbu vrátane cyklosporínu a liečebných režimov, ktorých súčasťou je cyklosporín, je zvýšené riziko vzniku lymfómov alebo lymfoproliferatívnych porúch a iných malignít, najmä kože. Frekvencia malignít sa zvyšuje s intenzitou a trvaním liečby (pozri časť 4.4). Niektoré malignity môžu viesť k úmrtiu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií z klinických skúšaní

Nežiaduce reakcie z klinických skúšaní (Tabuľka 1) sú zoradené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. V rámci každej orgánovej triedy sú usporiadané podľa frekvencie, najčastejšie sú uvedené ako prvé. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Okrem toho usporiadanie podľa kategórií frekvencie pre každý nežiaduci účinok vychádza z konvencie CIOMS III: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie na liek z klinických skúšaní

Poruchy krvi a lymfatického systému

Časté	Leukopénia
Menej časté	Trombocytopénia, anémia
Zriedkavé	Hemolyticko-uremický syndróm, mikroangiopatická hemolytická anémia
Neznáme*	Trombotická mikroangiopatia, trombotická trombocytopenická purpura

Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi časté	Hyperlipidémia
Časté	Hyperglykémia, anorexia, hyperurikémia, hyperkaliémia, hypomagneziémia

Poruchy nervového systému

Veľmi časté	Tremor, bolesť hlavy
Časté	Kŕče, parestézia
Menej časté	Encefalopatia vrátane syndrómu reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (PRES), prejavy a príznaky ako sú kŕče, zmätenosť, dezorientovanosť, znížená reaktivita, agitovanosť, nespavosť, poruchy zraku, kortikálna slepota, kóma, paréza, cerebelárna ataxia
Zriedkavé	Motorická polyneuropatia
Veľmi	Edém optického disku, vrátane edému papily, s možným poškodením zraku

zriedkavé sekundárne pri benígnej intrakraniálnej hypertenzii

Neznáme* Migréna

Poruchy ciev

Veľmi časté Hypertenzia

Časté Návaly horúčavy

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté Nauzea, vracanie, nepríjemné pocity/bolest' brucha, hnačka, hyperplázia d'asiem
peptický vred

Zriedkavé Pankreatitída

Poruchy pečene a žľazových ciest

Časté Abnormálna funkcia pečene (pozri časť 4.4)

Neznáme* Hepatotoxičita a poškodenie pečene vrátane cholestázy, žltacky, hepatitídy a
zlyhania pečene niekedy s fatálnym následkom (pozri časť 4.4)

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi časté Hirzutizmus

Časté Akné, hypertrichóza

Menej časté Alergický exantém

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté Myalgia, svalové kŕče

Zriedkavé Svalová slabosť, myopatia

Poruchy obličiek a močových ciest

Veľmi časté Dysfunkcia obličiek (pozri časť 4.4)

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Zriedkavé Poruchy menštruácie, gynekomastia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté Pyrexia, únava

Menej časté Edém, zvýšenie telesnej hmotnosti

* Nežiaduce udalosti hlásené z postmarketingových sledovaní, kde frekvencia nežiaducich reakcií na liek (ADR) nie je známa pre chýbajúce informácie.

Iné nežiaduce reakcie na liek zo skúseností po uvedení lieku na trh

Po uvedení lieku na trh sa vyskytli vyžiadané a spontánne hlásenia o hepatotoxicite a poškodení funkcie pečene vrátane cholestázy, žltacky, hepatitídy a zlyhania pečene u pacientov liečených cyklosporínom. Väčšina hlásení sa týkala pacientov s významnými sprievodnými ochoreniami, základnými ochoreniami a inými ovplyvňujúcimi faktormi, vrátane infekčných komplikácií a súbežne užívaných liekov s hepatotoxickým potenciálom. V niektorých prípadoch, najmä u pacientov po transplantácii, boli hlásené úmrtia (pozri časť 4.4).

Akútna a chronická nefrotoxická

U pacientov liečených inhibítorom kalcineurínu (CNI) vrátane cyklosporínu a liečebných režimov, ktorých súčasťou je cyklosporín, je zvýšené riziko vzniku akútnej alebo chronickej nefrotoxicity. V klinických skúšaníach a postmarketingových sledovaniach sa vyskytli hlásenia súvisiace s používaním Sandimmunu. V prípadoch akútnej nefrotoxicity udávali poruchy homeostázy minerálov, napr. hyperkaliémiu, hypomagneziémiu a hyperurikémiu. Prípady s chronickými morfológickými zmenami zahŕňali arteriolárnu hyalínózu, tubulárnu atrofiu a intersticiálnu fibrózu (pozri časť 4.4).

Deti a dospievajúci

V klinických štúdiách so štandardným dávkovaním cyklosporínu boli zaradené deti vo veku od 1 roku, u ktorých bol bezpečnostný profil porovnateľný s dospelými.

4.9 Predávkovanie

LD₅₀ cyklosporínu pri perorálnom podaní je 2 329 mg/kg u myši, 1 480 mg/kg u potkanov a >1 000 mg/kg u králikov. LD₅₀ pri i.v. podaní je 148 mg/kg u myši, 104 mg/kg u potkanov a 46 mg/kg u králikov.

Symptómy

Skúsenosti s akútnym predávkovaním cyklosporínu sú obmedzené. Perorálne podané dávky cyklosporínu až do 10 g (približne 150 mg/kg) sa znášali s pomerne nevýznamnými klinickými následkami, ako sú vracanie, ospalosť, bolesť hlavy, tachykardia a u niekoľkých pacientov stredne závažné reverzibilné poškodenie funkcie obličiek. Závažné prejavy intoxikácie však boli hlásené po neúmyselnom parenterálnom predávkovaní cyklosporínu u predčasne narodených detí.

Liečba

Vo všetkých prípadoch predávkovania sa má začať so všeobecnými podpornými opatreniami a následne sa má podať symptomatická liečba. Indukované vracanie a výplach žalúdka môžu byť užitočné počas prvých hodín po požití. Cyklosporín nie je vo väčšom rozsahu dialyzovateľný, ani sa nedá dobre odstrániť hemoperfúziou na aktívnom uhlí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, inhibítory kalcineurínu. ATC kód: L04AD01

Cyklosporín (známy tiež ako cyklosporín A) je cyklický polypeptid zložený z 11 aminokyselín. Je to silné imunosupresívum, ktoré u zvierat predlžuje prežívanie alogénnych transplantátov kože, srdca, obličiek, pankreasu, kostnej drene, tenkého čreva a pľúc. Štúdie ukazujú, že cyklosporín potláča vznik reakcií sprostredkovaných bunkami vrátane imunity voči alotransplantátu, oneskorenú kožnú precitlivosť, experimentálnu alergickú encefalomyelitídu, artritídu z podania Freundovho adjuvans, chorobu štep-proti-hostiteľovi (graft-versus-host disease, GVHD), a tiež tvorbu protilátok závislú od T buniek. Na bunkovej úrovni tlmí tvorbu a uvoľňovanie lymfokínov vrátane interleukínu 2 (T-cell growth factor, TCGF). Cyklosporín zjavne blokuje lymfocyty v kľudovej fáze G_0 alebo G_1 bunkového cyklu a tlmí uvoľňovanie lymfokínov z aktivovaných T buniek, vyvolané antigénom.

Všetky dostupné dôkazy naznačujú, že cyklosporín pôsobí špecificky a reverzibilne na lymfocyty. Na rozdiel od cytostatík netlmí hemopoézu a neovplyvňuje funkciu fagocytov.

U človeka sa uskutočnili úspešné transplantácie solidných orgánov a kostnej drene, pri ktorých sa cyklosporín použil na prevenciu a liečbu odvrhnutia štep a GVHD. Po transplantácii pečene sa cyklosporín s úspechom použil u pacientov s pozitivitou aj negativitou na vírus hepatitídy C (HCV). Prospešné účinky liečby cyklosporínom sa dokázali aj pri rôznych ochoreniach, o ktorých sa vie alebo sa predpokladá, že sú autoimunitného pôvodu.

Deti a dospievajúci

Preukázalo sa, že cyklosporín je účinný pri nefrotickom syndróme závislom od steroidov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní Sandimmun sa maximálna koncentrácia v krvi dosiahne za 1 až 6 hodín. Absolútna biologická dostupnosť po perorálnom podaní Sandimmun je 20 až 50 %. Absorpcia cyklosporínu je rôzna a môže byť ovplyvnená príjmom jedla. Zvýšenie AUC a $C_{\max}$ asi o 37 % sa pozorovalo, keď sa Sandimmun podal s jedlom s vysokým obsahom tuku. V rozmedzí terapeutických dávok sú maximálna plazmatická koncentrácia a plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie/času úmerné dávke; v plnej krvi však tento vzťah nie je lineárny. Perorálny roztok a mäkké želatinové kapsuly Sandimmun sú bioekvivalentné. Intersubjektívna a intrasubjektívna variabilita je v rozmedzí 18 až 74 %.

Distribúcia

Cyklosporín sa distribuuje prevažne mimo krvného objemu, s priemerným zdánlivým distribučným objemom 3,5 l/kg. V krvi je 33 až 47 % cyklosporínu prítomného v plazme, 4 až 9 % v lymfocytoch, 5

až 12 % v granulocytoch a 41 až 58 % v erythrocytoch. Približne 90 % cyklosporínu v plazme sa viaže na bielkoviny, väčšinou lipoproteíny.

Biotransformácia

Cyklosporín sa vo veľkej miere metabolizuje na približne 15 metabolitov. Metabolizmus prebieha najmä v pečeni pôsobením cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) a hlavné metabolické dráhy sú mono- a dihydroxylácia a N-demetylácia v rôznych častiach molekuly. Všetky doposiaľ identifikované metabolity obsahujú intaktnú peptidickú štruktúru pôvodnej zlúčeniny, niektoré vykazujú slabú imunosupresívnu aktivitu (až do jednej desatiny nezmeneného liečiva).

Eliminácia

Údaje o terminálnom polčase eliminácie cyklosporínu sa značne líšia v závislosti od použitého spôsobu stanovenia a cieľovej populácie. Terminálny polčas je v rozmedzí od 6,3 hodiny u zdravých dobrovoľníkov do 20,4 hodiny u pacientov s ťažkou chorobou pečene. Vylučuje sa predovšetkým žľou, len 6 % perorálnej dávky sa vylučuje močom, iba 0,1 % sa vylučuje močom ako nezmenené liečivo (pozri časti 4.2 a 4.4). Eliminčný polčas u pacientov po transplantácii obličky bol približne 11 hodín, v rozmedzí medzi 4 a 25 hodinami.

Osobitné skupiny

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

V štúdiu u pacientov s terminálnym zlyhaním obličiek predstavoval systémový klírens približne dve tretiny priemerného systémového klírensu pacientov s normálne fungujúcimi obličkami. Menej ako 1 % podanej dávky sa odstráni dialýzou.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene možno pozorovať 2- až 3-násobné zvýšenie expozície cyklosporínu. V štúdiu s pacientmi s ťažkou chorobou pečene, s cirhózou potvrdenou biopsiou, bol terminálny polčas 20,4 hodín (v rozmedzí medzi 10,8 a 48,0 hodinami) v porovnaní so 7,4 až 11,0 hodinami u zdravých osôb.

Deti a dospelajúci

Farmakokinetické údaje u pediatrických pacientov, ktorým sa podával Sandimmun Neoral alebo Sandimmun, sú veľmi obmedzené. U 15 pacientov po transplantácii obličky vo veku 3-16 rokov bol klírens cyklosporínu z plnej krvi po intravenóznom podaní Sandimmun 10,6±3,7 ml/min/kg (stanovenie: Cyclo-trac specific RIA). V štúdiu so 7 pacientmi po transplantácii obličky vo veku 2-16 rokov bol klírens cyklosporínu v rozmedzí 9,8-15,5 ml/min/kg. U 9 pacientov po transplantácii pečene vo veku 0,65-6 rokov bol klírens 9,3±5,4 ml/min/kg (stanovenie: HPLC). V porovnaní s dospelými po transplantácii sú rozdiely biologickej dostupnosti medzi Sandimmunom Neoral a Sandimmunom u detí a dospelajúcich porovnateľné s rozdielmi, ktoré sa pozorujú u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Mutagénne alebo teratogénne účinky cyklosporínu sa nedokázali na štandardných testovacích systémoch pri perorálnom podávaní (potkany do 17 mg/kg/deň a králiky do 30 mg/kg/deň perorálne). Pri toxických dávkach (potkany pri 30 mg/kg/deň a králiky pri 100 mg/kg/deň perorálne) bol cyklosporín embryotoxický a fetotoxický, čo možno usudzovať z prenatálnej a postnatálnej úmrtnosti, ako aj zníženej hmotnosti plodov a s tým súvisiacim spomalením vývoja kostry.

V dvoch publikovaných výskumných štúdiách sa u králikov intrauterinne vystavených cyklosporínu (10 mg/kg/deň subkutánne) preukázal znížený počet nefrónov, hypertrofia obličiek, systémová hypertenzia a progredujúca insuficiencia obličiek až do veku 35 týždňov. Gravidné potkanie samice, ktoré dostávali cyklosporín intravenózne v dávke 12 mg/kg/deň (dvojnásobok odporúčanej intravenózne dávky u ľudí), mali plody so zvýšenou incidenciou defektov komorovej priehradky. Tieto nálezy sa nepreukázali u iných živočíšnych druhov a ich významnosť pre ľudí nie je známa. V štúdiách na samcoch a samiciach potkanov sa nepreukázala žiadna porucha fertility.

Genotoxicita cyklosporínu sa testovala v rade testov *in vitro* a *in vivo* bez preukázania klinicky významného mutagénneho potenciálu.

Štúdie karcinogenity sa vykonali na potkaních a myších samcoch a samiciach. V štúdiu na myšiach trvajúcej 78 týždňov sa pri dávkach 1, 4 a 16 mg/kg/deň dokázal štatisticky významný sklon ku vzniku lymfocytových lymfómov u samíc a výskyt hepatocelulárnych karcinómov u samcov pri strednej dávke bol významne vyšší ako kontrolná hodnota. V štúdiu na potkanoch trvajúcej 24 mesiacov, ktorá sa vykonala s dávkami 0,5, 2 a 8 mg/kg/deň, bol výskyt adenómov Langerhansových ostrovčekov pri nízkej hladine dávok významne vyšší ako kontrolná hodnota. Hepatocelulárne karcinómy a adenómy Langerhansových ostrovčekov nezáviseli od dávky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Bezvodý etanol
Kukuričný olej interesterifikovaný
Kukuričný olej rafinovaný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Perorálny roztok sa nemá uchovávať v chladničke. Môže sa uchovávať pri izbovej teplote neprevyšujúcej 30°C. Mierny sediment, ktorý sa môže objaviť počas skladovania, nemá vplyv na účinnosť a bezpečnosť lieku. Po prvom otvorení fľašky sa obsah musí použiť do 2 mesiacov.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľašky z hnedého skla s objemom 50 ml, s gumenou zátkou a hliníkovým tesniacim krúžkom. Priložená je aj dávkovacia súprava.

[Má byť vyplnené národne]

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Perorálny roztok Sandimmun sa dodáva s 2 striekačkami na odmeranie dávok. Striekačka s objemom 1 ml sa používa na odmeranie dávok menších alebo rovných 1 ml (každý 0,05 ml dielik zodpovedá 5 mg cyklosporínu). Striekačka s objemom 4 ml sa používa na odmeranie dávok väčších ako 1 ml až do 4 ml (každý 0,1 ml dielik zodpovedá 10 mg cyklosporínu).

1. Nadvihnite viečko v strede tesniaceho kovového krúžku.



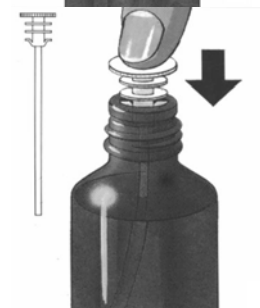
2. Strhnite celý tesniaci krúžok.



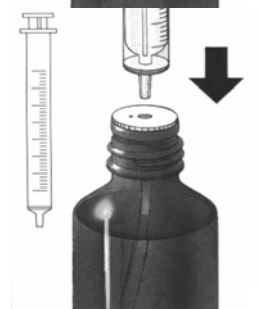
3. Vyberte čiernu zátku a zahod'te ju.



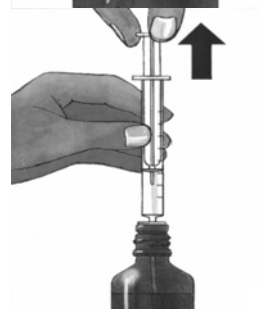
4. Bielu zátku s ponornou hadičkou pevne zastrčte do hrdla fľašky.



5. V závislosti od predpísaného objemu si zvol'te striekačku. Na objem menší ako 1 ml alebo rovný 1 ml použite striekačku s objemom 1 ml. Na objem väčší ako 1 ml použite striekačku s objemom 4 ml. Zastrčte špičku striekačky do bielej zátky.



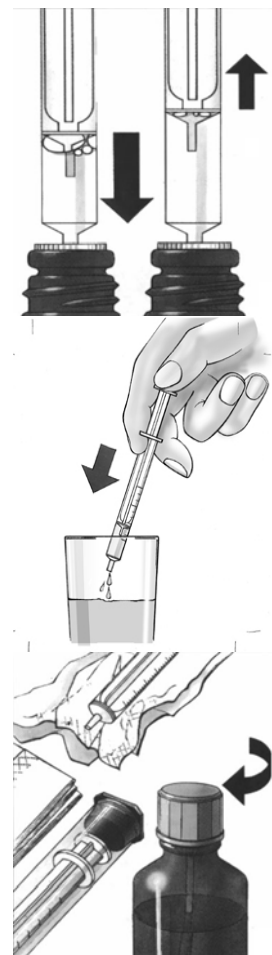
6. Naberte do striekačky predpísaný objem roztoku (dolná časť krúžku na pieste sa má kryť s dielikom na stupnici, ktorý zodpovedá predpísanému objemu).



7. Vytlačte veľké bubliny zo striekačky niekoľkonásobným stlačením a potiahnutím piesta skôr, ako vyberiete striekačku s predpísanou dávkou z fľašky. Prítomnosť niekoľkých malých bubliniek nie je dôležitá a neovplyvní dávku.

8. Vytlačte liek zo striekačky do malého pohára s tekutinou (nie s grapefruitovou šťavou). Zabráňte kontaktu striekačky s tekutinou v pohári. Liek sa má namiešať bezprostredne pred užitím. Zmes pomiešajte a ihneď celú vypite. Keď sa liek už zmieša, má sa užiť okamžite po príprave.

9. Po použití utrite striekačku zvonka len suchou srvičkou a vráťte ju do puzdra. Biela zátka s hadičkou má zostať vo fľaške. Uzavrite fľašku priloženým uzáverom.



Následné používanie

Začnite od bodu 5.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

{Názov a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

[Má byť vyplnené národne]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

[Má byť vyplnené národne]

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke {názov členského štátu / názov národnej agentúry}

1. NÁZOV LIEKU

Sandimmun a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 50 mg/ml infúzny koncentrát
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Infúzny koncentrát Sandimmun obsahuje 50 mg cyklosporínu v 1 ml. Každá 1 ml ampulka obsahuje 50 mg cyklosporínu. Každá 5 ml ampulka obsahuje 250 mg cyklosporínu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Etanol: 278 mg/ml. Sandimmun 50 mg/ml infúzny koncentrát obsahuje približne 34 v/v % etanolu (27,8 % m/v etanolu).

Polyetoxylovaný ricínový olej: 650 mg/ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát.

Číry, hnedožltý olejovitý koncentrát.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Transplantačné indikácie

Transplantácia solidných orgánov

Prevenca odvrhnutia štepú po transplantácii solidného orgánu.

Liečba celulórneho odvrhnutia transplantátu u pacientov, ktorí predtým dostávali iné imunosupresíva.

Transplantácia kostnej drene

Prevenca odvrhnutia štepú po alogénnej transplantácii kostnej drene a kmeňových buniek.

Prevenca alebo liečba choroby štep-proti-hostiteľovi (GVHD).

4.2 Dávkovanie a spôsob podania

Dávkovanie

Udávané rozmedzia dávok na perorálne podanie majú slúžiť iba ako usmernenie.

Denné dávky Sandimmun sa majú podávať rozdelené na dve dávky rovnomerne rozložené počas dňa. Odporúča sa, aby sa Sandimmun podával podľa pravidelného plánu vzhľadom na dennú dobu a jedlá.

Sandimmun má predpisovať iba lekár so skúsenosťami s imunosupresívnou liečbou a/alebo transplantáciou orgánov, alebo lekár, ktorý úzko spolupracuje s týmto špecialistom.

Transplantácia

Transplantácia solidných orgánov

Liečba Sandimmunom sa má začať 12 hodín pred operáciou dávkou 10 až 15 mg/kg, podanou v dvoch dávkach. Táto dávka sa ponechá ako denná dávka počas 1 až 2 týždňov po operácii a potom sa postupne znižuje podľa koncentrácií v krvi v súlade s národnými protokolmi imunosupresívnej liečby

až do dosiahnutia odporúčanej udržiavacej dávky asi 2 až 6 mg/kg, ktorá sa podáva rozdelená na dve dávky.

Ak sa Sandimmun podáva s inými imunosupresívami (napr. kortikosteroidmi alebo ako súčasť liečby troj- alebo štvorkombináciou liekov), môžu sa použiť nižšie dávky (napr. 3 až 6 mg/kg rozdelené na dve dávky ako začiatková liečba).

Ak sa používa infúzny koncentrát Sandimmun, odporúčaná dávka je asi jedna tretina zodpovedajúcej perorálnej dávky Sandimmunu a odporúča sa, aby pacienti čo najskôr prešli na perorálnu liečbu.

Transplantácia kostnej drene

Začiatková dávka sa má podať deň pred transplantáciou. Vo väčšine prípadov sa na tento účel zvolí koncentrát na infúzny roztok Sandimmun. Odporúčaná intravenózna dávka je 3 až 5 mg/kg/deň. V infúziách s týmto dávkovaním sa pokračuje v období do 2 týždňov bezprostredne po transplantácii, kým sa prejde na perorálnu udržiavaciu liečbu Sandimmunom v denných dávkach asi 12,5 mg/kg, ktoré sa podávajú rozdelené na dve dávky.

V udržiavacej liečbe sa má pokračovať aspoň 3 mesiace (lepšie 6 mesiacov), kým sa dávka postupne zníži na nulu do 1 roka po transplantácii.

Ak sa na začatie liečby použije Sandimmun Neoral, odporúčaná denná dávka je 12,5 až 15 mg/kg, ktoré sa podávajú rozdelené na dve dávky, a začína sa ňou deň pred transplantáciou.

Pri gastrointestinálnych poruchách, ktoré by mohli znížiť absorpciu, môžu byť potrebné vyššie dávky Sandimmunu Neoral, alebo použitie intravenózne liečby Sandimmunom.

Po skončení liečby cyklosporínom vznikne u niektorých pacientov GVHD, ale opätovné začatie liečby zvyčajne vyvoláva priaznivú odpoveď. V týchto prípadoch sa má podať začiatková perorálna saturačná dávka 10 až 12,5 mg/kg, nasledovaná každodenným perorálnym podávaním udržiavacej dávky, ktorá predtým postačovala. Na liečbu miernej, chronickej GVHD sa majú použiť nízke dávky Sandimmunu Neoral.

Osobitné skupiny

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Všetky indikácie

Cyklosporín sa iba minimálne eliminuje obličkami a jeho farmakokinetika nie je výrazne ovplyvnená poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2). Vzhľadom na jeho možné nefrotoxické účinky (pozri časť 4.8) sa však odporúča starostlivo monitorovať funkciu obličiek (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Cyklosporín sa vo veľkej miere metabolizuje pečeňou. U pacientov s poruchou funkcie pečene možno pozorovať približne 2- až 3-násobné zvýšenie expozície cyklosporínu. Na udržanie koncentrácií v krvi v odporúčanom cieľovom rozmedzí (pozri časti 4.4 a 5.2) môže byť u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene potrebné znížiť dávku a odporúča sa monitorovať koncentrácie cyklosporínu v krvi až do dosiahnutia stabilných koncentrácií.

Deti a dospievajúci

Do klinických štúdií boli zaradené deti staršie ako 1 rok. V niekoľkých klinických skúšaní pediatrickí pacienti potrebovali a tolerovali vyššie dávky cyklosporínu na kg telesnej hmotnosti, ako boli dávky používané u dospelých.

Použitie Sandimmunu u detí s netransplantačnými indikáciami inými ako nefrotický syndróm nemožno odporučiť (pozri časť 4.4).

Starší ľudia (vo veku 65 rokov a viac)

Skúsenosti so Sandimmunom u starších ľudí sú obmedzené.

V klinických skúšaníach cyklosporínu pri reumatoidnej artritíde bola väčšia pravdepodobnosť u pacientov vo veku 65 rokov alebo starších, že u nich vznikne systolická hypertenzia počas liečby a že sa im zvýši kreatinín v sére ≥ 50 % nad východiskovú hodnotu po 3 až 4 mesiacoch liečby.

Pri určovaní dávky u staršieho pacienta sa má postupovať opatrne, zvyčajne sa má začať na dolnej hranici rozmedzia dávok vzhľadom na vyššiu frekvenciu zhoršenej funkcie pečene, obličiek alebo srdca, sprievodné ochorenia alebo súbežnú liečbu a zvýšenú náchylnosť na infekcie.

Spôsob podania

Intravenózne podanie.

Druhy obalov vhodné na infúzny roztok sú uvedené v časti 6.2.

Vzhľadom na riziko anafylaxie (pozri časť 4.4) má byť použitie infúzneho koncentrátu Sandimmun vyhradené len pre pacientov s transplantovaným orgánom, ktorí nemôžu užívať liek perorálne (napr. krátkodobo po operácii), alebo u ktorých môže byť narušená absorpcia perorálnej formy v dôsledku epizód gastrointestinálnych porúch. V takýchto prípadoch sa odporúča prejsť na perorálnu liečbu hneď ako to bude možné. Iné osvedčené použitie infúzneho koncentrátu je na začiatočnú liečbu pacientov pri transplantácii kostnej drene.

Infúzny koncentrát sa má riediť v pomere 1:20 až 1:100 izotonickým roztokom chloridu sodného alebo 5% roztokom glukózy a podať pomalou intravenóznou infúziou trvajúcou približne 2 - 6 hodín.

Po otvorení ampulky sa má obsah okamžite použiť. Zriedené infúzne roztoky sa po 24 hodinách musia zlikvidovať.

Opatrenia pred manipuláciou alebo podaním lieku

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Kombinácia s liekmi, ktoré obsahujú *Hypericum perforatum* (ľubovník bodkovaný) (pozri časť 4.5).

Kombinácia s liekmi, napr. bosentanom, dabigatranetexilátom a aliskirenom, ktoré sú substrátmi glykoproteínu P, efluxného transportéra mnohých liečiv, alebo bielkovinových transportérov organických aniónov (OATP) a ktorých zvýšené koncentrácie v plazme sa spájajú so závažnými a/alebo život ohrozujúcimi udalosťami (pozri časť 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Lekársky dohľad

Sandimmun majú predpisovať len lekári, ktorí majú skúsenosti s imunosupresívnou liečbou a ktorí môžu zaistiť primerané následné sledovanie pacienta, vrátane pravidelného celkového vyšetrenia, merania krvného tlaku a kontroly laboratórnych parametrov bezpečnosti. Pacientov po transplantácii, ktorí dostávajú tento liek, je potrebné sledovať v zariadeniach s náležitým laboratórnym a ďalším zdravotníckym vybavením. Lekár zodpovedný za udržiavaciu liečbu má dostať kompletnú informáciu potrebnú pri ďalšej starostlivosti o pacienta.

Polyetoxylovaný ricínový olej a anafylaktoidné reakcie

Sandimmun infúzny koncentrát obsahuje polyetoxylovaný ricínový olej, pri ktorom sa po intravenóznom podaní zaznamenali anafylaktoidné reakcie. Tieto reakcie zahŕňajú sčervenanie tváre a hornej časti hrudníka a nekardiogénny pľúcny edém s akútnou respiračnou tiesňou, dyspnoe, sipot, zmeny krvného tlaku a tachykardiu. Osobitná pozornosť sa preto musí venovať pacientom, ktorí predtým dostali lieky s obsahom polyetoxylovaného ricínového oleja (napr. liek obsahujúci Cremofor® EL) podané intravenóznou injekciou alebo infúziou a u pacientov s predispozíciou na alergické

reakcie. Preto pacienti, ktorí dostali infúzny koncentrát Sandimmun, musia byť pod stálym dohľadom najmenej počas prvých 30 minút od začiatku infúzie a potom v častých intervaloch. Ak dôjde ku anafylaktickej reakcii, infúzia sa musí prerušiť. V blízkosti lôžka musí byť dostupný vodný roztok adrenalínu v pomere 1:1000 a zdroj kyslíka. Pred podaním infúzneho koncentráту Sandimmun sa tiež úspešne uplatnilo profylaktické podanie antihistaminík (blokátor $H_1 + H_2$) ako prevencia pred výskytom anafylaktoidných reakcií.

Lymfómy a iné malignity

Tak ako iné imunosupresíva, aj cyklosporín zvyšuje riziko vzniku lymfómov a iných malignít, najmä kože. Zvýšené riziko zrejme súvisí skôr so stupňom a trvaním imunosupresie ako s použitím jednotlivých látok.

Liečebný režim, ak zahŕňa niekoľko imunosupresív (vrátane cyklosporínu), sa má používať opatrne, pretože môže mať za následok lymfoproliferatívne poruchy a nádory solídnych orgánov, niektoré s hlásenými úmrtiami.

Vzhľadom na možné riziko malignity kože je potrebné upozorniť pacientov liečených Sandimmunom Neoral, obzvlášť tých, ktorí sú liečení pre psoriázu alebo atopickú dermatitídu, že sa majú vyhýbať nadmernej nechránenej expozícii slnečnému žiareniu a nemajú súčasne dostať ožarovanie ultrafialovým žiarením B alebo fotochemoterapiu PUVA.

Infekcie

Tak ako iné imunosupresíva, aj cyklosporín zvyšuje náchylnosť pacientov na vznik rôznych bakteriálnych, hubových, parazitárnych a vírusových infekcií, často vyvolaných oportúnnymi patogénmi. U pacientov liečených cyklosporínom sa pozorovali aktivácie latentných infekcií polyomavírusmi, ktoré môžu viesť k nefropatii asociovanej s polyomavírusmi (PVAN), najmä k vírusovej nefropatii BK (BKVN) alebo k progresívnej multifokálnej leukoencefalopatii (PML) asociovanej s vírusom JC. Tieto ochorenia často súvisia s vysokou celkovou imunosupresívnou záťažou a je potrebné ich vziať do úvahy pri diferenciálnej diagnostike u imunosuprimovaných pacientov so zhoršujúcou sa funkciou obličiek alebo s neurologickými symptómami. Zaznamenali sa závažné/fatálne následky. Účinné preventívne a terapeutické postupy sa majú použiť hlavne u pacientov, ktorí dostávajú kombinovanú dlhodobú imunosupresívnu liečbu.

Nefrotoxicita

Ako častá a potenciálne závažná komplikácia liečby Sandimmunom sa môže vyskytnúť zvýšenie sérového kreatinínu a močoviny. Tieto funkčné zmeny závisia od dávky a sú spočiatku reverzibilné a zvyčajne reagujú na zníženie dávky. Počas dlhodobej liečby môžu u niektorých pacientov vzniknúť v obličkách štruktúrne zmeny (napr. intersticiálna fibróza), ktoré je potrebné u pacientov s transplantátom obličky odlišiť od zmien spôsobených chronickou rejekeciou. Časté monitorovanie funkcie obličiek sa preto vyžaduje podľa národných smerníc pre danú indikáciu (pozri časti 4.2 a 4.8).

Hepatotoxicita

Sandimmun môže tiež spôsobiť reverzibilné, od dávky závislé zvýšenie sérového bilirubínu a pečenej enzýmov (pozri časť 4.8). Vyskytli sa vyžiadané a spontánne hlásenia o hepatotoxicite a poškodení pečene vrátane cholestázy, žltacky, hepatitídy a zlyhania pečene u pacientov liečených cyklosporínom. Väčšina hlásení sa týkala pacientov s významnými sprievodnými ochoreniami a inými ovplyvňujúcimi faktormi, vrátane infekčných komplikácií a súbežne užívaných liekov s možnými hepatotoxickými účinkami. V niektorých prípadoch, najmä u pacientov po transplantácii, boli hlásené úmrtia (pozri časť 4.8). Vyžaduje sa dôsledné monitorovanie parametrov, ktorými sa hodnotí funkcia pečene, a pri abnormálnych hodnotách môže byť potrebné zníženie dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a viac)

Monitorovaniu funkcie obličiek u starších pacientov sa má venovať mimoriadna pozornosť.

Monitorovanie koncentrácií cyklosporínu (pozri časť 4.2)

Keď sa u pacientov po transplantácii používa Sandimmun Neoral, je rutinné monitorovanie koncentrácií cyklosporínu v krvi dôležitým bezpečnostným opatrením. Pri monitorovaní koncentrácií

cyklosporínu v plnej krvi sa dáva prednosť použitiu špecifickej monoklonálnej protilátky (stanovenie nezmeneného liečiva); dá sa použiť aj metóda vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie (HPLC), ktorou sa tiež stanovuje nezmenené liečivo. Ak sa použije plazma alebo sérum, má sa postupovať podľa štandardného protokolu na separáciu (čas a teplota). Na začiatkové monitorovanie pacientov po transplantácii pečene sa má použiť buď špecifická monoklonálna protilátka, alebo sa majú vykonať paralelné merania s použitím špecifickej aj nešpecifickej monoklonálnej protilátky, aby sa zaistilo dávkovanie, ktoré zabezpečí primeranú imunosupresiu.

Hypertenzia

Počas liečby Sandimmunom sa vyžaduje pravidelné kontrolovanie krvného tlaku. Ak vznikne hypertenzia, musí sa začať vhodná antihypertenzívna liečba. Treba uprednostniť antihypertenzívum, ktoré neovplyvňuje farmakokinetiku cyklosporínu, napr. isradipín (pozri časť 4.5).

Zvýšenie krvných lipidov

Pretože sa pozorovalo reverzibilné mierne zvýšenie krvných lipidov vyvolané Sandimmunom Neoral, odporúča sa stanoviť lipidy pred liečbou a po prvom mesiaci liečby. Ak sa zistí zvýšenie hladiny lipidov, majú sa obmedziť tuky v strave a ak je to potrebné, uvážiť zníženie dávky.

Hyperkaliémia

Cyklosporín zvyšuje riziko hyperkaliémie, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Opatrnosť je potrebná aj pri súbežnom podávaní cyklosporínu s liekmi šetriacimi draslík (napr. diuretikami šetriacimi draslík, inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE), antagonistami receptorov angiotenzínu II) alebo liekmi obsahujúcimi draslík, ako aj u pacientov so stravou bohatou na draslík. V takýchto situáciách sa odporúča kontrolovať koncentrácie draslíka.

Hypomagneziémia

Cyklosporín zvyšuje klírens horčíka. Môže to mať za následok symptomatickú hypomagneziémiu, obzvlášť v období okolo transplantácie. Preto sa v období okolo transplantácie odporúča kontrolovať koncentrácie horčíka v sére, hlavne ak sú prítomné neurologické príznaky/prejavy. Ak sa to považuje za potrebné, majú sa podať doplnky horčíka.

Hyperurikémia

Opatrnosť je potrebná pri liečbe pacientov s hyperurikémiou.

Živé oslabené vakcíny

Počas liečby cyklosporínom môže byť vakcinácia menej účinná. Je potrebné vyhnúť sa použitiu živých oslabených vakcín (pozri časť 4.5).

Interakcie

Opatrnosť je potrebná pri súbežnom podávaní cyklosporínu s liekmi, ktoré podstatne zvyšujú alebo znižujú plazmatické koncentrácie cyklosporínu prostredníctvom inhibície alebo indukcie CYP3A4 a/alebo glykoproteínu P (pozri časť 4.5).

Nefrotoxicita sa má monitorovať, keď sa začína používať cyklosporín spolu s liečivami, ktoré zvyšujú koncentrácie cyklosporínu, alebo s liečivami, ktoré vykazujú nefrotoxickú účinnosť (pozri časť 4.5).

Súbežnému použitiu cyklosporínu a takrolimu je potrebné sa vyhnúť (pozri časť 4.5).

Cyklosporín je inhibítor CYP3A4, glykoproteínu P, ktorý je efluxným transportérom mnohých liečiv, a bielkovinových transportérov organických aniónov (OATP) a môže zvyšovať plazmatické koncentrácie súbežne užívaných liekov, ktoré sú substrátmi tohto enzýmu a/alebo transportérov. Pri súčasnom podávaní cyklosporínu s takými liekmi je potrebná opatrnosť alebo je potrebné sa ich súbežnému podávaniu vyhnúť (pozri časť 4.5). Cyklosporín zvyšuje expozíciu inhibítorom HMG-CoA-reduktázy (statíny). Pri súčasnom podávaní s cyklosporínom sa má dávkovanie statínov znížiť a súbežnému používaniu s niektorými statínmi je potrebné sa vyhnúť v súlade s odporúčaniami v ich súhrnoch charakteristických vlastností lieku. Liečba statínmi sa musí dočasne prerušiť alebo ukončiť

u pacientov s prejavmi a príznakmi myopatie alebo u ktorých rizikové faktory predisponujú k ťažkému poškodeniu obličiek, vrátane sekundárneho zlyhania obličiek pri rabdomyolýze (pozri časť 4.5).

Po súčasnom podaní cyklosporínu a *lerkanidipínu* sa hodnota AUC lerkandipínu zvýšila na trojnásobok a AUC cyklosporínu sa zvýšila o 21 %. Preto je potrebné vyhnúť sa simultánnej kombinácii cyklosporínu a lerkandipínu. Podanie cyklosporínu 3 hodiny po lerkandipíne nevyvolalo zmenu AUC lerkandipínu, ale AUC cyklosporínu sa zvýšilo o 27 %. Táto kombinácia sa má preto podávať opatrne, s odstupom najmenej 3 hodín.

Špeciálne pomocné látky: polyoxyl-40-hydrogénovaný ricínový olej

Sandimmun obsahuje polyoxyl-40-hydrogénovaný ricínový olej, ktorý môže vyvolávať žalúdočnú nevoľnosť a hnačku.

Špeciálne pomocné látky: etanol

Sandimmun obsahuje približne 12 % obj. etanolu. Dávka 500 mg Sandimmunu obsahuje 500 mg etanolu, čo zodpovedá takmer 15 ml piva alebo 5 ml vína. Toto množstvo môže byť škodlivé pre pacientov závislých od alkoholu a má sa vziať do úvahy u gravidných alebo dojčiacich žien, u pacientov s ochorením pečene alebo epilepsiou, alebo ak je pacientom dieťa.

Použitie u detí a dospelých v netransplantačných indikáciách

Okrem liečby nefrotického syndrómu nie sú so Sandimmunom dostatočné skúsenosti. Jeho použitie u detí vo veku do 16 rokov nemožno odporučiť v netransplantačných indikáciách s výnimkou nefrotického syndrómu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Liekové interakcie

Z mnohých liekov, pri ktorých sa zaznamenali interakcie s cyklosporínom, sa ďalej uvádzajú tie, ktorých interakcie sú primerane preukázané a považujú sa za klinicky významné.

O rôznych látkach je známe, že buď zvyšujú, alebo znižujú koncentrácie cyklosporínu v plazme alebo plnej krvi, zvyčajne inhibíciou alebo indukciou enzýmov, ktoré sa podieľajú na metabolizme cyklosporínu, najmä CYP3A4.

Cyklosporín je tiež inhibítorom CYP3A4, glykoproteínu P, ktorý je efluxným transportérom mnohých liekov, a bielkovinových transportérov organických aniónov (OATP) a môže zvyšovať plazmatické koncentrácie súbežne podávaných liekov, ktoré sú substrátmi tohto enzýmu a/alebo transportérov.

Lieky, o ktorých je známe, že znižujú alebo zvyšujú biologickú dostupnosť cyklosporínu: u pacientov po transplantácii sú potrebné časté merania koncentrácií cyklosporínu a v prípade potreby sa vyžaduje úprava dávkovania, najmä na začiatku alebo pri vysadení súbežne užívaného lieku. U pacientov s netransplantačnými indikáciami je vzťah medzi koncentráciou v krvi a klinickými účinkami menej jednoznačný. Ak sa súbežne podávajú lieky, o ktorých je známe, že zvyšujú koncentráciu cyklosporínu, môže byť časté vyšetrenie funkcie obličiek a dôsledné monitorovanie vedľajších účinkov súvisiacich s cyklosporínom vhodnejšie, ako meranie koncentrácie v krvi.

Lieky, ktoré znižujú koncentrácie cyklosporínu

Predpokladá sa, že všetky induktory CYP3A4 a/alebo glykoproteínu P znižujú koncentrácie cyklosporínu. Príklady liečiv, ktoré znižujú koncentrácie cyklosporínu, sú:

barbituráty, karbamazepín, oxkarbazepín, fenytoín; nafcilín, sulfadimidín i.v., probukol, orlistat, Hypericum perforatum (ľubovník bodkovaný), tiklopidín, sulfínpyrazón, terbinafín, bosentan.

Lieky, ktoré obsahujú *Hypericum perforatum* (ľubovník bodkovaný), sa nesmú používať súbežne so Sandimmunom pre riziko zníženia koncentrácie cyklosporínu v krvi a tým zníženia účinku (pozri časť 4.3).

Rifampicín indukuje metabolizmus cyklosporínu v čreve a pečeni. Počas súbežného podania môže byť potrebné dávky cyklosporínu zvýšiť na 3- až 5-násobok.

Oktreotid znižuje perorálnu absorpciu cyklosporínu a môže byť potrebné zvýšenie dávky cyklosporínu o 50 % alebo prechod na intravenózne podanie.

Lieky, ktoré zvyšujú koncentrácie cyklosporínu

Všetky inhibítory CYP3A4 a/alebo glykoproteínu P môžu viesť ku zvýšeniu koncentrácií cyklosporínu. Príklady sú: *nikardipín*, *metoklopramid*, *perorálne kontraceptíva*, *metylprednizolón* (vysoké dávky), *alopurinol*, *kyselina choleová a jej deriváty*, *inhibítory proteázy*, *imatinib*, *kolchicín*, *nefazodon*.

Makrolidové antibiotiká: *Erytromycín* môže zvýšiť expozíciu cyklosporínu 4- až 7-násobne, čo má niekedy za následok nefrotoxicitu. Pri *klaritromycíne* bolo hlásené zdvojnásobenie expozície cyklosporínu. *Azitromycín* zvyšuje koncentrácie cyklosporínu asi o 20 %.

Azolové antibiotiká: *ketokonazol*, *flukonazol*, *itrakonazol* a *vorikonazol* by mohli viac ako zdvojnásobiť expozíciu cyklosporínu.

Verapamil zvyšuje koncentrácie cyklosporínu v krvi 2- až 3-násobne.

Súbežné podanie s *telaprevirom* viedlo ku približne 4,64-násobnému zvýšeniu expozície cyklosporínu normalizovanej na dávku (AUC).

Amiodarón podstatne zvyšuje plazmatickú koncentráciu cyklosporínu súbežne so zvýšením sérového kreatinínu. Táto interakcia sa môže objaviť aj dlho po vysadení amiodarónu vzhľadom na jeho veľmi dlhý polčas (približne 50 dní).

Pri *danazole* bolo hlásené zvýšenie koncentrácií cyklosporínu v krvi približne o 50 %.

Diltiazem (v dávkach 90 mg/deň) môže zvýšiť plazmatické koncentrácie cyklosporínu až o 50 %.

Imatinib by mohol zvýšiť expozíciu cyklosporínu a $C_{\max}$ približne o 20 %.

Interakcie s jedlom

Pri súčasnom požití grapefruitu a grapefruitovej šťavy sa zaznamenalo zvýšenie biologickej dostupnosti cyklosporínu.

Kombinácie so zvýšeným rizikom nefrotoxicity

Opatrnosť je potrebná pri použití cyklosporínu súčasne s inými liečivami, ktoré majú synergický nefrotoxický účinok, napr.: *aminoglykozidy* (vrátane *gentamycínu*, *tobramycínu*), *amfotericín B*, *ciprofloxacín*, *vankomycín*, *trimetoprim* (+ *sulfametoxazol*); *deriváty kyseliny fibrovej* (napr. *bezafibrát*, *fenofibrát*); *nesteroidné protizápalové lieky* (vrátane *diklofenaku*, *naproxénu*, *sulindaku*); *melfalan*; *antagonisty histamínových receptorov H₂* (napr. *cimetidín*, *ranitidín*); *metotrexát* (pozri časť 4.4).

Pri súbežnom užívaní lieku, ktorý môže vykazovať nefrotoxický synergický účinok, sa má dôsledne monitorovať funkcia obličiek. Pri významnom zhoršení funkcie obličiek sa má znížiť dávkovanie súbežne podávaného lieku alebo sa má zvážiť alternatívna liečba.

Súbežnému použitiu cyklosporínu a takrolimu je potrebné sa vyhnúť pre riziko nefrotoxicity a farmakokinetickú interakciu sprostredkovanú CYP3A4 a/alebo P-gp (pozri časť 4.4).

Účinky cyklosporínu na iné lieky

Cyklosporín je inhibítor CYP3A4, glykoproteínu P, ktorý je efluxným transportérom mnohých liekov (P-gp), a bielkovinových transportérov organických aniónov (OATP). Súbežné podanie cyklosporínu

a liekov, ktoré sú substrátmi CYP3A4, P-gp a OATP, môže zvýšiť plazmatické koncentrácie súbežne podávaných liekov, ktoré sú substrátmi tohto enzýmu a/alebo transportéra.

Niektoré príklady sú uvedené nižšie:

Cyklosporín môže znižovať klírens *digoxínu*, *kolchicínu*, *inhibítorov HMG-CoA-reduktázy (statínov)* a *etopozidu*. Ak sa ktorýkoľvek z týchto liekov používa súbežne s cyklosporínom, je potrebné dôsledné klinické pozorovanie, aby sa umožnila včasná detekcia toxických prejavov lieku a následná redukcia jeho dávky alebo ukončenie jeho užívania. Pri súbežnom podaní s cyklosporínom sa má dávkovanie statínov znížiť a je potrebné vyhnúť sa súbežnému používaniu niektorých statínov v súlade s odporúčaniami v ich súhrnoch charakteristických vlastností lieku. Zmeny expozície bežne používaným statínom pri podávaní cyklosporínu sú zhrnuté v Tabuľke 1. Liečba statínmi sa musí dočasne prerušiť alebo ukončiť u pacientov s prejavmi a príznakmi myopatie alebo u ktorých rizikové faktory predisponujú k ťažkému poškodeniu obličiek, vrátane sekundárneho zlyhania obličiek pri rabdomyolýze.

Tabuľka 1 Súhrn zmien expozície bežne používaným statínom pri podávaní cyklosporínu

Statín	Dostupné dávky	Násobok expozície ako zmena pri cyklosporíne
Atorvastatín	10-80 mg	8-10
Simvastatín	10-80 mg	6-8
Fluvastatín	20-80 mg	2-4
Lovastatín	20-40 mg	5-8
Pravastatín	20-80 mg	5-10
Rosuvastatín	5-40 mg	5-10
Pitavastatín	1-4 mg	4-6

Pri súbežnom podávaní cyklosporínu s lerkanidipínom sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.4).

Po súčasnom podaní cyklosporínu a *aliskirenu*, substrátu P-gp, sa C_{max} aliskirenu zvýšila približne 2,5-násobne a AUC asi 5-násobne. Farmakokinetický profil cyklosporínu sa však výrazne nezmenil. Súbežné podávanie cyklosporínu a aliskirenu sa neodporúča (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie dabigatranetexilátu sa neodporúča pre inhibičný účinok cyklosporínu na P-gp (pozri časť 4.3).

Súčasné podávanie *nifedipínu* s cyklosporínom môže viesť ku zvýšenému výskytu hyperplázie d'asien v porovnaní s cyklosporínom, keď sa podáva samotný.

Zistilo sa, že súčasné podávanie *diklofenaku* a cyklosporínu vedie k významnému zvýšeniu biologickej dostupnosti diklofenaku, s možným následkom reverzibilného zhoršenia funkcie obličiek. Zvýšenie biologickej dostupnosti diklofenaku je najpravdepodobnejšie vyvolané znížením jeho intenzívnej metabolizácie pri prvom prechode pečeňou. Ak sa s cyklosporínom podávajú nesteroidné protizápalové lieky s nízkou metabolizáciou pri prvom prechode pečeňou (napr. kyselina acetylsalicylová), neočakáva sa zvýšenie ich biologickej dostupnosti.

Zvýšenie sérového kreatinínu sa pozorovalo v klinických skúšaníach *everolimu* alebo *sirolimu* v kombinácii s plnou dávkou cyklosporínu v mikroemulzii. Tento účinok je často reverzibilný po znížení dávky cyklosporínu. Everolimus a sirolimus mali len malý vplyv na farmakokinetiku cyklosporínu. Súčasné podávanie s cyklosporínom významne zvyšuje koncentrácie everolimu a sirolimu v krvi.

Opatrnosť sa vyžaduje pri súčasnom používaní *liekov šetriacich draslík (napr. diuretiká šetriace draslík, inhibítory ACE, antagonisty receptora angiotenzínu II)* alebo *liekov obsahujúcich draslík*, pretože to môže spôsobiť významné zvýšenie draslíka v sére (pozri časť 4.4).

Cyklosporín môže zvýšiť plazmatické koncentrácie *repaglinidu* a zvýšiť tak riziko hypoglykémie.

Súčasné podanie *bosentanu* a cyklosporínu zdravým dobrovoľníkom niekoľkonásobne zvýšilo expozíciu bosentanu a expozícia cyklosporínu klesla o 35 %. Súbežné podávanie cyklosporínu a bosentanu sa neodporúča (pozri vyššie odsek „Lieky, ktoré znižujú koncentrácie cyklosporínu“ a časť 4.3).

Podanie viacerých dávok *ambrisentanu* a cyklosporínu zdravým dobrovoľníkom malo za následok približne dvojnásobné zvýšenie koncentrácie ambrisentanu, zatiaľ čo koncentrácia cyklosporínu sa zvýšila minimálne (asi o 10 %).

Výrazne zvýšená expozícia *antracyklínovým antibiotikám (napr. doxorubicínu, mitoxantrónu, daunorubicínu)* sa pozorovala u onkologických pacientov po intravenóznom podaní antracyklínových antibiotík súčasne s veľmi vysokými dávkami cyklosporínu.

Počas liečby cyklosporínom môže byť očkovanie menej efektívne a použitiu živých oslabených vakcín je potrebné sa vyhnúť.

Deti a dospelí

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu u potkanov a králikov.

Skúsenosti so Sandimmunom u gravidných žien sú obmedzené. U gravidných žien po transplantácii, ktoré dostávajú imunosupresívnu liečbu vrátane cyklosporínu a liečebných režimov, ktorých súčasťou je cyklosporín, je riziko predčasného pôrodu (<37 týždňov).

Je dostupný obmedzený počet pozorovaní u detí až do veku približne 7 rokov, ktoré boli *in utero* vystavené cyklosporínu. Funkcia obličiek a krvný tlak u týchto detí boli normálne. Nevykonali sa však primerané a dobre kontrolované štúdie s gravidnými ženami, preto sa Sandimmun nemá použiť v gravidite, ak možný prínos liečby pre matku nevyváža možné riziko pre plod. U gravidných žien je potrebné zvážiť aj obsah alkoholu v Sandimmune (pozri časť 4.4).

Laktácia

Cyklosporín prechádza do materského mlieka. U gravidných žien je potrebné zvážiť aj obsah alkoholu v Sandimmune (pozri časť 4.4). Vzhľadom na možné závažné nežiaduce účinky u dojčených detí, ktoré môže vyvolať Sandimmun Neoral, matky liečené Sandimmunom nesmú dojčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie, alebo ukončiť liečbu týmto liekom, sa má urobiť po zvážení významu lieku pre matku.

Fertilita

Údaje o pôsobení Sandimmunu na fertilitu ľudí sú obmedzené (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nie sú údaje o účinkoch Sandimmunu na schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Hlavné nežiaduce účinky pozorované v klinických štúdiách počas liečby cyklosporínom zahŕňajú poruchu funkcie obličiek, tremor, hirsutizmus, hypertenziu, hnačku, anorexiu, nauzeu a vracanie.

Mnohé nežiaduce účinky spojené s liečbou cyklosporínom závisia od dávky a reagujú na zníženie dávky. Celkové spektrum nežiaducich účinkov v rôznych indikáciách je v podstate rovnaké: sú však rozdiely v ich výskyte a závažnosti. Ako dôsledok vyšších začiatkových dávok a dlhšej udržiavacej liečby, ktoré sa vyžadujú po transplantácii, sú nežiaduce účinky častejšie a zvyčajne závažnejšie u pacientov po transplantácii ako u pacientov liečených pre iné indikácie.

Anafylaktoidné reakcie sa pozorovali po i.v. podaní (pozri časť 4.4).

Infekcie a nákazy

U pacientov, ktorí dostávajú imunosupresívnu liečbu vrátane cyklosporínu a liečebných režimov, ktorých súčasťou je cyklosporín, je zvýšené riziko infekcií (vírusových, bakteriálnych, hubových, parazitárnych) (pozri časť 4.4). Môžu sa vyskytnúť generalizované aj lokalizované infekcie. Existujúce infekcie sa tiež môžu zhoršiť a reaktivácia polyomavírusových infekcií môže viesť k nefropatii asociovanej s polyomavírusmi (PVAN) alebo k progresívnej multifokálnej leukoencefalopatii (PML) súvisiacej s vírusom JC. Zaznamenali sa závažné až fatálne následky.

Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

U pacientov, ktorí dostávajú imunosupresívnu liečbu vrátane cyklosporínu a liečebných režimov, ktorých súčasťou je cyklosporín, je zvýšené riziko vzniku lymfómov alebo lymfoproliferatívnych porúch a iných malignít, najmä kože. Frekvencia malignít sa zvyšuje s intenzitou a trvaním liečby (pozri časť 4.4). Niektoré malignity môžu viesť k úmrtiu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií z klinických skúšaní

Nežiaduce reakcie z klinických skúšaní (Tabuľka 1) sú zoradené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. V rámci každej orgánovej triedy sú usporiadané podľa frekvencie, najčastejšie sú uvedené ako prvé. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Okrem toho usporiadanie podľa kategórií frekvencie pre každý nežiaduci účinok vychádza z konvencie CIOMS III: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie na liek z klinických skúšaní

Poruchy krvi a lymfatického systému

Časté	Leukopénia
Menej časté	Trombocytopénia, anémia
Zriedkavé	Hemolyticko-uremický syndróm, mikroangiopatická hemolytická anémia
Neznáme*	Trombotická mikroangiopatia, trombotická trombocytopenická purpura

Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi časté	Hyperlipidémia
Časté	Hyperglykémia, anorexia, hyperurikémia, hyperkaliémia, hypomagneziémia

Poruchy nervového systému

Veľmi časté	Tremor, bolesť hlavy
Časté	Kŕče, parestézia
Menej časté	Encefalopatia vrátane syndrómu reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (PRES), prejavy a príznaky ako sú kŕče, zmätenosť, dezorientovanosť, znížená reaktivita, agitovanosť, nespavosť, poruchy zraku, kortikálna slepota, kóma, paréza, cerebelárna ataxia
Zriedkavé	Motorická polyneuropatia
Veľmi zriedkavé	Edém optického disku, vrátane edému papily, s možným poškodením zraku
Neznáme*	Migréna

Poruchy ciev

Veľmi časté	Hypertenzia
-------------	-------------

Časté Návaly horúčavy
Poruchy gastrointestinálneho traktu
Časté Nauzea, vracanie, nepríjemné pocity/bolesť brucha, hnačka, hyperplázia d'asien
 peptický vred

Zriedkavé Pankreatitída

Poruchy pečene a žlčových ciest

Časté Abnormálna funkcia pečene (pozri časť 4.4)

Neznáme* Hepatotoxičita a poškodenie pečene vrátane cholestázy, žltacky, hepatitídy a
 zlyhania pečene niekedy s fatálnym následkom (pozri časť 4.4)

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi časté Hirzutizmus

Časté Akné, hypertrichóza

Menej časté Alergický exantém

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté Myalgia, svalové kŕče

Zriedkavé Svalová slabosť, myopatia

Poruchy obličiek a močových ciest

Veľmi časté Dysfunkcia obličiek (pozri časť 4.4)

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Zriedkavé Poruchy menštruácie, gynekomastia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté Pyrexia, únava

Menej časté Edém, zvýšenie telesnej hmotnosti

* Nežiaduce udalosti hlásené z postmarketingových sledovaní, kde frekvencia nežiaducich reakcií na liek (ADR) nie je známa pre chýbajúce informácie.

Iné nežiaduce reakcie na liek zo skúseností po uvedení lieku na trh

Po uvedení lieku na trh sa vyskytli vyžiadané a spontánne hlásenia o hepatotoxicite a poškodení funkcie pečene vrátane cholestázy, žltacky, hepatitídy a zlyhania pečene u pacientov liečených cyklosporínom. Väčšina hlásení sa týkala pacientov s významnými sprievodnými ochoreniami, základnými ochoreniami a inými ovplyvňujúcimi faktormi, vrátane infekčných komplikácií a súbežne užívaných liekov s hepatotoxickým potenciálom. V niektorých prípadoch, najmä u pacientov po transplantácii, boli hlásené úmrtia (pozri časť 4.4).

Akútna a chronická nefrotoxicita

U pacientov liečených inhibítorom kalcineurínu (CNI) vrátane cyklosporínu a liečebných režimov, ktorých súčasťou je cyklosporín, je zvýšené riziko vzniku akútnej alebo chronickej nefrotoxicity. V klinických skúšaníach a postmarketingových sledovaniach sa vyskytli hlásenia súvisiace s používaním Sandimmun Neoral. V prípadoch akútnej nefrotoxicity udávali poruchy homeostázy minerálov, napr. hyperkaliémiu, hypomagneziémiu a hyperurikémiu. Prípady s chronickými morfológickými zmenami zahŕňali arteriolárnu hyalínózu, tubulárnu atrofiu a intersticiálnu fibrózu (pozri časť 4.4).

Deti a dospievajúci

V klinických štúdiách so štandardným dávkovaním cyklosporínu boli zaradené deti vo veku od 1 roku, u ktorých bol bezpečnostný profil porovnateľný s dospelými.

4.9 Predávkovanie

LD₅₀ cyklosporínu pri perorálnom podaní je 2 329 mg/kg u myši, 1 480 mg/kg u potkanov a >1 000 mg/kg u králikov. LD₅₀ pri i.v. podaní je 148 mg/kg u myši, 104 mg/kg u potkanov a 46 mg/kg u králikov.

Symptómy

Skúsenosti s akútnym predávkovaním cyklosporínu sú obmedzené. Perorálne podané dávky cyklosporínu až do 10 g (približne 150 mg/kg) sa znášali s pomerne nevýznamnými klinickými následkami, ako sú vracanie, ospalosť, bolesť hlavy, tachykardia a u niekoľkých pacientov stredne

závažné reverzibilné poškodenie funkcie obličiek. Závažné prejavy intoxikácie však boli hlásené po neúmyselnom parenterálnom predávkovaní cyklosporínu u predčasne narodených detí.

Liečba

Vo všetkých prípadoch predávkovania sa má začať so všeobecnými podpornými opatreniami a následne sa má podať symptomatická liečba. Indukované vracanie a výplach žalúdka môžu byť užitočné počas prvých hodín po požití. Cyklosporín nie je vo väčšom rozsahu dialyzovateľný, ani sa nedá dobre odstrániť hemoperfúziou na aktívnom uhlí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, inhibítory kalcineurínu. ATC kód: L04AD01

Cyklosporín (známy tiež ako cyklosporín A) je cyklický polypeptid zložený z 11 aminokyselín. Je to silné imunosupresívum, ktoré u zvierat predlžuje prežívanie alogénnych transplantátov kože, srdca, obličiek, pankreasu, kostnej drene, tenkého čreva a pľúc. Štúdie ukazujú, že cyklosporín potláča vznik reakcií sprostredkovaných bunkami vrátane imunity voči alotransplantátu, oneskorenú kožnú precitlivosť, experimentálnu alergickú encefalomyelitídu, artritídu z podania Freundovho adjuvans, chorobu štetu-proti-hostiteľovi (graft-versus-host disease, GVHD), a tiež tvorbu protilátok závislú od T buniek. Na bunkovej úrovni tlmí tvorbu a uvoľňovanie lymfokínov vrátane interleukínu 2 (T-cell growth factor, TCGF). Cyklosporín zjavne blokuje lymfocyty v kľudovej fáze G₀ alebo G₁ bunkového cyklu a tlmí uvoľňovanie lymfokínov z aktivovaných T buniek, vyvolané antigénom.

Všetky dostupné dôkazy naznačujú, že cyklosporín pôsobí špecificky a reverzibilne na lymfocyty. Na rozdiel od cytostatík netlmí hemopoézu a neovplyvňuje funkciu fagocytov.

U človeka sa uskutočnili úspešné transplantácie solídnych orgánov a kostnej drene, pri ktorých sa cyklosporín použil na prevenciu a liečbu odvrhnutia štetu a GVHD. Po trasplantácii pečene sa cyklosporín s úspechom použil u pacientov s pozitivitou aj negativitou na vírus hepatitídy C (HCV). Prospešné účinky liečby cyklosporínom sa dokázali aj pri rôznych ochoreniach, o ktorých sa vie alebo sa predpokladá, že sú autoimunitného pôvodu.

Deti a dospievajúci

Preukázalo sa, že cyklosporín je účinný pri nefrotickom syndróme závislom od steroidov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Cyklosporín sa distribuuje prevažne mimo krvného objemu, s priemerným zdanlivým distribučným objemom 3,5 l/kg. V krvi je 33 až 47 % cyklosporínu prítomného v plazme, 4 až 9 % v lymfocytoch, 5 až 12 % v granulocytoch a 41 až 58 % v erytrocytoch. Približne 90 % cyklosporínu v plazme sa viaže na bielkoviny, väčšinou lipoproteíny.

Biotransformácia

Cyklosporín sa vo veľkej miere metabolizuje na približne 15 metabolitov. Metabolizmus prebieha najmä v pečeni pôsobením cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) a hlavné metabolické dráhy sú mono- a dihydroxylácia a N-demetylácia v rôznych častiach molekuly. Všetky doposiaľ identifikované metabolity obsahujú intaktnú peptidickú štruktúru pôvodnej zlúčeniny, niektoré vykazujú slabú imunosupresívnu aktivitu (až do jednej desatiny nezmeneného liečiva).

Eliminácia

Údaje o terminálnom polčase cyklosporínu sa značne líšia v závislosti od použitého spôsobu stanovenia a cieľovej populácie. Terminálny polčas je v rozmedzí od 6,3 hodiny u zdravých dobrovoľníkov do 20,4 hodiny u pacientov s ťažkým ochorením pečene. Vylučuje sa predovšetkým

žlčou, len 6 % perorálnej dávky sa vylučuje močom a menej ako 1 % ako nezmenené liečivo (pozri časti 4.2 a 4.4). Eliminačný polčas u pacientov po transplantácii obličky bol približne 11 hodín v rozmedzí 4 a 25 hodín.

Osobitné skupiny

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

V štúdiu u pacientov s terminálnym zlyhaním obličiek predstavoval systémový klírens približne dve tretiny priemerného systémového klírnsu pacientov s normálne fungujúcimi obličkami. Menej ako 1 % podanej dávky sa odstráni dialýzou.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene možno pozorovať 2- až 3-násobné zvýšenie expozície cyklosporínu. V štúdiu s pacientmi s ťažkou chorobou pečene, s cirhózou potvrdenou biopsiou, bol terminálny polčas 20,4 hodín (v rozmedzí medzi 10,8 a 48,0 hodinami) v porovnaní so 7,4 až 11,0 hodinami u zdravých osôb.

Deti a dospievajúci

Farmakokinetické údaje u pediatrických pacientov, ktorým sa podával Sandimmun Neoral alebo Sandimmun, sú veľmi obmedzené. U 15 pacientov po transplantácii obličky vo veku 3-16 rokov bol klírens cyklosporínu z plnej krvi po intravenóznom podaní Sandimmun 10,6±3,7 ml/min/kg (stanovenie: Cyclo-trac specific RIA). V štúdiu so 7 pacientmi po transplantácii obličky vo veku 2-16 rokov bol klírens cyklosporínu v rozmedzí 9,8-15,5 ml/min/kg. U 9 pacientov po transplantácii pečene vo veku 0,65-6 rokov bol klírens 9,3±5,4 ml/min/kg (stanovenie: HPLC). V porovnaní s dospelými po transplantácii sú rozdiely biologickej dostupnosti medzi Sandimmunom Neoral a Sandimmunom u detí a dospievajúcich porovnateľné s rozdielmi, ktoré sa pozorujú u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Mutagénne alebo teratogénne účinky cyklosporínu sa nedokázali na štandardných testovacích systémoch pri perorálnom podávaní (potkany do 17 mg/kg/deň a králiky do 30 mg/kg/deň perorálne). Pri toxických dávkach (potkany pri 30 mg/kg/deň a králiky pri 100 mg/kg/deň perorálne) bol cyklosporín embryotoxický a fetotoxický, čo možno usudzovať z prenatálnej a postnatálnej úmrtnosti, ako aj zníženej hmotnosti plodov a s tým súvisiacim spomalením vývoja kostry.

V dvoch publikovaných výskumných štúdiách sa u králikov intrauterinne vystavených cyklosporínu (10 mg/kg/deň subkutánne) preukázal znížený počet nefrónov, hypertrofia obličiek, systémová hypertenzia a progredujúca insuficiencia obličiek až do veku 35 týždňov. Gravidné potkanie samice, ktoré dostávali cyklosporín intravenózne v dávke 12 mg/kg/deň (dvojnásobok odporúčanej intravenózne dávky u ľudí), mali plody so zvýšenou incidenciou defektov komorovej priehradky. Tieto nálezy sa nepreukázali u iných živočíšnych druhov a ich významnosť pre ľudí nie je známa. V štúdiách na samcoch a samiciach potkanov sa nepreukázala žiadna porucha fertility.

Genotoxicita cyklosporínu sa testovala v rade testov *in vitro* a *in vivo* bez preukázania klinicky významného mutagénneho potenciálu.

Štúdie karcinogenity sa vykonali na potkaních a myších samcoch a samiciach. V štúdiu na myšiach trvajúcej 78 týždňov sa pri dávkach 1, 4 a 16 mg/kg/deň dokázal štatisticky významný sklon ku vzniku lymfocytových lymfómov u samíc a výskyt hepatocelulárnych karcinómov u samcov pri strednej dávke bol významne vyšší ako kontrolná hodnota. V štúdiu na potkanoch trvajúcej 24 mesiacov, ktorá sa vykonala s dávkami 0,5, 2 a 8 mg/kg/deň, bol výskyt adenómov Langerhansových ostrovčekov pri nízkej hladine dávok významne vyšší ako kontrolná hodnota. Hepatocelulárne karcinómy a adenómy Langerhansových ostrovčekov nezáviseli od dávky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Etanol bezvodý

Glyceromakrogolricínoleát/polyetoxylovaný ricínový olej

6.2 Inkompatibility

Infúzny koncentrát Sandimmun obsahuje glyceromakrogolricínoleát/polyetoxylovaný ricínový olej, ktorý môže spôsobiť vylúhovanie ftalátov z polyvinylchloridu. Ak je to možné, na infúziu sa majú používať sklenené obaly. Plastové fľaše sa majú používať len vtedy, ak spĺňajú požiadavky platného Európskeho liekopisu na „Sterilné plastové obaly na ľudskú krv a krvné komponenty“ alebo "Prázdne sterilné obaly z mäkkého polyvinylchloridu na ľudskú krv a krvné komponenty“. Z nádob a zátok sa má odstrániť silikónový olej a tukové látky.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajúte v pôvodnom obale. Po otvorení ampulky sa má obsah okamžite použiť. Po zriedení sa má roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za podmienky a dĺžku uchovávania zodpovedá používateľ, pričom skladovanie nesmie byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 až 8°C, pokiaľ riedenie nebolo vykonané v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ampulka z bezfarebného skla (typu I).

[Má byť vyplnené národne]

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Koncentrát sa má riediť v pomere 1:20 až 1:100 izotonickým roztokom chloridu sodného alebo 5% roztokom glukózy a podať pomalou intravenóznou infúziou trvajúcou približne 2 - 6 hodín. Zriedené infúzne roztoky sa po 24 hodinách musia zlikvidovať.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

{Názov a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

[Má byť vyplnené národne]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

[Má byť vyplnené národne]

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke {názov členského štátu / názov národnej agentúry}

OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A NA VNÚTORNOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Sandimmun a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 25 mg mäkké kapsuly
Sandimmun a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 50 mg mäkké kapsuly
Sandimmun a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 100 mg mäkké kapsuly

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

cyklosporín

2. LIEČIVO

cyklosporín

[Má byť vyplnené národne]

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje etanol (ďalšie údaje sú uvedené v písomnej informácii pre používateľov).

[Má byť vyplnené národne]

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

mäkká kapsula

[Má byť vyplnené národne]

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

[Má byť vyplnené národne]

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

[Má byť vyplnené národne]

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

[Má byť vyplnené národne]

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

[Má byť vyplnené národne]

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

[Má byť vyplnené národne]

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

[Má byť vyplnené národne]

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

{Názov a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

[Má byť vyplnené národne]

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE

[Má byť vyplnené národne]

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

[Má byť vyplnené národne]

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Sandimmun a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 25 mg mäkké kapsuly
Sandimmun a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 50 mg mäkké kapsuly
Sandimmun a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 100 mg mäkké kapsuly

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

cyklosporín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

{Názov}

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

[Má byť vyplnené národne]

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

[Má byť vyplnené národne]

5. INÉ

[Má byť vyplnené národne]

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

ŠKATUĽA A ŠTÍTOK NA FIAŠI

1. NÁZOV LIEKU

Sandimmun a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 100 mg/ml perorálny roztok

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

cyklosporín

2. LIEČIVO

Každý ml obsahuje 100 mg cyklosporínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje etanol (ďalšie údaje sú uvedené v písomnej informácii pre používateľov).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Perorálny roztok obsahujúci 100 mg cyklosporínu v ml.

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

[Má byť vyplnené národne]

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

[Má byť vyplnené národne]

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

[Má byť vyplnené národne]

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

[Má byť vyplnené národne]

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE
--

[Má byť vyplnené národne]

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

[Má byť vyplnené národne]

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

{Názov a adresa}
{tel}
{fax}
{e-mail}

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

[Má byť vyplnené národne]

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE

[Má byť vyplnené národne]

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

[Má byť vyplnené národne]

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Sandimmun a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 50 mg/ml infúzny koncentrát

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

cyklosporín

2. LIEČIVO

Každá ampulka obsahuje cyklosporín 50 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje aj bezvodý etanol, glyceromakrogolricínoleát/polyetoxylovaný ricínový olej.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát obsahujúci 50 mg cyklosporínu v ml.

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Na intravenózne podanie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

[Má byť vyplnené národne]

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

[Má byť vyplnené národne]

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

[Má byť vyplnené národne]

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

[Má byť vyplnené národne]

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

[Má byť vyplnené národne]

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

[Má byť vyplnené národne]

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

{Názov a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

[Má byť vyplnené národne]

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE

[Má byť vyplnené národne]

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

[Má byť vyplnené národne]

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA(CESTY) PODANIA
--

Sandimmun a súvisiace názvy (pozri Prílohu I) 50 mg/ml infúzny koncentrát
[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

cyklosporín
Na intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODANIA

[Má byť vyplnené národne]

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

[Má byť vyplnené národne]

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

[Má byť vyplnené národne]

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

[Má byť vyplnené národne]

6. INÉ

[Má byť vyplnené národne]

PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Písomná informácia pre používateľov

Sandimmun 25 mg mäkké kapsuly
Sandimmun 50 mg mäkké kapsuly
Sandimmun 100 mg mäkké kapsuly

cyklosporín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Sandimmun a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Sandimmun
3. Ako užívať Sandimmun
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Sandimmun
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Sandimmun a na čo sa používa

Čo je Sandimmun

Názov vášho lieku je Sandimmun. Obsahuje liečivo cyklosporín. Patrí do skupiny liečiv označovaných ako imunosupresíva. Tieto lieky sa používajú na potlačenie obranných reakcií organizmu.

Na čo sa Sandimmun používa a ako účinkuje

- **Ak vám transplantovali orgán, kostnú dreň alebo kmeňové bunky**, úlohou Sandimmunu je tlmenie vášho imunitného systému. Sandimmun bráni odvrhnutiu transplantovaných orgánov tým, že potláča vznik určitých buniek, ktoré by normálne napádali transplantované tkanivo.
- **Ak trpíte autoimunitnou chorobou**, pri ktorej imunitný systém vášho tela napáda vaše vlastné bunky, Sandimmun zastavuje takúto imunitnú reakciu. K takýmto chorobám patria aj ťažkosti s očami ohrozujúce zrak (endogénna uveitída vrátane Behçetovej uveitídy), ťažké prípady niektorých kožných chorôb (atopická dermatitída alebo ekzém a psoriáza), ťažká reumatoidná artritída a choroba obličiek, ktorá sa označuje ako nefrotický syndróm.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Sandimmun

Ak užívate Sandimmun po transplantácii, predpíše vám ho len lekár, ktorý má skúsenosti s transplantáciami a/alebo autoimunitnými chorobami.

Pokyny v tejto písomnej informácii pre používateľov sa môžu líšiť podľa toho, či užívate tento liek po transplantácii alebo na liečbu autoimunitnej choroby.

Dôsledne dodržiujte všetky pokyny svojho lekára. Môžu sa líšiť od všeobecných údajov uvedených v tejto písomnej informácii pre používateľov.

Neužívajte Sandimmun

- ak ste alergický na cyklosporín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- s liekmi obsahujúcimi *Hypericum perforatum* (ľubovník bodkovaný).
- s liekmi obsahujúcimi *dabigatranetexilát* (používajú sa na zabránenie vzniku krvných zrazenín po operáciách) alebo *bosentan* a *aliskiren* (používajú sa na zníženie vysokého krvného tlaku).

Ak sa vás to týka, neužívajte Sandimmun a **povedzte o tom svojmu lekárovi**. Ak si nie ste istý/á, poraďte sa so svojim lekárom skôr, ako začnete užívať Sandimmun.

Upozornenia a opatrenia

Pred začiatkom liečby a počas liečby Sandimmunom okamžite povedzte svojmu lekárovi:

- ak máte akékoľvek príznaky infekcie, napr. horúčku alebo bolesť hrdla. Sandimmun potláča imunitný systém a môže tiež ovplyvniť schopnosť vášho tela bojovať proti infekcii.
- ak máte ťažkosti s pečeňou.
- ak máte ťažkosti s obličkami. Lekár vám bude robiť pravidelné krvné testy a môže podľa potreby zmeniť dávkovanie.
- ak začnete mať vysoký krvný tlak. Lekár vám bude pravidelne kontrolovať tlak krvi a podľa potreby vám môže predpísať liek na zníženie tlaku krvi.
- ak máte nízke hladiny horčička v tele. Lekár vám môže predpísať výživové doplnky s horčičkom, najmä bezprostredne po operácii, ak ste po transplantácii.
- ak máte vysoké hladiny draslíka v krvi.
- ak máte dnu.
- ak potrebujete ochranné očkovanie.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka pred liečbou Sandimmunom alebo počas nej, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Slnčné svetlo a ochrana pred slnkom

Sandimmun tlmí imunitný systém. To zvyšuje riziko vzniku rakoviny, najmä rakoviny kože a lymfatického systému. Obmedzte vystavenie sa slnečnému svetlu a ultrafialovému žiareniu:

- Nosením vhodného ochranného odevu.
- Častým nanášaním ochranného krému s vysokým ochranným faktorom.

Poradte sa so svojim lekárom skôr, ako začnete užívať Sandimmun:

- ak máte alebo ste mali ťažkosti súvisiace s alkoholom.
- ak máte epilepsiu.
- ak máte akékoľvek ťažkosti s pečeňou.
- ak ste tehotná.
- ak dojčíte.
- ak bol tento liek predpísaný dieťaťu.

Ak sa vás čokoľvek z uvedeného týka (alebo si nie ste istý/á), porozprávajte sa so svojim lekárom skôr, ako začnete užívať Sandimmun. Dôvodom je, že tento liek obsahuje alkohol (pozri nižšie časť „Sandimmun obsahuje etanol“).

Vyšetrenia počas liečby Sandimmunom

Váš lekár bude kontrolovať:

- **hladiny cyklosporínu v krvi**, najmä ak ste po transplantácii,
- váš **krvný tlak** pred začiatkom liečby a pravidelne počas liečby,
- funkciu vašej **pečene a obličiek**,
- hladiny **lipidov (tukov) v krvi**.

Ak máte akékoľvek otázky o tom, ako Sandimmun účinkuje alebo prečo vám predpísali tento liek, obráťte sa na svojho lekára.

Navyše, ak užívate Sandimmun na liečbu choroby nesúvisiacej s transplantáciou (stredná alebo zadná uveitída a Behçetova uveitída, atopická dermatitída, ťažká reumatoidná artritída alebo nefrotický syndróm), neužívajte Sandimmun:

- ak máte ťažkosti s obličkami (okrem nefrotického syndrómu).
- ak máte infekciu, ktorá nie je zvládaná liekmi.
- ak máte akýkoľvek druh rakoviny.
- ak máte vysoký krvný tlak (hypertenziu), ktorý neznížili lieky. Ak sa vám počas liečby zvýši krvný tlak a nemožno ho znížiť liečbou, lekár má ukončiť vašu liečbu Sandimmunom.

Ak sa vás čokoľvek z uvedeného týka, neužívajte Sandimmun. Ak si nie ste istý/á, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom pred užitím Sandimmunu.

Ak sa liečite pre Behçetovu uveitídu, lekár vás bude zvlášť pozorne sledovať, ak máte neurologické príznaky (napr. zvýšenú zábudlivosť, zmeny osobnosti pozorované dlhší čas, psychické poruchy alebo poruchy nálady, pocit pálenia v končatinách, zníženú citlivosť v končatinách, pocit mravčenia v končatinách, slabosť končatín, poruchy chôdze, bolesť hlavy s nevoľnosťou a vracaním alebo bez nich, poruchy videnia vrátane obmedzeného pohybu očnej gule).

Lekár vás bude pozorne sledovať, ak ste starší a liečite sa pre psoriázu alebo atopickú dermatitídu. Ak vám predpísali Sandimmun na liečbu psoriázy alebo atopickej dermatitídy, nesmiete sa počas liečby vystaviť ultrafialovému žiareniu B, ani fototerapii (liečbe svetlom).

Deti a dospievajúci

Sandimmun sa nesmie podávať deťom na liečbu inej choroby ako stav po transplantácii, okrem liečby nefrotického syndrómu.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a viac)

Skúsenosti s podávaním Sandimmunu starším pacientom sú obmedzené. Lekár má kontrolovať funkciu vašich obličiek. Ak máte viac ako 65 rokov a máte psoriázu alebo atopickú dermatitídu, máte sa liečiť Sandimmunom len v mimoriadne závažných prípadoch.

Iné lieky a Sandimmun

Ak používate alebo ste v poslednom čase používali, resp. budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, najmä ak ste užívali alebo užívate niektorý z nasledujúcich liekov pred liečbou alebo počas liečby Sandimmunom:

- Lieky, ktoré by mohli ovplyvniť hladiny draslíka. Tieto zahŕňajú lieky obsahujúce draslík, výživové doplnky s draslíkom, lieky na odvodnenie (diuretiká) nazývané diuretiká šetriace draslík a niektoré lieky na zníženie krvného tlaku.
- Metotrexát. Používa sa na liečbu nádorov, ťažkej psoriázy a ťažkej reumatoidnej artritídy.
- Lieky, ktoré môžu zvýšiť alebo znížiť hladinu cyklosporínu (liečivo v Sandimmune) v krvi. Lekár vám môže skontrolovať hladinu cyklosporínu v krvi pri začatí alebo ukončení liečby inými liekmi.
 - K liekom, ktoré môžu zvýšiť hladinu cyklosporínu v krvi, patria: antibiotiká (napr. erytromycín alebo azitromycín), lieky na liečbu hubových infekcií (vorikonazol, itrakonazol), lieky na liečbu chorôb srdca alebo vysokého krvného tlaku (diltiazem, nikardipín, verapamil, amiodarón), metoklopramid (proti nevoľnosti), perorálna antikoncepcia, danazol (na liečbu menštruačných porúch), lieky na liečbu dny (alopurinol), kyselina cholová a jej deriváty (na liečbu žlčových kameňov), inhibítory proteázy používané pri liečbe HIV, imatinib (na liečbu leukémie alebo nádorov), kolchicín, telaprevir (používa sa na liečbu hepatitídy typu C).
 - K liekom, ktoré môžu znížiť hladinu cyklosporínu v krvi, patria: barbituráty (používajú sa na liečbu nespavosti), niektoré antiepileptiká (napr. karbamazepín alebo fenytoín), oktreotid (používa sa na liečbu akromegálie alebo neuroendokrinných nádorov v čreve), antibakteriálne lieky používané na liečbu tuberkulózy, orlistat (používa sa na podporu zníženia hmotnosti), lieky rastlinného pôvodu obsahujúce ľubovník bodkovaný,

tiklopidín (používa sa po cievnej mozgovej príhode), niektoré lieky, ktoré znižujú tlak krvi (bosentan) a terbinafín (liek na liečbu hubových infekcií, ktorý sa používa pri infekcii prstov na nohách a nechtoch).

- Lieky, ktoré môžu ovplyvniť obličky. Patria k nim: antibakteriálne lieky (gentamycín, tobramycín, ciprofloxacín), lieky na liečbu hubových infekcií, ktoré obsahujú amfotericín B, lieky používané pri infekciách močových ciest, ktoré obsahujú trimetoprim, lieky na liečbu rakoviny, ktoré obsahujú melfalan, lieky používané na zníženie množstva kyseliny v žalúdku (inhibítory vylučovania kyseliny typu antagonistov receptora H_2), takrolimus, lieky proti bolesti (nesteroidné protizápalové lieky, napr. diklofenak), lieky s kyselinou fibrovou (používajú sa na zníženie množstva tuku v krvi).
- Nifedipín. Používa sa na liečbu vysokého krvného tlaku a bolesti srdca. Pri užívaní nifedipínu počas liečby cyklosporínom vám môžu opuchnúť ďasná a prekryť zuby.
- Digoxín (používa sa na liečbu ťažkostí so srdcom), lieky znižujúce hladinu cholesterolu (inhibítory HMG-CoA-reduktázy, nazývané aj statíny), prednizolón, etopozid (používa sa na liečbu rakoviny), repaglinid (liek na liečbu cukrovky), imunosupresíva (everolimus, sirolimus), ambrisentan a špecifické lieky na liečbu rakoviny nazývané antracyklíny (napr. doxorubicín).

Ak sa vás čokoľvek z uvedeného týka (alebo si nie ste istý/á), porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom skôr, ako užijete Sandimmun.

Sandimmun a jedlo a nápoje

Neužívajte Sandimmun s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou. Môžu ovplyvniť účinok Sandimmunu.

Tehotenstvo a dojčenie

Poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako užijete tento liek. Lekár sa s vami porozpráva o možných rizikách užívania Sandimmunu počas tehotenstva.

- **Povedzte svojmu lekárovi, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť.** Skúsenosti s podávaním Sandimmunu počas tehotenstva sú obmedzené. Sandimmun sa v zásade nemá užívať počas tehotenstva. Ak je potrebné, aby ste užívali tento liek, váš lekár sa s vami porozpráva o prínose a možných rizikách liečby počas tehotenstva.
- **Povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte.** Dojčenie sa neodporúča počas liečby Sandimmunom. Liečivo cyklosporín prestupuje do materského mlieka. Môže to mať účinok na vaše dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Sandimmun obsahuje alkohol. Môže to ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje.

Sandimmun obsahuje etanol

Sandimmun obsahuje približne 12,0 % etanolu (alkoholu), čo predstavuje 500 mg v jednej dávke používanej u pacientov po transplantácii. To zodpovedá približne 15 ml piva alebo 5 ml vína v jednej dávke.

Alkohol môže škodiť, ak máte problémy s alkoholom (alkoholizmus), epilepsiu, poranenie mozgu, ťažkosti s pečeňou, alebo ak ste tehotná alebo dojčíte. Môže byť škodlivý, aj ak sa liek podáva deťom.

Sandimmun obsahuje ricínový olej

Sandimmun obsahuje ricínový olej, ktorý môže vyvolať nepríjemné pocity v žalúdku a hnačku.

Sandimmun obsahuje sorbitol

Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Sandimmun

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Neprekročte odporúčanú dávku.

Dávkovanie tohto lieku lekár starostlivo prispôsobí vašim individuálnym potrebám. Príliš vysoká dávka môže ovplyvniť vaše obličky. Pravidelne budete chodiť na krvné testy a vyšetrenia do nemocnice, najmä ak ste po transplantácii. Budete tak mať možnosť porozprávať sa s lekárom o vašej liečbe a o akýchkoľvek problémoch, ktoré sa u vás môžu vyskytnúť.

Koľko Sandimmunu užívať

Váš lekár pre vás určí správnu dávku Sandimmunu. Bude závisieť od vašej telesnej hmotnosti a od dôvodu, pre ktorý liek užívate. Váš lekár vám povie aj to, ako často máte liek užívať.

- **U dospelých:**

- Po transplantácii orgánu, kostnej drene alebo kmeňových buniek**

- Celková denná dávka je obvyčajne medzi 2 mg a 15 mg na kilogram telesnej hmotnosti. Je rozdelená na dve dávky.
 - Vyššie dávky sa obvykle užívajú pred a bezprostredne po transplantácii. Nižšie dávky sa užívajú, keď sa transplantovaný orgán alebo kostná dreň stabilizuje.
 - Váš lekár dávkovanie upraví tak, aby bolo pre vás čo najlepšie. Môžu na to byť potrebné krvné testy.

- Endogénna uveitída**

- Celková denná dávka je obvyčajne medzi 5 mg a 7 mg na kilogram telesnej hmotnosti. Je rozdelená na dve dávky.

- Nefrotický syndróm**

- Celková denná dávka u dospelých je obvyčajne 5 mg na kilogram telesnej hmotnosti. Je rozdelená na dve dávky. U pacientov s obličkovými ťažkosťami prvá dávka užitá každý deň nemá prekročiť 2,5 mg na kilogram telesnej hmotnosti.

- Ťažká reumatoidná artritída**

- Celková denná dávka je obvyčajne medzi 3 mg a 5 mg na kilogram telesnej hmotnosti. Je rozdelená na dve dávky.

- Psoriáza a atopická dermatitída**

- Celková denná dávka je obvyčajne medzi 2,5 mg a 5 mg na kilogram telesnej hmotnosti. Je rozdelená na dve dávky.

- **U detí:**

- Nefrotický syndróm (choroba obličiek)**

- Celková denná dávka u detí je obvyčajne 6 mg na kilogram telesnej hmotnosti. Je rozdelená na dve dávky. U pacientov s obličkovými ťažkosťami prvá dávka užitá každý deň nemá prekročiť 2,5 mg na kilogram telesnej hmotnosti.

Užívajte liek presne podľa pokynov vášho lekára a nikdy si svojvoľne nemeňte dávkovanie, aj keď sa budete cítiť dobre.

Ak vám lekár zmení liečbu z jednej perorálnej liekovej formy cyklosporínu na inú

Po zmene z jednej perorálnej formy cyklosporínu na druhú:

- Lekár vás bude počas krátkeho obdobia dôslednejšie sledovať.
- Môžu sa u vás vyskytnúť vedľajšie účinky. Ak sa to stane, povedzte o tom svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Možno bude potrebné zmeniť vašu dávku. Nikdy si dávku nemeňte svojvoľne, pokiaľ vám to neodporučí lekár.

Kedy užívať Sandimmun

Užívajte Sandimmun **každý deň v rovnakom čase**. Je to veľmi dôležité, ak ste po transplantácii.

Ako užívať Sandimmun

Vašu dennú dávku užite vždy rozdelenú na dve dávky.

Vyberte kapsuly z blistrového balenia. Kapsuly prehltajte celé a zapite ich vodou.

Ako dlho užívať Sandimmun

Váš lekár vám povie, ako dlho budete potrebovať liečbu Sandimmunom. Závisí to od toho, či užívate

Sandimmun po transplantácii, alebo na liečbu závažnej kožnej choroby, reumatoidnej artritídy, uveitídy alebo nefrotického syndrómu. Liečba ťažkého ekzému obvykle trvá 8 týždňov.

Užívajte Sandimmun tak dlho, ako vám povie váš lekár.

Ak máte otázky o tom, ako dlho užívať Sandimmun, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Ak užijete viac Sandimmunu, ako máte

Ak omylom užijete priveľa lieku, ihneď o tom povedzte svojmu lekárovi alebo choďte na oddelenie centrálného príjmu najbližšej nemocnice. Možno budete potrebovať lekárske ošetrovanie.

Ak zabudnete užiť Sandimmun

- Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, ako si spomeniete. Ak je ale už takmer čas na vašu ďalšiu dávku, neužite vynechanú dávku. Ďalej pokračujte v obvyklom užívaní.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Sandimmun

Nepreerušujte užívanie Sandimmunu, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár.

Pokračujte v užívaní Sandimmunu, aj keď sa budete cítiť dobre. Prerušenie liečby Sandimmunom môže zvýšiť riziko odvrhnutia transplantovaného orgánu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak si všimnete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov:

- Tak ako iné lieky, ktoré pôsobia na imunitný systém, cyklosporín môže ovplyvniť schopnosť vášho tela bojovať proti infekciám a môže spôsobiť vznik nádorov alebo iných druhov rakoviny, najmä kože. Príznakom infekcie môže byť horúčka alebo bolesť hrdla.
- Zmeny videnia, strata koordinácie, nemotornosť, strata pamäti, ťažkosti pri hovorení alebo porozumení tomu, čo hovoria iní, a svalová slabosť. Môžu to byť príznaky infekcie mozgu, ktorá sa nazýva progresívna multifokálna leukoencefalopatia.
- Poruchy mozgu s príznakmi ako záchvaty kŕčov, zmätenosť, pocit dezorientovanosti, znížená schopnosť reagovať, zmeny osobnosti, rozrušenosť, nespavosť, zmeny videnia, slepota, bezvedomie, ochrnutie časti tela alebo celého tela, stuhnutosť šije, strata koordinácie s neobvyklým rečovým prejavom a pohybmí očí alebo bez nich.
- Opuch v zadnej časti oka. Môže byť spojený s neostrým videním. Váš zrak môže tiež ovplyvniť zvýšený tlak v hlave (benígna intrakraniálna hypertenzia).
- Ťažkosti s pečeňou a jej poškodenie so zožltnutím kože a očí alebo bez neho, nevoľnosť, strata chuti do jedenia a tmavý moč.
- Ťažkosti s obličkami, ktoré môžu významne znížiť množstvo vytvoreného moču.
- Nízky počet červených krviniek alebo krvných doštičiek. Príznaky zahŕňajú bledú kožu, pocit únavy, dýchavičnosť, tmavý moč (príznak rozpadu červených krviniek), tvorbu podliatin alebo krvácanie bez zjavnej príčiny, pocit zmätenosti, pocit dezorientovanosti, zníženú pozornosť a ťažkosti s obličkami.

Ďalšie vedľajšie účinky:

Veľmi časté vedľajšie účinky: *Tieto vedľajšie účinky môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí.*

- Ťažkosti s obličkami.
- Vysoký tlak krvi.
- Bolesť hlavy.
- Nekontrolovateľné chvenie tela.
- Nadmerný rast ochlpenia na tele a tvári.
- Vysoké hladiny tukov (lipidov) v krvi.

Ak je ktorýkoľvek z týchto účinkov závažný, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Časté vedľajšie účinky: *Tieto vedľajšie účinky môžu postihnúť 1 až 10 zo 100 ľudí.*

- Krče (záchvaty kŕčov).
- Ťažkosti s pečeňou.
- Vysoká hladina cukru v krvi.
- Únava.
- Strata chuti do jedenia.
- Nevoľnosť (nutkanie na vracanie), vracanie, bolesť brucha, zápcha, hnačka.
- Nadmerný rast vlasov.
- Akné, návaly horúčavy.
- Horúčka.
- Nízky počet bielych krviniek.
- Strata citlivosti alebo mravčenie.
- Bolesť svalov, svalové kŕče.
- Vred žalúdka.
- Prerastanie a prekryvanie zubov d'asami.
- Vysoká hladina kyseliny močovej alebo draslíka v krvi, nízka hladina horčíka v krvi.

Ak je ktorýkoľvek z týchto účinkov závažný, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Menej časté vedľajšie účinky: *Tieto vedľajšie účinky môžu postihnúť 1 až 10 z 1 000 ľudí.*

- Príznaky mozgových porúch vrátane náhlych záchvatov, duševná zmätenosť, nespavosť, dezorientovanosť, poruchy videnia, bezvedomie, pocit slabosti v končatinách, poruchy pohybov.
- Vyrážky.
- Celkový opuch.
- Zvýšenie telesnej hmotnosti.
- Nízky počet červených krviniek, nízky počet krvných doštičiek v krvi, čo môže zvýšiť riziko krvácania.

Ak je ktorýkoľvek z týchto účinkov závažný, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Zriedkavé vedľajšie účinky: *Tieto vedľajšie účinky môžu postihnúť 1 až 10 z 10 000 ľudí.*

- Nervové poruchy so stratou citlivosti alebo mravčením v prstoch rúk a nôh.
- Zápal podžalúdkovej žľazy (pankreasu) so silnou bolesťou v hornej časti brucha.
- Svalová slabosť, strata svalovej sily, bolesť svalov v nohách alebo rukách alebo kdekoľvek v tele.
- Rozpad červených krviniek, vrátane problémov s obličkami a s príznakmi ako je opuch tváre, brucha, rúk a/alebo nôh, znížené močenie, ťažkosti s dýchaním, bolesť na hrudi, kŕče, bezvedomie.
- Zmeny menštruačného cyklu, zväčšenie prsníkov u mužov.

Ak je ktorýkoľvek z týchto účinkov závažný, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky: *Tieto vedľajšie účinky môžu postihnúť 1 až 10 zo 100 000 ľudí*

- Opuch v zadnej časti oka, čo môže byť spojené so zvýšeným tlakom v hlave a poruchami zraku.

Ak je tento účinok závažný, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Iné vedľajšie účinky s neznámou častotou: Častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov.

- Závažné ťažkosti s pečeňou spojené so zožltnutím očí alebo kože alebo bez neho, nevoľnosť (nutkanie na vracanie), strata chuti do jedenia, tmavo sfarbený moč, opuch tváre, nôh, rúk a/alebo celého tela.
- Krvácanie do kože alebo fialové škvrny na koži, náhle krvácanie bez zjavnej príčiny.
- Migréna alebo silná bolesť hlavy, často sprevádzaná nevoľnosťou a vracaním a citlivosťou na svetlo.

Ak je ktorýkoľvek z týchto účinkov závažný, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek možných vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

U detí a dospievajúcich sa v porovnaní s dospelými neočakávajú žiadne ďalšie vedľajšie účinky.

5. Ako uchovávať Sandimmun

- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale.
- Neuchováajte kapsuly na teplom mieste (maximálna teplota 30°C).
- Nechajte kapsuly vo fólii. Vyberte ich, len ak je čas užiť váš liek.
- Pri otvorení blistra je cítiť charakteristický zápach. Je to normálne a neznamená to, že s kapsulami niečo nie je v poriadku.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Sandimmun obsahuje

- Liečivo je cyklosporín. Každá kapsula obsahuje 25 mg cyklosporínu.
- Ďalšie zložky sú:
 - o Obsah kapsuly: bezvodý etanol, interesterifikovaný kukuričný olej, rafinovaný kukuričný olej.
 - o Plášť kapsuly: červený oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E 171), glycerol 85%, špeciálny sorbitolový sirup, želatína.
- Liečivo je cyklosporín. Každá kapsula obsahuje 50 mg cyklosporínu.
- Ďalšie zložky sú:
 - o Obsah kapsuly: bezvodý etanol, interesterifikovaný kukuričný olej, rafinovaný kukuričný olej.
 - o Plášť kapsuly: žltý oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), glycerol 85%, špeciálny sorbitolový sirup, želatína.
- Liečivo je cyklosporín. Každá kapsula obsahuje 100 mg cyklosporínu.
- Ďalšie zložky sú:
 - o Obsah kapsuly: bezvodý etanol, interesterifikovaný kukuričný olej, rafinovaný kukuričný olej.
 - o Plášť kapsuly: červený oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E 171), glycerol 85%, špeciálny sorbitolový sirup, želatína.

Ako Sandimmun vyzerá a obsah balenia

Sandimmun 25 mg mäkké kapsuly sú ružovej farby a oválne.

Sandimmun 50 mg mäkké kapsuly sú kukuricovo-žltej farby a podlhovasté.

Sandimmun 100 mg mäkké kapsuly sú staroružovej farby a podlhovasté.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť dostupné.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

[Má byť vyplnené národne]

{Názov a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledovnými názvami:>

{Názov členského štátu} {Názov lieku}

{Názov členského štátu} {Názov lieku}

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR} {mesiac RRRR}.

[Má byť vyplnené národne]

Písomná informácia pre používateľov

Sandimmun 100 mg/ml perorálny roztok

cyklosporín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Sandimmun a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Sandimmun
3. Ako užívať Sandimmun
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Sandimmun
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Sandimmun a na čo sa používa

Čo je Sandimmun

Názov vášho lieku je Sandimmun. Obsahuje liečivo cyklosporín. Patrí do skupiny liečiv označovaných ako imunosupresíva. Tieto lieky sa používajú na potlačenie obranných reakcií organizmu.

Na čo sa Sandimmun používa a ako účinkuje

- **Ak vám transplantovali orgán, kostnú dreň alebo kmeňové bunky**, úlohou Sandimmunu je tlmenie vášho imunitného systému. Sandimmun bráni odvrhnutiu transplantovaných orgánov tým, že potláča vznik určitých buniek, ktoré by normálne napádali transplantované tkanivo.
- **Ak trpíte autoimunitnou chorobou**, pri ktorej imunitný systém vášho tela napáda vaše vlastné bunky, Sandimmun zastavuje takúto imunitnú reakciu. K takýmto chorobám patria aj ťažkosti s očami ohrozujúce zrak (endogénna uveitída vrátane Behçetovej uveitídy), ťažké prípady niektorých kožných chorôb (atopická dermatitída alebo ekzém a psoriáza), ťažká reumatoidná artritída a choroba obličiek, ktorá sa označuje ako nefrotický syndróm.

2. Čo potrebujete vedieť skôr, ako užijete Sandimmun

Ak užívate Sandimmun po transplantácii, predpíše vám ho len lekár, ktorý má skúsenosti s transplantáciami a/alebo autoimunitnými chorobami.

Pokyny v tejto písomnej informácii pre používateľov sa môžu líšiť podľa toho, či užívate tento liek po transplantácii alebo na liečbu autoimunitnej choroby.

Dôsledne dodržiajte všetky pokyny svojho lekára. Môžu sa líšiť od všeobecných údajov uvedených v tejto písomnej informácii pre používateľov.

Neužívajte Sandimmun

- ak ste alergický na cyklosporín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- s liekmi obsahujúcimi *Hypericum perforatum* (ľubovník bodkovaný).
- s liekmi obsahujúcimi *dabigatranetexilát* (používajú sa na zabránenie vzniku krvných zrazenín po operáciách) alebo *bosentan* a *aliskiren* (používajú sa na zníženie vysokého krvného tlaku).

Ak sa vás to týka, neužívajte Sandimmun a **povedzte o tom svojmu lekárovi**. Ak si nie ste istý/á, poraďte sa so svojim lekárom skôr, ako začnete užívať Sandimmun.

Upozornenia a opatrenia

Pred začiatkom liečby a počas liečby Sandimmunom okamžite povedzte svojmu lekárovi:

- ak máte akékoľvek príznaky infekcie, napr. horúčku alebo bolesť hrdla. Sandimmun potláča imunitný systém a môže tiež ovplyvniť schopnosť vášho tela bojovať proti infekcii.
- ak máte ťažkosti s pečeňou.
- ak máte ťažkosti s obličkami. Lekár vám bude robiť pravidelné krvné testy a môže podľa potreby zmeniť dávkovanie.
- ak začnete mať vysoký krvný tlak. Lekár vám bude pravidelne kontrolovať tlak krvi a podľa potreby vám môže predpísať liek na zníženie tlaku krvi.
- ak máte nízke hladiny horčika v tele. Lekár vám môže predpísať výživové doplnky s horčíkom, najmä bezprostredne po operácii, ak ste po transplantácii.
- ak máte vysoké hladiny draslíka v krvi.
- ak máte dnu.
- ak potrebujete ochranné očkovanie.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka pred liečbou Sandimmunom alebo počas nej, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Slnečné svetlo a ochrana pred slnkom

Sandimmun tlmí imunitný systém. To zvyšuje riziko vzniku rakoviny, najmä rakoviny kože a lymfatického systému. Obmedzte vystavenie sa slnečnému svetlu a ultrafialovému žiareniu:

- Nosením vhodného ochranného odevu.
- Častým nanášaním ochranného krému s vysokým ochranným faktorom.

Poraďte sa so svojim lekárom skôr, ako začnete užívať Sandimmun:

- ak máte alebo ste mali ťažkosti súvisiace s alkoholom.
- ak máte epilepsiu.
- ak máte akékoľvek ťažkosti s pečeňou.
- ak ste tehotná.
- ak dojčíte.
- ak bol tento liek predpísaný dieťaťu.

Ak sa vás čokoľvek z uvedeného týka (alebo si nie ste istý/á), porozprávajte sa so svojim lekárom skôr, ako začnete užívať Sandimmun. Dôvodom je, že tento liek obsahuje alkohol (pozri nižšie časť „Sandimmun obsahuje etanol“).

Vyšetrenia počas liečby Sandimmunom

Váš lekár bude kontrolovať:

- **hladiny cyklosporínu v krvi**, najmä ak ste po transplantácii,
- váš **krvný tlak** pred začiatkom liečby a pravidelne počas liečby,
- funkciu vašej **pečene a obličiek**,
- hladiny **lipidov (tukov) v krvi**.

Ak máte akékoľvek otázky o tom, ako Sandimmun účinkuje alebo prečo vám predpísali tento liek, obráťte sa na svojho lekára.

Navyše, ak užívate Sandimmun na liečbu choroby nesúvisiacej s transplantáciou (stredná alebo zadná uveitída a Behçetova uveitída, atopická dermatitída, ťažká reumatoidná artritída alebo nefrotický syndróm), neužívajte Sandimmun:

- ak máte ťažkosti s obličkami (okrem nefrotického syndrómu).
- ak máte infekciu, ktorá nie je zvládaná liekmi.
- ak máte akýkoľvek druh rakoviny.
- ak máte vysoký krvný tlak (hypertenziu), ktorý neznížili lieky. Ak sa vám počas liečby zvýši krvný tlak a nemožno ho znížiť liečbou, lekár má ukončiť vašu liečbu Sandimmunom.

Ak sa vás čokoľvek z uvedeného týka, neužívajte Sandimmun. Ak si nie ste istý/á, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom pred užitím Sandimmunu.

Ak sa liečite pre Behçetovu uveitídu, lekár vás bude zvlášť pozorne sledovať, ak máte neurologické príznaky (napr. zvýšenú zábudlivosť, zmeny osobnosti pozorované dlhší čas, psychické poruchy alebo poruchy nálady, pocit pálenia v končatinách, zníženú citlivosť v končatinách, pocit mravčenia v končatinách, slabosť končatín, poruchy chôdze, bolesť hlavy s nevoľnosťou a vracaním alebo bez nich, poruchy videnia vrátane obmedzeného pohybu očnej gule).

Lekár vás bude pozorne sledovať, ak ste starší a liečite sa pre psoriázu alebo atopickú dermatitídu. Ak vám predpísali Sandimmun na liečbu psoriázy alebo atopickej dermatitídy, nesmiete sa počas liečby vystaviť ultrafialovému žiareniu B, ani fototerapii (liečbe svetlom).

Deti a dospievajúci

Sandimmun sa nesmie podávať deťom na liečbu inej choroby ako stav po transplantácii, okrem liečby nefrotického syndrómu.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a viac)

Skúsenosti s podávaním Sandimmunu starším pacientom sú obmedzené. Lekár má kontrolovať funkciu vašich obličiek. Ak máte viac ako 65 rokov a máte psoriázu alebo atopickú dermatitídu, máte sa liečiť Sandimmunom len v mimoriadne závažných prípadoch.

Iné lieky a Sandimmun

Ak používate alebo ste v poslednom čase používali, resp. budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, najmä ak ste užívali alebo užívate niektorý z nasledujúcich liekov pred liečbou alebo počas liečby Sandimmunom:

- Lieky, ktoré by mohli ovplyvniť hladiny draslíka. Tieto zahŕňajú lieky obsahujúce draslík, výživové doplnky s draslíkom, lieky na odvodnenie (diuretiká) nazývané diuretiká šetriace draslík a niektoré lieky na zníženie krvného tlaku.
- Metotrexát. Používa sa na liečbu nádorov, ťažkej psoriázy a ťažkej reumatoidnej artritídy.
- Lieky, ktoré môžu zvýšiť alebo znížiť hladinu cyklosporínu (liečivo v Sandimmune) v krvi. Lekár vám môže skontrolovať hladinu cyklosporínu v krvi pri začatí alebo ukončení liečby inými liekmi.
 - K liekom, ktoré môžu zvýšiť hladinu cyklosporínu v krvi, patria: antibiotiká (napr. erytromycín alebo azitromycín), lieky na liečbu hubových infekcií (vorikonazol, itrakonazol), lieky na liečbu chorôb srdca alebo vysokého krvného tlaku (diltiazem, nikardipín, verapamil, amiodarón), metoklopramid (proti nevoľnosti), perorálna antikoncepcia, danazol (na liečbu menštruačných porúch), lieky na liečbu dny (alopurinol), kyselina choleová a jej deriváty (na liečbu žlčových kameňov), inhibítory proteázy používané pri liečbe HIV, imatinib (na liečbu leukémie alebo nádorov), kolchicín, telaprevir (používa sa na liečbu hepatitídy typu C).
 - K liekom, ktoré môžu znížiť hladinu cyklosporínu v krvi, patria: barbituráty (používajú sa na liečbu nespavosti), niektoré antiepileptiká (napr. karbamazepín alebo fenytoín), oktreotid (používa sa na liečbu akromegálie alebo neuroendokrinných nádorov v čreve), antibakteriálne lieky používané na liečbu tuberkulózy, orlistat (používa sa na podporu zníženia hmotnosti), lieky rastlinného pôvodu obsahujúce ľubovník bodkovaný,

tiklopidín (používa sa po cievnej mozgovej príhode), niektoré lieky, ktoré znižujú tlak krvi (bosentan) a terbinafín (liek na liečbu hubových infekcií, ktorý sa používa pri infekcii prstov na nohách a nechtoch).

- Lieky, ktoré môžu ovplyvniť obličky. Patria k nim: antibakteriálne lieky (gentamycín, tobramycín, ciprofloxacín), lieky na liečbu hubových infekcií, ktoré obsahujú amfotericín B, lieky používané pri infekciách močových ciest, ktoré obsahujú trimetoprim, lieky na liečbu rakoviny, ktoré obsahujú melfalan, lieky používané na zníženie množstva kyseliny v žalúdku (inhibítory vylučovania kyseliny typu antagonistov receptora H_2), takrolimus, lieky proti bolesti (nesteroidné protizápalové lieky, napr. diklofenak), lieky s kyselinou fibrovou (používajú sa na zníženie množstva tuku v krvi).
- Nifedipín. Používa sa na liečbu vysokého krvného tlaku a bolesti srdca. Pri užívaní nifedipínu počas liečby cyklosporínom vám môžu opuchnúť ďasná a prekryť zuby.
- Digoxín (používa sa na liečbu ťažkostí so srdcom), lieky znižujúce hladinu cholesterolu (inhibítory HMG-CoA-reduktázy, nazývané aj statíny), prednizolón, etopozid (používa sa na liečbu rakoviny), repaglinid (liek na liečbu cukrovky), imunosupresíva (everolimus, sirolimus), ambrisentan a špecifické lieky na liečbu rakoviny nazývané antracyklíny (napr. doxorubicín).

Ak sa vás čokoľvek z uvedeného týka (alebo si nie ste istý/á), porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom skôr, ako užijete Sandimmun.

Sandimmun a jedlo a nápoje

Neužívajte Sandimmun s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou. Môžu ovplyvniť účinok Sandimmunu.

Tehotenstvo a dojčenie

Poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako užijete tento liek. Lekár sa s vami porozpráva o možných rizikách užívania Sandimmunu počas tehotenstva.

- **Povedzte svojmu lekárovi, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť.** Skúsenosti s podávaním Sandimmunu počas tehotenstva sú obmedzené. Sandimmun sa v zásade nemá užívať počas tehotenstva. Ak je potrebné, aby ste užívali tento liek, váš lekár sa s vami porozpráva o prínose a možných rizikách liečby počas tehotenstva.
- **Povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte.** Dojčenie sa neodporúča počas liečby Sandimmunom. Liečivo cyklosporín prestupuje do materského mlieka. Môže to mať účinok na vaše dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Sandimmun obsahuje alkohol. Môže to ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje.

Sandimmun obsahuje etanol

Sandimmun obsahuje približne 12,0 % etanolu (alkoholu), čo predstavuje 500 mg v jednej dávke používanej u pacientov po transplantácii. To zodpovedá približne 15 ml piva alebo 5 ml vína v jednej dávke.

Alkohol môže škodiť, ak máte problémy s alkoholom (alkoholizmus), epilepsiu, poranenie mozgu, ťažkosti s pečeňou, alebo ak ste tehotná alebo dojčíte. Môže byť škodlivý, aj ak sa liek podáva deťom.

Sandimmun obsahuje ricínový olej

Sandimmun obsahuje ricínový olej, ktorý môže vyvolať nepríjemné pocity v žalúdku a hnačku.

3. Ako užívať Sandimmun

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Neprekročte odporúčanú dávku.

Dávkovanie tohto lieku lekár starostlivo prispôsobí vašim individuálnym potrebám. Príliš vysoká dávka môže ovplyvniť vaše obličky. Pravidelne budete chodiť na krvné testy a vyšetrenia do

nemocnice, najmä ak ste po transplantácii. Budete tak mať možnosť porozprávať sa s lekárom o vašej liečbe a o akýchkoľvek problémoch, ktoré sa u vás môžu vyskytnúť.

Koľko Sandimmunu užívať

Váš lekár pre vás určí správnu dávku Sandimmunu. Bude závisieť od vašej telesnej hmotnosti a od dôvodu, pre ktorý liek užívate. Váš lekár vám povie aj to, ako často máte liek užívať.

- **U dospelých:**

- Po transplantácii orgánu, kostnej drene alebo kmeňových buniek**

- Celková denná dávka je obvyčajne medzi 2 mg a 15 mg na kilogram telesnej hmotnosti. Je rozdelená na dve dávky.
 - Vyššie dávky sa obvykle užívajú pred a bezprostredne po transplantácii. Nižšie dávky sa užívajú, keď sa transplantovaný orgán alebo kostná dreň stabilizuje.
 - Váš lekár dávkovanie upraví tak, aby bolo pre vás čo najlepšie. Môžu na to byť potrebné krvné testy.

- Endogénna uveitída**

- Celková denná dávka je obvyčajne medzi 5 mg a 7 mg na kilogram telesnej hmotnosti. Je rozdelená na dve dávky.

- Nefrotický syndróm**

- Celková denná dávka u dospelých je obvyčajne 5 mg na kilogram telesnej hmotnosti. Je rozdelená na dve dávky. U pacientov s obličkovými ťažkosťami prvá dávka užitá každý deň nemá prekročiť 2,5 mg na kilogram telesnej hmotnosti.

- Ťažká reumatoidná artritída**

- Celková denná dávka je obvyčajne medzi 3 mg a 5 mg na kilogram telesnej hmotnosti. Je rozdelená na dve dávky.

- Psoriáza a atopická dermatitída**

- Celková denná dávka je obvyčajne medzi 2,5 mg a 5 mg na kilogram telesnej hmotnosti. Je rozdelená na dve dávky.

- **U detí:**

- Nefrotický syndróm (choroba obličiek)**

- Celková denná dávka u detí je obvyčajne 6 mg na kilogram telesnej hmotnosti. Je rozdelená na dve dávky. U pacientov s obličkovými ťažkosťami prvá dávka užitá každý deň nemá prekročiť 2,5 mg na kilogram telesnej hmotnosti.

Užívajte liek presne podľa pokynov vášho lekára a nikdy si svojvoľne nemeňte dávkovanie, aj keď sa budete cítiť dobre.

Ak vám lekár zmení liečbu z jednej perorálnej liekovej formy cyklosporínu na inú

Po zmene z jednej perorálnej formy cyklosporínu na druhú:

- Lekár vás bude počas krátkeho obdobia dôslednejšie sledovať.
- Môžu sa u vás vyskytnúť vedľajšie účinky. Ak sa to stane, povedzte o tom svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Možno bude potrebné zmeniť vašu dávku. Nikdy si dávku nemeňte svojvoľne, pokiaľ vám to neodporučí lekár.

Kedy užívať Sandimmun

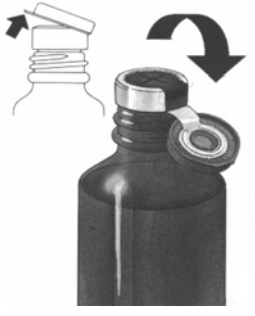
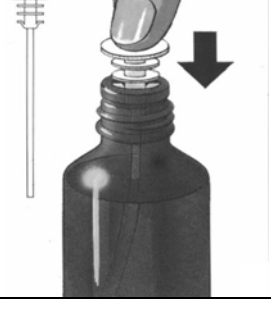
Užívajte Sandimmun **každý deň v rovnakom čase**. Je to veľmi dôležité, ak ste po transplantácii.

Ako užívať Sandimmun

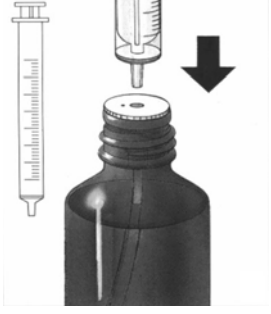
Vašu dennú dávku užite vždy rozdelenú na dve dávky.

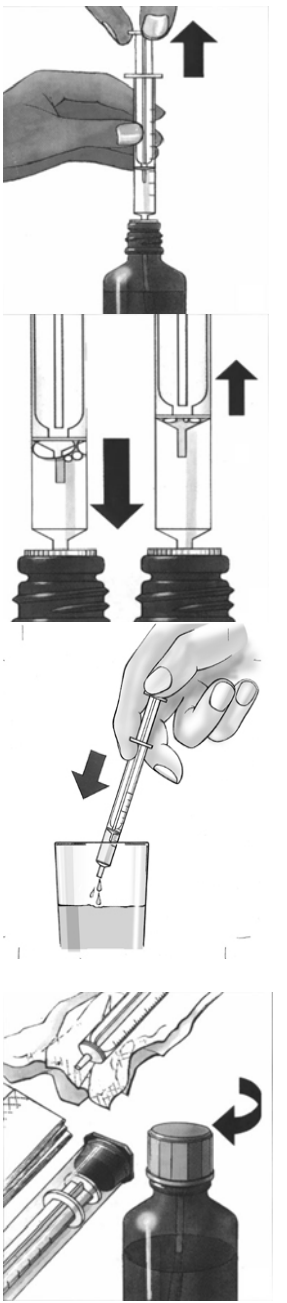
- Pri začatí užívania postupujte podľa bodov 1 až 9.
- Pri ďalšom užívaní postupujte podľa bodov 5 až 9.

Použitie novej fľašky s perorálnym roztokom Sandimmun

1.	Nadvihnite viečko v strede kovového tesniaceho krúžku.	
2.	Strhnite celý tesniaci krúžok.	
3.	Vyberte čiernu zátku a zahod'te ju.	
4.	Zastrčte hadičku s bielou zátkou pevne do hrdla fľašky.	

Odmeranie dávky

5.	Vyberte si striekačku podľa toho, koľko lieku potrebujete odobrať: - Na 1 ml lieku alebo menej použite striekačku s objemom 1 ml. - Na viac ako 1 ml lieku použite striekačku s objemom 4 ml. Zastrčte špičku striekačky do bielej zátky.	
----	---	---

6.	Ťahajte piest striekačky, až naberiete správne množstvo lieku. - Dolná časť krúžku na pieste sa má kryť s dielikom na striekačke, ktorý zodpovedá množstvu lieku.	
7.	Niekoľkokrát stlačte piest nadol a potiahnite nahor. - Vytlačíte tak veľké vzduchové bubliny. Nevadí, ak v striekačke je niekoľko malých bubliniek. Dávku to nijako neovplyvní. Overte si, že je v striekačke správne množstvo lieku. Potom vyberte striekačku z fľašky.	
8.	Vytlačte liek zo striekačky do malého pohára s tekutinou, najlepšie pomarančovou alebo jablkovou šťavou. - Dávajte pozor, aby sa striekačka nedotkla tekutiny v pohári. - Zamiešajte a ihneď vypite celý obsah pohára.	
9.	Po použití utrite striekačku iba zvonka suchou servítkou. - Potom vložte striekačku naspäť do puzdra. - Bielu zátku s hadičkou nechajte vo fľaške. - Uzavrite fľašku priloženým uzáverom.	

Ako dlho užívať Sandimmun

Váš lekár vám povie, ako dlho budete potrebovať liečbu Sandimmunom. Závisí to od toho, či užívate Sandimmun po transplantácii, alebo na liečbu závažnej kožnej choroby, reumatoidnej artritídy, uveitídy alebo nefrotického syndrómu. Liečba ťažkého ekzému obvykle trvá 8 týždňov.

Užívajte Sandimmun tak dlho, ako vám povie váš lekár.

Ak máte otázky o tom, ako dlho užívať Sandimmun, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Ak užijete viac Sandimmunu, ako máte

Ak omylom užijete priveľa lieku, ihneď o tom povedzte svojmu lekárovi alebo choďte na oddelenie centrálneho príjmu najbližšej nemocnice. Možno budete potrebovať lekárske ošetrovanie.

Ak zabudnete užiť Sandimmun

- Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, ako si spomeniete. Ak je ale už takmer čas na vašu ďalšiu dávku, neužite vynechanú dávku. Ďalej pokračujte v obvyklom užívaní.

- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Sandimmun

Neprerušte užívanie Sandimmunu, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár.

Pokračujte v užívaní Sandimmunu, aj keď sa budete cítiť dobre. Prerušenie liečby Sandimmunom môže zvýšiť riziko odvrhnutia transplantovaného orgánu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak si všimnete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov:

- Tak ako iné lieky, ktoré pôsobia na imunitný systém, cyklosporín môže ovplyvniť schopnosť vášho tela bojovať proti infekciám a môže spôsobiť vznik nádorov alebo iných druhov rakoviny, najmä kože. Príznakom infekcie môže byť horúčka alebo bolesť hrdla.
- Zmeny videnia, strata koordinácie, nemotornosť, strata pamäti, ťažkosti pri hovorení alebo porozumení tomu, čo hovoria iní, a svalová slabosť. Môžu to byť príznaky infekcie mozgu, ktorá sa nazýva progresívna multifokálna leukoencefalopatia.
- Poruchy mozgu s príznakmi ako záchvaty kŕčov, zmätenosť, pocit dezorientovanosti, znížená schopnosť reagovať, zmeny osobnosti, rozrušenosť, nespavosť, zmeny videnia, slepota, bezvedomie, ochrnutie časti tela alebo celého tela, stuhnutosť šije, strata koordinácie s neobvyklým rečovým prejavom a pohybmi očí alebo bez nich.
- Opuch v zadnej časti oka. Môže byť spojený s neostrým videním. Váš zrak môže tiež ovplyvniť zvýšený tlak v hlave (benígna intrakraniálna hypertenzia).
- Ťažkosti s pečeňou a jej poškodenie so zožltnutím kože a očí alebo bez neho, nevoľnosť, strata chuti do jedenia a tmavý moč.
- Ťažkosti s obličkami, ktoré môžu významne znížiť množstvo vytvoreného moču.
- Nízky počet červených krviniek alebo krvných doštičiek. Príznaky zahŕňajú bledú kožu, pocit únavy, dýchavičnosť, tmavý moč (príznak rozpadu červených krviniek), tvorbu podliatin alebo krvácanie bez zjavnej príčiny, pocit zmätenosti, pocit dezorientovanosti, zníženú pozornosť a ťažkosti s obličkami.

Ďalšie vedľajšie účinky:

Veľmi časté vedľajšie účinky: *Tieto vedľajšie účinky môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí.*

- Ťažkosti s obličkami.
- Vysoký tlak krvi.
- Bolesť hlavy.
- Nekontrolovateľné chvenie tela.
- Nadmerný rast ochlpenia na tele a tvári.
- Vysoké hladiny tukov (lipidov) v krvi.

Ak je ktorýkoľvek z týchto účinkov závažný, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Časté vedľajšie účinky: *Tieto vedľajšie účinky môžu postihnúť 1 až 10 zo 100 ľudí.*

- Kŕče (záchvaty kŕčov).
- Ťažkosti s pečeňou.
- Vysoká hladina cukru v krvi.
- Únava.

- Strata chuti do jedenia.
- Nevoľnosť (nutkanie na vracanie), vracanie, bolesť brucha, zápcha, hnačka.
- Nadmerný rast vlasov.
- Akné, návaly horúčavy.
- Horúčka.
- Nízky počet bielych krviniek.
- Strata citlivosti alebo mravčenie.
- Bolesť svalov, svalové kŕče.
- Vred žalúdka.
- Prerastanie a prekrývanie zubov d'asami.
- Vysoká hladina kyseliny močovej alebo draslíka v krvi, nízka hladina horčíka v krvi.

Ak je ktorýkoľvek z týchto účinkov závažný, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Menej časté vedľajšie účinky: *Tieto vedľajšie účinky môžu postihnúť 1 až 10 z 1 000 ľudí.*

- Príznaky mozgových porúch vrátane náhlych záchvatov, duševná zmätenosť, nespavosť, dezorientovanosť, poruchy videnia, bezvedomie, pocit slabosti v končatinách, poruchy pohybov.
- Vyrážky.
- Celkový opuch.
- Zvýšenie telesnej hmotnosti.
- Nízky počet červených krviniek, nízky počet krvných doštičiek v krvi, čo môže zvýšiť riziko krvácania.

Ak je ktorýkoľvek z týchto účinkov závažný, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Zriedkavé vedľajšie účinky: *Tieto vedľajšie účinky môžu postihnúť 1 až 10 z 10 000 ľudí.*

- Nervové poruchy so stratou citlivosti alebo mravčením v prstoch rúk a nôh.
- Zápal podžalúdkovej žľazy (pankreasu) so silnou bolesťou v hornej časti brucha.
- Svalová slabosť, strata svalovej sily, bolesť svalov v nohách alebo rukách alebo kdekoľvek v tele.
- Rozpad červených krviniek, vrátane problémov s obličkami a s príznakmi ako je opuch tváre, brucha, rúk a/nôh, znížené močenie, ťažkosti s dýchaním, bolesť na hrudi, kŕče, bezvedomie.
- Zmeny menštruačného cyklu, zväčšenie prsníkov u mužov.

Ak je ktorýkoľvek z týchto účinkov závažný, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky: *Tieto vedľajšie účinky môžu postihnúť 1 až 10 zo 100 000 ľudí*

- Opuch v zadnej časti oka, čo môže byť spojené so zvýšeným tlakom v hlave a poruchami zraku.

Ak je tento účinok závažný, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Iné vedľajšie účinky s neznámou častotou: Častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov.

- Závažné ťažkosti s pečeňou spojené so zožltnutím očí alebo kože alebo bez neho, nevoľnosť (nutkanie na vracanie), strata chuti do jedenia, tmavo sfarbený moč, opuch tváre, nôh, rúk a/alebo celého tela.
- Krvácanie do kože alebo fialové škvrny na koži, náhle krvácanie bez zjavnej príčiny.
- Migréna alebo silná bolesť hlavy, často sprevádzaná nevoľnosťou a vracaním a citlivosťou na svetlo.

Ak je ktorýkoľvek z týchto účinkov závažný, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek možných vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

U detí a dospievajúcich sa v porovnaní s dospelými neočakávajú žiadne ďalšie vedľajšie účinky.

5. Ako uchovávať Sandimmun

- Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale.
- Uchovávať pri izbovej teplote (15°C až 30°C).
- Neuchovávať v chladničke.
- Ak sa liek omylom uchovával v chladničke, pred ďalším použitím ho nechajte zohriať na izbovú teplotu. Vločky alebo malé čiastočky (usadenina) v lieku nemajú vplyv na účinok lieku, ani na jeho bezpečnosť pri užívaní. Dávka sa dá vždy správne odmerať pomocou striekačky.
- Obsah fľašky je stabilný 2 mesiace od jej otvorenia. Po 2 mesiacoch použite novú fľašku.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

•

Čo Sandimmun obsahuje

- Liečivo je cyklosporín. Jeden ml perorálneho roztoku obsahuje 100 mg cyklosporínu.
- Ďalšie zložky sú bezvodý etanol, interesterifikovaný kukuričný olej, rafinovaný kukuričný olej.

Ako Sandimmun vyzerá a obsah balenia

Sandimmun sa dodáva ako perorálny roztok. Je to číra, žltá až hnedožltá kvapalina s malým množstvom veľmi jemného sedimentu.

Dodáva sa v sklenenej fľaške s objemom 50 ml, s dvoma striekačkami na odmeranie dávky.

- Striekačka s objemom 1 ml sa používa na odmeranie dávky 1 ml alebo menšej. Každá značka na striekačke zodpovedá 0,05 ml. Tento objem obsahuje 5 mg cyklosporínu.
- Striekačka s objemom 4 ml sa používa na odmeranie dávok väčších ako 1 ml, až do 4 ml. Každá značka na striekačke zodpovedá 0,1 ml. Tento objem obsahuje 10 mg cyklosporínu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

[Má byť vyplnené národne]

{Názov a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledovnými názvami:>

{Názov členského štátu} {Názov lieku}

{Názov členského štátu} {Názov lieku}

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR} {mesiac RRRR}.

[Má byť vyplnené národne]

Písomná informácia pre používateľov

Sandimmun 50 mg/ml infúzny koncentrát

cyklosporín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Sandimmun a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť pred použitím Sandimmunu
3. Ako sa používa Sandimmun
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Sandimmun
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Sandimmun a na čo sa používa

Čo je Sandimmun

Názov vášho lieku je Sandimmun. Obsahuje liečivo cyklosporín. Koncentrát sa používa na prípravu roztoku, ktorý sa podáva vnútrožilovo (intravenóznou infúziou). Patrí do skupiny liečiv označovaných ako imunosupresíva. Tieto lieky sa používajú na potlačenie obranných reakcií organizmu.

Na čo sa Sandimmun používa a ako účinkuje

Sandimmun sa používa na oslabenie imunitného systému tela po transplantácii orgánu, vrátane transplantácie kostnej drene a kmeňových buniek. Bráni odvrhnutiu transplantovaných orgánov tým, že bráni vzniku určitých buniek, ktoré by normálne napádali transplantované tkanivo.

2. Čo potrebujete vedieť pred použitím Sandimmunu

Sandimmun vám predpíše len lekár, ktorý má skúsenosti s transplantáciami.

Dôsledne dodržiajte všetky pokyny svojho lekára. Môžu sa líšiť od všeobecných údajov uvedených v tejto písomnej informácii pre používateľov.

Nepoužívajte Sandimmun:

- ak ste alergický na cyklosporín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6; pozri aj časť „Sandimmun obsahuje ricínový olej a etanol“).
- s liekmi obsahujúcimi *Hypericum perforatum* (ľubovník bodkovaný).
- s liekmi obsahujúcimi *dabigatranetexilat* (používajú sa na zabránenie vzniku krvných zrazenín po operáciách) alebo *bosentan* a *aliskiren* (používajú sa na zníženie vysokého krvného tlaku).

Ak sa vás to týka, nepoužite Sandimmun a **povedzte o tom svojmu lekárovi**. Ak si nie ste istý/á, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom pred použitím Sandimmunu.

Upozornenia a opatrenia

Pred začiatkom liečby a počas liečby Sandimmunom okamžite povedzte svojmu lekárovi:

- ak máte akékoľvek príznaky infekcie, napr. horúčku alebo bolesť hrdla. Sandimmun potláča imunitný systém a môže tiež ovplyvniť schopnosť vášho tela bojovať proti infekcii.
- ak máte ťažkosti s pečeňou.
- ak máte ťažkosti s obličkami. Lekár vám bude robiť pravidelné krvné testy a môže podľa potreby zmeniť dávkovanie.
- ak začnete mať vysoký krvný tlak. Lekár vám bude pravidelne kontrolovať tlak krvi a podľa potreby vám môže predpísať liek na zníženie tlaku krvi.
- ak máte nízke hladiny horčička v tele. Lekár vám môže predpísať výživové doplnky s horčičkom, najmä bezprostredne po operácii, ak ste po transplantácii.
- ak máte vysoké hladiny draslíka v krvi.
- ak máte dnu.
- ak potrebujete ochranné očkovanie.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka pred liečbou Sandimmunom alebo počas nej, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Slnčné svetlo a ochrana pred slnkom

Sandimmun tlmí imunitný systém. To zvyšuje riziko vzniku rakoviny, najmä rakoviny kože a lymfatického systému. Obmedzujte vystavenie sa slnečnému svetlu a ultrafialovému žiareniu:

- Nosením vhodného ochranného odevu.
- Častým nanášaním ochranného krému s vysokým ochranným faktorom.

Poradíte sa so svojim lekárom skôr, ako začnete užívať Sandimmun:

- ak máte alebo ste mali ťažkosti súvisiace s alkoholom.
- ak máte epilepsiu.
- ak máte akékoľvek ťažkosti s pečeňou.
- ak ste tehotná.
- ak dojčíte.
- ak bol tento liek predpísaný dieťaťu.

Ak sa vás čokoľvek z uvedeného týka (alebo si nie ste istý/á), porozprávajte sa so svojim lekárom skôr, ako začnete užívať Sandimmun. Dôvodom je, že tento liek obsahuje alkohol (pozri nižšie časť „Sandimmun obsahuje ricínový olej a etanol“).

Vyšetrenia počas liečby Sandimmunom

Váš lekár bude kontrolovať:

- **hladiny cyklosporínu v krvi**, najmä ak ste po transplantácii,
- váš **krvný tlak** pred začiatkom liečby a pravidelne počas liečby,
- funkciu vašej **pečene a obličiek**,
- hladiny **lipidov (tukov) v krvi**.

Ak máte akékoľvek otázky o tom, ako Sandimmun účinkuje alebo prečo vám predpísali tento liek, obráťte sa na svojho lekára.

Deti a dospievajúci

Sú iba obmedzené skúsenosti so Sandimmunom u detí.

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a viac)

Skúsenosti s podávaním Sandimmunu starším pacientom sú obmedzené. Lekár má kontrolovať funkciu vašich obličiek.

Iné lieky a Sandimmun

Ak používate alebo ste v poslednom čase používali, resp. budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, najmä ak ste užívali alebo užívate niektorý z nasledujúcich liekov pred liečbou alebo počas liečby Sandimmunom:

- Lieky, ktoré by mohli ovplyvniť hladiny draslíka. Tieto zahŕňajú lieky obsahujúce draslík, výživové doplnky s draslíkom, lieky na odvodnenie (diuretiká) nazývané diuretiká šetriace draslík a niektoré lieky na zníženie krvného tlaku.
- Metotrexát. Používa sa na liečbu nádorov, ťažkej psoriázy a ťažkej reumatoidnej artritídy.
- Lieky, ktoré môžu zvýšiť alebo znížiť hladinu cyklosporínu (liečivo v Sandimmun) v krvi. Lekár vám môže skontrolovať hladinu cyklosporínu v krvi pri začatí alebo ukončení liečby inými liekmi.
 - K liekom, ktoré môžu zvýšiť hladinu cyklosporínu v krvi, patria: antibiotiká (napr. erytromycín alebo azitromycín), lieky na liečbu hubových infekcií (vorikonazol, itrakonazol), lieky na liečbu chorôb srdca alebo vysokého krvného tlaku (diltiazem, nikardipín, verapamil, amiodarón), metoklopramid (proti nevoľnosti), perorálna antikoncepcia, danazol (na liečbu menštruačných porúch), lieky na liečbu dny (alopurinol), kyselina cholová a jej deriváty (na liečbu žlčových kameňov), inhibítory proteázy používané pri liečbe HIV, imatinib (na liečbu leukémie alebo nádorov), kolchicín, telaprevir (používa sa na liečbu hepatitídy typu C).
 - K liekom, ktoré môžu znížiť hladinu cyklosporínu v krvi, patria: barbituráty (používajú sa na liečbu nespavosti), niektoré antiepileptiká (napr. karbamazepín alebo fenytoín), oktreotid (používa sa na liečbu akromegálie alebo neuroendokrinných nádorov v čreve), antibakteriálne lieky používané na liečbu tuberkulózy, orlistat (používa sa na podporu zníženia hmotnosti), lieky rastlinného pôvodu obsahujúce ľubovník bodkovaný, tiklopidín (používa sa po cievnej mozgovej príhode), niektoré lieky, ktoré znižujú tlak krvi (bosentan) a terbinafín (liek na liečbu hubových infekcií, ktorý sa používa pri infekcii prstov na nohách a nechtov).
- Lieky, ktoré môžu ovplyvniť obličky. Patria k nim: antibakteriálne lieky (gentamycín, tobramycín, ciprofloxacín), lieky na liečbu hubových infekcií, ktoré obsahujú amfotericín B, lieky používané pri infekciách močových ciest, ktoré obsahujú trimetoprim, lieky na liečbu rakoviny, ktoré obsahujú melfalan, lieky používané na zníženie množstva kyseliny v žalúdku (inhibítory vylučovania kyseliny typu antagonistov receptora H₂), takrolimus, lieky proti bolesti (nesteroidné protizápalové lieky, napr. diklofenak), lieky s kyselinou fibrovou (používajú sa na zníženie množstva tuku v krvi).
- Nifedipín. Používa sa na liečbu vysokého krvného tlaku a bolesti srdca. Pri užívaní nifedipínu počas liečby cyklosporínom vám môžu opuchnúť d'asná a prekryť zuby.
- Digoxín (používa sa na liečbu ťažkostí so srdcom), lieky znižujúce hladinu cholesterolu (inhibítory HMG-CoA-reduktázy, nazývané aj statíny), prednizolón, etopozid (používa sa na liečbu rakoviny), repaglinid (liek na liečbu cukrovky), imunosupresíva (everolimus, sirolimus), ambrisentan a špecifické lieky na liečbu rakoviny nazývané antracyklíny (napr. doxorubicín).

Ak sa vás čokoľvek z uvedeného týka (alebo si nie ste istý/á), porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom pred použitím Sandimmunu.

Sandimmun a jedlo a nápoje

Neužívajte Sandimmun s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou. Môžu ovplyvniť účinok Sandimmunu.

Tehotenstvo a dojčenie

Poradte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako užijete tento liek. Lekár sa s vami porozpráva o možných rizikách užívania Sandimmunu počas tehotenstva.

- **Povedzte svojmu lekárovi, ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť.** Skúsenosti s podávaním Sandimmunu počas tehotenstva sú obmedzené. Sandimmun sa v zásade nemá užívať počas tehotenstva. Ak je potrebné, aby ste užívali tento liek, váš lekár sa s vami porozpráva o prínose a možných rizikách liečby počas tehotenstva.
- **Povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte.** Dojčenie sa neodporúča počas liečby Sandimmunom. Liečivo cyklosporín prestupuje do materského mlieka. Môže to mať účinok na vaše dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Sandimmun obsahuje alkohol. Môže to ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje.

Sandimmun obsahuje ricínový olej a etanol

Infúzny koncentrát Sandimmun obsahuje ricínový olej, ktorý môže vyvolať závažné alergické reakcie.

Infúzny koncentrát Sandimmun obsahuje približne 34,4 % obj. etanolu (alkoholu). Dávka 100 mg Sandimmunu obsahuje 556 mg etanolu, čo zodpovedá takmer 15 ml piva alebo 5 ml vína.

Alkohol môže škodiť, ak máte problémy s alkoholom (alkoholizmus), epilepsiu, poranenie mozgu, ťažkosti s pečeňou, alebo ak ste tehotná alebo dojčíte. Môže byť škodlivý, aj ak sa liek podáva deťom.

3. Ako sa používa Sandimmun

Dôsledne dodržujte všetky pokyny, ktoré vám dal lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

Koľko Sandimmunu dostanete

Váš lekár pre vás určí správnu dávku Sandimmunu. Bude závisieť od vašej telesnej hmotnosti a od dôvodu, pre ktorý liek dostávate.

- Celková denná dávka je obvyčajne medzi 3 mg a 5 mg na kilogram telesnej hmotnosti. Je rozdelená na dve dávky.
- Vyššie dávky sa obvykle používajú pred a bezprostredne po transplantácii. Nižšie dávky sa používajú, keď sa transplantovaný orgán alebo kostná dreň stabilizuje.
- Váš lekár dávkovanie upraví tak, aby bolo pre vás čo najlepšie. Môžu na to byť potrebné krvné testy.

Ako budete dostávať Sandimmun

Tento liek bude pred použitím zriedený roztokom chloridu sodného alebo 5% roztokom glukózy a podá sa vám pomalou infúziou.

Ako dlho budete dostávať Sandimmun

Vaša liečba sa čo najskôr zmení na cyklosporín vo forme kapsúl alebo perorálneho roztoku (obe formy sa užívajú ústami).

Ak ste dostali viac Sandimmunu, ako ste mali

Príliš veľa lieku môže mať vplyv na vaše obličky. Pravidelne vám budú vyšetrovať krv a budete navštevovať nemocnicu. Budete tak mať možnosť porozprávať sa s lekárom o vašej liečbe a o akýchkoľvek problémoch, ktoré možno máte.

Ak si myslíte, že ste dostali príliš veľa Sandimmunu, povedzte to ihneď svojmu lekárovi.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak si všimnete ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov:

- Tak ako iné lieky, ktoré pôsobia na imunitný systém, cyklosporín môže ovplyvniť schopnosť vášho tela bojovať proti infekciám a môže spôsobiť vznik nádorov alebo iných druhov rakoviny, najmä kože. Príznakom infekcie môže byť horúčka alebo bolesť hrdla.
- Zmeny videnia, strata koordinácie, nemotornosť, strata pamäti, ťažkosti pri hovorení alebo porozumení tomu, čo hovoria iní, a svalová slabosť. Môžu to byť príznaky infekcie mozgu, ktorá sa nazýva progresívna multifokálna leukoencefalopatia.
- Poruchy mozgu s príznakmi ako záchvaty kŕčov, zmätenosť, pocit dezorientovanosti, znížená schopnosť reagovať, zmeny osobnosti, rozrušenosť, nespavosť, zmeny videnia, slepota, bezvedomie, ochrnutie časti tela alebo celého tela, stuhnutosť šije, strata koordinácie s neobvyklým rečovým prejavom a pohybmi očí alebo bez nich.
- Opuch v zadnej časti oka. Môže byť spojený s neostrým videním. Váš zrak môže tiež ovplyvniť zvýšený tlak v hlave (benígna intrakraniálna hypertenzia).
- Ťažkosti s pečeňou a jej poškodenie so zožltnutím kože a očí alebo bez neho, nevoľnosť, strata chuti do jedenia a tmavý moč.
- Ťažkosti s obličkami, ktoré môžu významne znížiť množstvo vytvoreného moču.
- Nízky počet červených krviniek alebo krvných doštičiek. Príznaky zahŕňajú bledú kožu, pocit únavy, dýchavičnosť, tmavý moč (príznak rozpadu červených krviniek), tvorbu podliatin alebo krvácanie bez zjavnej príčiny, pocit zmätenosti, pocit dezorientovanosti, zníženú pozornosť a ťažkosti s obličkami.

Ďalšie vedľajšie účinky:

Veľmi časté vedľajšie účinky: *Tieto vedľajšie účinky môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí.*

- Ťažkosti s obličkami.
- Vysoký tlak krvi.
- Bolesť hlavy.
- Nekontrolovateľné chvenie tela.
- Nadmerný rast ochlpenia na tele a tvári.
- Vysoké hladiny tukov (lipidov) v krvi.

Ak je ktorýkoľvek z týchto účinkov závažný, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Časté vedľajšie účinky: *Tieto vedľajšie účinky môžu postihnúť 1 až 10 zo 100 ľudí.*

- Kŕče (záchvaty kŕčov).
- Ťažkosti s pečeňou.
- Vysoká hladina cukru v krvi.
- Únava.
- Strata chuti do jedenia.
- Nevoľnosť (nutkanie na vracanie), vracanie, bolesť brucha, zápcha, hnačka.
- Nadmerný rast vlasov.
- Akné, návaly horúčavy.
- Horúčka.
- Nízky počet bielych krviniek.
- Strata citlivosti alebo mravčenie.
- Bolesť svalov, svalové kŕče.
- Vred žalúdka.
- Prerastanie a prekryvanie zubov d'asami.
- Vysoká hladina kyseliny močovej alebo draslíka v krvi, nízka hladina horčíka v krvi.

Ak je ktorýkoľvek z týchto účinkov závažný, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Menej časté vedľajšie účinky: *Tieto vedľajšie účinky môžu postihnúť 1 až 10 z 1 000 ľudí.*

- Príznaky mozgových porúch vrátane náhlych záchvatov, duševná zmätenosť, nespavosť, dezorientovanosť, poruchy videnia, bezvedomie, pocit slabosti v končatinách, poruchy pohybov.
- Vyrážky.
- Celkový opuch.
- Zvýšenie telesnej hmotnosti.
- Nízky počet červených krviniek, nízky počet krvných doštičiek v krvi, čo môže zvýšiť riziko krvácania.

Ak je ktorýkoľvek z týchto účinkov závažný, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Zriedkavé vedľajšie účinky: *Tieto vedľajšie účinky môžu postihnúť 1 až 10 z 10 000 ľudí.*

- Nervové poruchy so stratou citlivosti alebo mravčením v prstoch rúk a nôh.
- Zápal podžalúdkovej žľazy (pankreasu) so silnou bolesťou v hornej časti brucha.
- Svalová slabosť, strata svalovej sily, bolesť svalov v nohách alebo rukách alebo kdekoľvek v tele.
- Rozpad červených krviniek, vrátane problémov s obličkami a s príznakmi ako je opuch tváre, brucha, rúk a/nôh, znížené močenie, ťažkosti s dýchaním, bolesť na hrudi, kŕče, bezvedomie.
- Zmeny menštruačného cyklu, zväčšenie prsníkov u mužov.

Ak je ktorýkoľvek z týchto účinkov závažný, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky: *Tieto vedľajšie účinky môžu postihnúť 1 až 10 zo 100 000 ľudí*

- Opuch v zadnej časti oka, čo môže byť spojené so zvýšeným tlakom v hlave a poruchami zraku.

Ak je tento účinok závažný, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Iné vedľajšie účinky s neznámou častotou: Častot sa nedá odhadnúť z dostupných údajov.

- Závažné ťažkosti s pečňou spojené so zožltnutím očí alebo kože alebo bez neho, nevoľnosť (nutkanie na vracanie), strata chuti do jedenia, tmavo sfarbený moč, opuch tváre, nôh, rúk a/alebo celého tela.
- Krvácanie do kože alebo fialové škvrny na koži, náhle krvácanie bez zjavnej príčiny.
- Migréna alebo silná bolesť hlavy, často sprevádzaná nevoľnosťou a vracaním a citlivosťou na svetlo.

Ak je ktorýkoľvek z týchto účinkov závažný, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek možných vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

U detí a dospievajúcich sa v porovnaní s dospelými neočakávajú žiadne ďalšie vedľajšie účinky.

5. Ako uchovávať Sandimmun

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Sandimmun obsahuje

- Liečivo je cyklosporín. Jeden ml infúzneho koncentrátu obsahuje 50 mg cyklosporínu.

- Ďalšie zložky sú bezvodý etanol, glyceromakrogolricínoleát/polyetoxylovaný ricínový olej

Ako Sandimmun vyzerá a obsah balenia

Infúzny koncentrát Sandimmun sa dodáva v ampulkách, ktoré obsahujú 1 ml alebo 5 ml koncentrátu. Koncentrát je číra hnedá/žltá olejovitá tekutina. Používa sa na prípravu roztoku, ktorý vám podá lekár alebo zdravotná sestra pomalou vnútrožilovou infúziou.

Nemusia byť dostupné všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

[Má byť vyplnené národne]

{Názov a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledovnými názvami:>

{Názov členského štátu} {Názov lieku}

{Názov členského štátu} {Názov lieku}

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR} {mesiac RRRR}.

[Má byť vyplnené národne]