

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sandimmun, 50 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji ma stężenie 50 mg/ml.

Każda ampułka o pojemności 1 ml zawiera 50 mg cyklosporyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

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

Makrogololiglicerolu rycynooleinian/ Polioksyetylowany olej rycynowy 35: 650 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Klarowny, brązowożółty oleisty koncentrat.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przeszczepianie

Przeszczepianie narządów mięszowych

Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po przeszczepieniu narządów mięszowych.

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

Przeszczepianie szpiku

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Podane zakresy dawek do stosowania mają służyć wyłącznie jako wskazówki.

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

Przeszczepianie

Przeszczepianie narządów miąższowych

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

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

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

Przeszczepianie szpiku

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

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

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

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

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

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Wszystkie wskazania

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

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

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

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

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

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

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

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

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

Środki ostrożności przed przygotowaniem lub podaniem produktu leczniczego

Instrukcja rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadzór medyczny

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

Polioksyetylowany olej rycynowy i reakcje rzekomoanafilaktyczne

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

Chłoniaki i inne nowotwory złośliwe

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

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

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

Zakażenia

Tak jak inne leki immunosupresyjne, cyklosporyna zwiększa ryzyko rozwoju różnych zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, pasożytniczych i wirusowych. Często są one wywoływane przez drobnoustroje oportunistyczne. U pacjentów przyjmujących cyklosporynę obserwowano uaktywnione zakażenia utajonymi wirusami polio, które mogą prowadzić do związanej z nimi nefropatii (PVAN,

ang. *polyomavirus-associated nephropathy*), szczególnie nefropatii związanej z zakażeniem wirusem BK (BKVN, ang. *BK virus nephropathy*), czy związanej z zakażeniem wirusem JC postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, ang. *progressive mulitpcal leukoencephalopathy*). Zdarzenia te są często związane z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i powinny być uwzględniane w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi z pogarszającą się czynnością nerek czy objawami neurologicznymi. Takie zakażenia mogą być ciężkie i (lub) prowadzić do zgonu pacjenta. Należy zastosować skuteczne metody zapobiegawcze i lecznicze, szczególnie u pacjentów, u których stosuje się długotrwałe wielolekową immunosupresję.

Toksyczne działanie na nerki

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

Toksyczne działanie na wątrobę

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

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

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

Monitorowanie stężenia cyklosporyny (patrz punkt 4.2)

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

Nadciśnienie tętnicze

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

Zwiększenie stężenia lipidów we krwi

Przed leczeniem oraz po zakończeniu pierwszego miesiąca leczenia wskazane jest oznaczenie stężenia lipidów, ponieważ donoszono, że Sandimmun może w rzadkich przypadkach powodować przemijające, nieznaczne zwiększenie ich stężenia we krwi. W razie stwierdzenia zwiększenia stężenia

lipidów należy rozważyć ograniczenie spożycia tłuszczów i jeżeli to wskazane, zmniejszenie dawki cyklosporyny.

Hiperkaliemia

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

Hipomagnezemia

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

Duże stężenie kwasu moczowego we krwi

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

Żywe szczepionki atenuowane

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

Interakcje

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

Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia nefrotoksyczności podczas rozpoczynania leczenia cyklosporyną razem z substancjami czynnymi zwiększającymi stężenie cyklosporyny lub z substancjami wykazującymi synergiczne działanie nefrotoksyczne (patrz punkt 4.5). Należy ściśle kontrolować stan kliniczny pacjenta. Konieczne może być kontrolowanie stężenia cyklosporyny we krwi i modyfikacja dawki cyklosporyny.

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

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

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

Stosowanie u dzieci i młodzieży we wskazaniach pozatransplantacyjnych

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

Szczególne substancje pomocnicze: polioksyetylenowany olej rycynowy 35

Produkt leczniczy Sandimmun zawiera polioksyetylenowany olej rycynowy 35, który może powodować ciężkie reakcje alergiczne.

Szczególne substancje pomocnicze: etanol

Produkt leczniczy Sandimmun zawiera 278 mg alkoholu (etanolu) w każdym mililitrze, co jest równoważne z 34,4% obj. etanolu. Dawka 100 mg produktu leczniczego Sandimmun zawiera 556 mg etanolu, co odpowiada prawie 14 ml piwa lub 6 ml wina.

Mała ilość alkoholu w tym leku nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z lekami

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

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

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

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

Leki, które powodują zmniejszenie stężenia cyklosporyny

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

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

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

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

Leki, które powodują zwiększenie stężenia cyklosporyny

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

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

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

Przeciwwgrzybicze leki azolowe: ketokonazol, flukonazol, itraconazol i worykonazol mogą ponad dwukrotnie zwiększać AUC cyklosporyny.

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

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

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

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

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

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

Kannabidiol (inhibitor P-gp). Występowały przypadki zwiększonego stężenia we krwi innego inhibitora kalcyneuryny podczas jednoczesnego stosowania z kannabidiolem. Interakcja ta może wystąpić ze względu na zahamowanie usuwania P-gp z przewodu pokarmowego, co prowadzi do zwiększenia biodostępności inhibitora kalcyneuryny. Należy zatem zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania cyklosporyny i kannabidiolu, ściśle obserwując pacjenta pod względem działań niepożądanych. U biorców przeszczepu należy kontrolować minimalne stężenia cyklosporyny we krwi pełnej i w razie konieczności zmodyfikować dawkę cyklosporyny. U pacjentów bez przeszczepu należy rozważyć kontrolowanie stężenia cyklosporyny we krwi, a w razie konieczności — zmodyfikowanie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Interakcje z żywnością

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

Skojarzenia ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nefrotoksyczności

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

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

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

Wpływ terapii lekami przeciwwirusowymi DAA (ang. *Direct Acting Antivirals*)

Na farmakokinetykę cyklosporyny mogą wpływać zmiany czynności wątroby podczas leczenia DAA, związane z usuwaniem wirusa HCV. Konieczne jest ściśle monitorowanie i potencjalne dostosowanie dawki cyklosporyny, aby zapewnić ciągłą skuteczność.

Wpływ cyklosporyny na inne leki

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

Poniżej wymieniono część przykładów:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Interakcje powodujące zmniejszenie stężenia innych leków

Jednoczesne podawanie cyklosporyny i mykofenolanu sodu lub mykofenolanu mofetylu pacjentom leczonym ze wskazań transplantacyjnych może zmniejszać średnią ekspozycję na kwas mykofenolowy o 20-50% w porównaniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Należy uwzględnić tę informację zwłaszcza w przypadku przerwania lub zakończenia leczenia cyklosporyną.

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki cyklosporyny (200 mg lub 600 mg) z pojedynczą dawką eltrombopagu (50 mg) zmniejszało AUC_{inf} eltrombopagu w osoczu o 18% do 24%, a C_{max} eltrombopagu w osoczu o 25% do 39%. W trakcie leczenia dopuszcza się dostosowanie dawki eltrombopagu w oparciu o liczbę płytek krwi pacjenta. Liczbę płytek krwi należy kontrolować przynajmniej raz w tygodniu przez 2 do 3 tygodni, gdy eltrombopag jest podawany jednocześnie z cyklosporyną. Może zająć potrzeba zwiększenia dawki eltrombopagu na podstawie tych wartości płytek krwi.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich lub dobrze kontrolowanych badań klinicznych z udziałem kobiet w ciąży stosujących cyklosporynę. Istnieje umiarkowana ilość danych dotyczących stosowania cyklosporyny u pacjentek w ciąży w okresie po wprowadzeniu cyklosporyny do obrotu, obejmujących rejestry transplantacji i opublikowane piśmiennictwo, przy czym większość przypadków dotyczy biorców przeszczepów. U kobiet w ciąży po przeszczepieniu narządów, otrzymujących leczenie immunosupresyjne, w tym cyklosporynę lub inne leki w połączeniu z cyklosporyną istnieje ryzyko przedwczesnego porodu (< 37 tygodni).

Badania nad rozwojem zarodka i płodu prowadzone na szczurach i królikach, którym podawano cyklosporynę wykazały toksyczny wpływ na zarodek i płód po zastosowaniu dawek z poziomu poniżej maksymalnej dawki zalecanej u ludzi (MRHD, ang. *maximum recommended human dose*) obliczanej w oparciu o powierzchnię ciała (BSA, ang. *body surface area*) (patrz punkt 5.3).

Produktu leczniczego Sandimmun nie należy stosować w ciąży, chyba że możliwe korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu. U kobiet w ciąży należy również wziąć pod uwagę zawartość etanolu w produkcie leczniczym Sandimmun (patrz punkt 4.4).

Opublikowane dane pochodzące z krajowego rejestru ciąż u pacjentek po transplantacji (NTPR, ang. *National Transplantation Pregnancy Registry*) opisują wyniki ciąż u kobiet leczonych cyklosporyną i będących biorcami nerki (482), wątroby (97) i serca (43). Dane wskazują na pomyślne zakończenie ciąży z odsetkiem żywych urodzeń wynoszącym 76%, 76,9% i 64% odpowiednio u pacjentek, którym przeszczepiono nerkę, wątrobę i serce. Poród przedwczesny (< 37 tygodni) zgłoszono odpowiednio u 52%, 35% i 35% pacjentek będących biorcami przeszczepu nerki, wątroby i serca.

Zgłoszono, że odsetek poronień i poważnych wad wrodzonych był porównywalny z analogicznymi odsetkami obserwowanymi w populacji ogólnej. Nie można wykluczyć bezpośredniego wpływu cyklosporyny na nadciśnienie u matki, stan przedrzucawkowy, zakażenia lub cukrzycę biorąc pod uwagę ograniczenia właściwe dla rejestrów i zgłoszeń dotyczących bezpieczeństwa w okresie po wprowadzeniu cyklosporyny do obrotu.

Dostępna jest ograniczona liczba obserwacji dotyczących dzieci narażonych na działanie cyklosporyny *in utero*, przy czym obserwacje te obejmują czas do osiągnięcia wieku około 7 lat. Czynność nerek i ciśnienie krwi u tych dzieci były prawidłowe.

Karmienie piersią

Cyklosporyna przenika do mleka ludzkiego. Matki otrzymujące leczenie produktem leczniczym Sandimmun nie powinny karmić piersią, z uwagi na ryzyko poważnych działań niepożądanych produktu leczniczego Sandimmun u noworodków/niemowląt karmionych piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie leku biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla noworodka/niemowlęcia i korzyści z leczenia dla matki.

Na podstawie ograniczonych danych stwierdzono, że stosunek stężenia cyklosporyny w mleku do jej stężenia we krwi matki mieścił się w zakresie od 0,17 do 1,4. Biorąc pod uwagę spożycie mleka przez niemowlę, największa szacunkowa dawka cyklosporyny spożyta przez niemowlę karmione wyłącznie piersią wynosiła około 2% dawki podanej matce dostosowanej do masy ciała.

U kobiet karmiących piersią należy również wziąć pod uwagę zawartość etanolu w produkcie leczniczym Sandimmun (patrz punkt 4.4).

Płodność

Dane dotyczące wpływu produktu leczniczego Sandimmun na płodność ludzi są ograniczone (patrz punkt 5.3). Nie obserwowano niepożądanego wpływu na płodność u samców i samic szczura, którym podano dawki do 5 mg/kg mc. na dobę (wartość mniejsza niż MRHD w oparciu o BSA) (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Sandimmun może powodować zaburzenia neurologiczne i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). Produkt leczniczy Sandimmun może mieć umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy zachować ostrożność prowadząc pojazd silnikowy lub obsługując maszyny.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Sandimmun na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

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

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

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych z badań klinicznych

Działania niepożądane z badań klinicznych (Tabela 2) zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane leku zostały wymienione według częstości ich występowania, poczynając od najczęstszych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane leku zostały wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, poszczególne grupy o określonej częstości każdego działania niepożądanego leku ustalono na podstawie następującej konwencji (CIOMS III): bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Działania niepożądane leku występujące w badaniach klinicznych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

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

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

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

Zaburzenia układu nerwowego

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

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze
Często	Uderzenia krwi do głowy

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często	Mialgia, kurcze mięśni
Rzadko	Oslabienie mięśni, miopatia
Częstość nieznana*	Ból kończyn dolnych

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

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

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

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

Inne działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

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

Ostre i przewlekłe działanie toksyczne na nerki

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

Ból kończyn dolnych

Donoszono o pojedynczych przypadkach bólu kończyn dolnych związanych ze stosowaniem cyklosporyny. Ból kończyn dolnych odnotowano również jako objaw zespołu bólowego wywołanego przez inhibitor kalcyneuryny (CIPS, ang. *Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome*).

Dzieci i młodzież

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania: Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Objawy

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

Leczenie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

Istnieją bardzo duże różnice w zgłaszanych danych dotyczących końcowego okresu półtrwania cyklosporyny, w zależności od zastosowanej metody i docelowej populacji. Końcowy okres

półtrwania wahał się od 6,3 godzin u zdrowych ochotników do 20,4 godzin u pacjentów z ciężką chorobą wątroby. Lek jest wydalany głównie z żółcią, zaledwie 6% dawki doustnej jest wydalane z moczem, a mniej niż 1% jest wydalane w postaci niezmienionej (patrz punkty 4.2 i 4.4). Okres połowicznej eliminacji u pacjentów po przeszczepieniu nerki wynosił około 11 godzin, mieszcząc się w zakresie od 4 do 25 godzin.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Cyklosporyna nie wykazywała działania teratogennego u szczurów i królików po doustnym podaniu (w dawkach do 300 mg/kg mc.na dobę). Cyklosporyna miała działanie toksyczne na zarodek i płód, na co wskazywała zmniejszona masa ciała płodów wraz z opóźnionym rozwojem kośćca. Wartości największej dawki, po której nie obserwowano objawów toksyczności (NOEL, ang. *no observed effect level*) wynoszą mniej niż maksymalna dawka zalecana u ludzi (MRHD) obliczana na podstawie powierzchni ciała (BSA). U płodów ciężarnych samic szczura, którym dożylnie podano cyklosporynę w dawce 6 i 12 mg/kg mc. na dobę (poniżej wartości MRHD obliczanej w oparciu o BSA) obserwowano zwiększoną częstość występowania ubytku przegrody międzykomorowej.

W dwóch opublikowanych badaniach naukowych, króliki narażone na działanie cyklosporyny *in utero* (10 mg/kg mc. na dobę podskórnie) wykazywały zmniejszoną liczbę nefronów, hipertrofię nerek, układowe nadciśnienie i postępującą niewydolność nerek do wieku 35 tygodni. Wyników tych nie uzyskano u innych gatunków, a ich znaczenie dla ludzi nie jest znane.

W badaniu nad rozwojem około- i pourodzeniowym szczurów, cyklosporyna zwiększała przed- i poimplantacyjną śmiertelność potomstwa oraz zmniejszała przyrost masy ciała u żywo urodzonych młodych po podaniu największej dawki wynoszącej 45 mg/kg mc. na dobę. Wartość NOEL wynosi mniej niż MRHD w oparciu o BSA.

W badaniu płodności przeprowadzonym na szczurach nie obserwowano niepożądanego wpływu na płodność i reprodukcję po podaniu dawek do 15 mg/kg mc. na dobę (poniżej wartości MRHD obliczanej w oparciu o BSA) u samców i samic szczura.

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

Badania działania rakotwórczego wykonano na samcach i samicach szczurów i myszy.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etanol bezwodny

Makrogloglicerolu rycynooleinian/polioksyetylowany olej rycynowy 35

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Sandimmun koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji zawiera makrogloglicerolu rycynooleinian/polioksyetylowany olej rycynowy 35, który może powodować wytrącanie się ftalanu z polichlorku winylu. Do infuzji należy używać pojemników szklanych, jeśli są one dostępne. Plastikowych butelek należy używać tylko, jeśli spełniają one wymagania dla „Sterylnych pojemników plastikowych do przechowywania krwi ludzkiej i składników krwi” lub „Pustych, sterylnych opakowań z plastykowanego polichlorku winylu do przechowywania krwi ludzkiej i składników krwi” według aktualnej Farmakopei Europejskiej. Opakowania i ich zatyczki nie powinny zawierać oleju silikonowego i substancji tłuszczowych.

6.3 Okres ważności

4 lata

Zużyć natychmiast po pierwszym otwarciu ampułki.

Zużyć natychmiast po rozcieńczeniu lub przechowywać w lodówce (2°C – 8°C) do 24 godzin, chyba że rozcieńczenie zostało przeprowadzone w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania. Warunki przechowywania po rozcieńczeniu i pierwszym otwarciu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 ml ampłka z bezbarwnego szkła (typu I).

Opakowanie kliniczne zawiera 10 ampulek po 1 ml.

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

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Poland Sp. z o.o.
ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1198

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 lutego 1987

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 czerwca 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05/2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej {Polska, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych}