

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 50 mg cyklosporyny (*Ciclosporinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przeszczepianie narządów mięszzowych

Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po alogenicznej transplantacji nerek, wątroby, serca, serca i płuc, płuc lub trzustki.

Leczenie odrzucania przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne.

Przeszczepianie szpiku

Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po transplantacji szpiku.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Uwagi i zalecenia ogólne

Ponieważ istnieje ryzyko wystąpienia anafilaksji (patrz punkt 4.4) stosowanie tego produktu jest wskazane u pacjentów po przeszczepieniu narządu, którzy nie są w stanie przyjmować produktu w postaci doustnej (np. krótko po operacji) lub u których wchłanianie postaci doustnych produktu może być osłabione w czasie epizodów zaburzeń żołądkowo-jelitowych. W takich przypadkach jest zalecana jak najszybsza zamiana produktu na podawany doustnie. Produkt leczniczy Sandimmun, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, wskazany jest również w początkowym leczeniu pacjentów po transplantacji szpiku kostnego.

Z powodu znacznej zmienności między- i wewnątrzosobniczej we wchłanianiu i wydalaniu oraz możliwych interakcji farmakokinetycznych (patrz punkt 4.5), dawki powinny być dobierane indywidualnie, zgodnie z kliniczną odpowiedzią i tolerancją.

U pacjentów po przeszczepie jest wymagana kontrola stężenia cyklosporyny w surowicy krwi w celu uniknięcia działań niepożądanych z powodu dużych stężeń oraz zapobieżenia odrzucaniu przeszczepionego narządu z powodu małych stężeń. Do monitorowania stężenia cyklosporyny we krwi najlepiej stosować

techniki radioimmunologiczne z użyciem jednego z dostępnych swoistych przeciwciał monoklonalnych (określających stężenie leku w postaci niezmienionej), chociaż można stosować także metodę HPLC. Jeżeli do pomiarów używa się osocza lub surowicy, to należy postępować według standardowych procedur (czas i temperatura). Należy pamiętać, że stężenie cyklosporyny jest tylko jednym z wielu czynników wpływających na stan kliniczny pacjenta. Dlatego wyniki powinny służyć tylko jako wskazówka do ustalania dawkowania z uwzględnieniem innych parametrów klinicznych i laboratoryjnych.

Przeszczepianie narządów miękkich

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

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

Jeśli podawany jest produkt Sandimmun koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, zalecana dawka produktu wynosi około 1/3 odpowiedniej dawki doustnej. Następnie zaleca się doustne leczenie podtrzymujące produktem leczniczym Sandimmun Neoral.

Przeszczepianie szpiku

Pierwszą dawkę należy podać w dniu poprzedzającym transplantację. W większości przypadków zaleca się infuzję dożylną, a zalecana dawka wynosi 3 do 5 mg/kg mc. na dobę. Tę dawkę leku podaje się w infuzjach dożylnych w czasie do dwóch tygodni po transplantacji. Następnie zaleca się doustne leczenie podtrzymujące produktem leczniczym Sandimmun Neoral w dawce około 12,5 mg/kg mc. na dobę, podawanej w dwóch dawkach podzielonych. Leczenie podtrzymujące należy kontynuować przez co najmniej 3 miesiące (najlepiej przez 6 miesięcy). Następnie należy stopniowo zmniejszać dawkę aż do odstawienia leku w rok po transplantacji. Jeżeli produkt leczniczy Sandimmun Neoral jest podawany od początku leczenia, to zaleca się dawkę od 12,5 do 15 mg/kg mc. na dobę, podawaną w dwóch dawkach podzielonych, zaczynając od dnia poprzedzającego transplantację.

Większe dawki produktu leczniczego Sandimmun Neoral lub dożylne podanie leku może być kontynuowane w przypadku zaburzeń żołądka i jelit, które mogą zmniejszyć wchłanianie leku po podaniu doustnym.

U niektórych pacjentów, po przerwaniu podawania cyklosporyny może wystąpić choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD). Zwykle ustępuje ona po ponownym podaniu cyklosporyny. W leczeniu łagodnej, przewlekłej GVHD należy stosować małe dawki produktu leczniczego Sandimmun Neoral.

Stosowanie u dzieci

U dzieci można stosować takie same dawki i schemat dawkowania produktu leczniczego Sandimmun jak u pacjentów dorosłych, jednakże w kilku badaniach dzieci wymagały zastosowania większych dawek na kg masy ciała niż dorośli i dawki te były tolerowane.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Sandimmun u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone, jednakże nie zgłaszano żadnych szczególnych problemów, gdy stosowano produkt w zalecanych dawkach.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów przyjmujących cyklosporynę, 17,5% stanowili pacjenci w wieku co najmniej 65 lat. U tych pacjentów obserwowano

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.

W badaniach klinicznych z produktem leczniczym Sandimmun Neoral podawanym pacjentom po przeszczepieniu oraz chorym z łuszczycą udział pacjentów w wieku co najmniej 65 lat był zbyt mały, by stwierdzić czy ich odpowiedź na leczenie różni się od odpowiedzi pacjentów młodszych. W innych opisywanych doświadczeniach klinicznych nie stwierdzono różnic pomiędzy pacjentami młodszymi a chorymi w podeszłym wieku. Należy zawsze zachować ostrożność dobierając dawkę leku dla osób starszych, zazwyczaj zaczynając od dawek z dolnego zakresu terapeutycznego, ze względu na częstsze występowanie zaburzeń czynności wątroby, nerek i serca, a także chorób współistniejących i konieczności przyjmowania innych leków.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na cyklosporynę lub którykolwiek składnik produktu np. polioksyetylowany olej rycynowy (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Sandimmun, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, może być przepisywany tylko przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu immunosupresyjnym, którzy mogą zapewnić właściwą obserwację podczas leczenia, włącznie z regularnym pełnym badaniem lekarskim, pomiarem ciśnienia tętniczego krwi i kontrolą 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.

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 (łącznie z cyklosporyną). Mogą one prowadzić do rozwoju chorób limfoproliferacyjnych i nowotworów tkanek miękkich. W niektórych przypadkach zakończyły się one śmiercią.

Ze względu na potencjalne 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).

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 poliomawirusami, które mogą prowadzić do związanej z nimi neuropatii (PVAN), szczególnie neuropatii wywołanej przez BK wirusa (BKVN), czy uaktywnione zakażenia JC wirusem związane z postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML). Zdarzenia te były często związane z dużą całkowitą siłą immunosupresyjną i powinny być rozważone dla pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi z różnymi rozpoznaniem, 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. Dotyczy to szczególnie pacjentów, u których stosuje się długotrwale wielolekową immunosupresję.

Częstym i potencjalnie ciężkim powikłaniem w pierwszych kilku tygodniach leczenia produktem leczniczym Sandimmun może być zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy. Wymienione

zmiany czynnościowe są zależne od dawki i przemijające. Ustępują 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. Produkt leczniczy Sandimmun może także powodować zależne od dawki i przemijające zwiększanie stężenia bilirubiny w surowicy, a niekiedy też enzymów wątrobowych. Należy dokładnie monitorować parametry określające czynność nerek i wątroby. Nieprawidłowe ich wartości mogą wymagać zmniejszenia dawki.

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

W czasie leczenia produktem leczniczym Sandimmun bardzo ważne ze względów bezpieczeństwa są rutynowe kontrole stężenia cyklosporyny we krwi (Patrz Uwagi i zalecenia ogólne w punkcie 4.2).

W czasie leczenia produktem leczniczym Sandimmun należy regularnie kontrolować ciśnienie tętnicze krwi. W przypadku rozwoju nadciśnienia tętniczego należy zastosować odpowiednie leczenie obniżające ciśnienie. Zaleca się stosowanie leku obniżającego ciśnienie tętnicze krwi, który nie wykazuje interakcji farmakokinetycznych z cyklosporyną, np. izradypina czy nifedypina.

Przed leczeniem oraz po zakończeniu pierwszego miesiąca leczenia wskazane jest oznaczenie stężenia lipidów ponieważ donoszono, że cyklosporyna 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.

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, lekami z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, lekami z grupy antagonistów angiotensyny II) i lekami zawierającymi potas oraz u pacjentów stosujących dietę o dużej zawartości potasu (patrz punkt 4.5). W takich przypadkach zaleca się badanie stężenia potasu w osoczu.

Cyklosporyna zwiększa klirens magnezu. Może to prowadzić do hipomagnezмии, szczególnie w okresie okołotransplantacyjnym. Dlatego w tym okresie zaleca się badanie stężenia magnezu w surowicy, szczególnie w przypadku wystąpienia objawów neurologicznych. Jeśli będzie to konieczne należy podać magnez.

Ostrożnie należy leczyć pacjentów z dużym stężeniem kwasu moczowego we krwi.

Podczas leczenia cyklosporyną skuteczność szczepień może być zmniejszona; nie należy podawać pacjentom żywych szczepionek atenuowanych.

Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu lerkanidypiny i cyklosporyny (patrz punkt 4.5).

Sandimmun, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji dożylniej, zawiera *polioksyetylowany olej rycynowy* (patrz punkt 6.1), który może wywoływać reakcje anafilaktyczne po podaniu dożylnym. Mogą do nich należeć: zaczerwienienie twarzy i górnej części klatki piersiowej, niesercowopochodny obrzęk płuc z ostrymi zaburzeniami oddychania, dusznością, świszczącym oddechem i zmianami ciśnienia tętniczego oraz przyspieszeniem czynności serca. Dlatego wymaga się zachowania szczególnej ostrożności podczas stosowania u pacjentów, którzy uprzednio otrzymywali we wstrzyknięciu lub infuzji dożylniej, produkty zawierające polioksyetylowany olej rycynowy (np. produkty zawierające Cremophor® EL) oraz u pacjentów ze skłonnością do reakcji alergicznych. Z tego powodu, pacjenci otrzymujący produkt leczniczy Sandimmun, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, powinni pozostawać pod stałą obserwacją przez co najmniej 30 minut od rozpoczęcia infuzji, a następnie w krótkich odstępach czasu. W razie wystąpienia objawów anafilaksji, infuzję należy przerwać. Przy łóżku pacjenta powinien być dostępny roztwór adrenaliny 1:1000 oraz źródło tlenu. W celu zapobieżenia reakcji anafilaktycznej po

dożylnym podaniu produktu leczniczego Sandimmun stosowano z powodzeniem profilaktyczne podawanie leków przeciwhistaminowych.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Interakcje z żywnością

Donoszono, że podany jednocześnie z cyklosporyną sok grejpfrutowy zmienia metabolizm cyklosporyny i zwiększa jej stężenie we krwi.

Interakcje z innymi lekami

Cyklosporyna wykazuje interakcje z licznymi lekami. Poniżej wymieniono te leki, z którymi interakcje są wystarczająco udokumentowane i uważane za istotne z klinicznego punktu widzenia.

Liczne związki mają zdolność do zwiększania lub zmniejszania stężenia cyklosporyny w osoczu lub pełnej krwi, zwykle przez zahamowanie lub indukcję enzymów biorących udział w metabolizmie cyklosporyny, zwłaszcza CYP3A4. Cyklosporyna jest również inhibitorem CYP3A4 oraz transportera wielolekowego, glikoproteiny P i może zwiększać osoczowe stężenia innych podawanych jednocześnie leków będących substratami tego enzymu i (lub) transportera.

Leki, które powodują zmniejszenie stężenia cyklosporyny

Barbiturany, karbamazepina, okskarbazepina, fenytoina, nafcylina, sulfadymidyna podawana dożylnie, ryfampicyna, oktreotyd, probukol, orlistat, ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), tyklopidyna, sulfinpyrazon, terbinafina, bozentan.

Leki, które powodują zwiększenie stężenia cyklosporyny

Antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna, azytromycyna i klarytromycyna), ketokonazol, flukonazol, itraconazol, worikonazol, diltiazem, nikardypina, werapamil, metoklopramid, doustne środki antykoncepcyjne, danazol, metyloprednizolon (duże dawki), allopuryinol, amiodaron, kwas cholowy i jego pochodne, leki z grupy inhibitorów proteazy, imatynib, kolchicyna, nefazodyna.

Inne istotne interakcje

Należy zachować ostrożność w czasie równoczesnego stosowania cyklosporyny z innymi lekami mającymi działanie neurotoksyczne takimi, jak: aminoglikozydy (w tym gentamycyna i tobramycyna), amfoterycyna B, ciprofloksacyna, wankomycyna, trimetoprym (+sulfametoksazol), niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym diklofenak, naproksen, sulindak), melfalan, antagoniści receptora histaminowego H₂ (np. cymetydyna, ranitydyna), metotreksat (patrz punkt 4.4).

Należy unikać jednoczesnego stosowania takrolimusa z uwagi na zwiększenie ryzyka nefrotoksyczności.

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

Po jednoczesnym podaniu cyklosporyny i lerkanidypiny, wartość AUC lerkanidypiny zwiększyła się trzykrotnie a wartość AUC cyklosporyny zwiększyła się 21%. Dlatego zaleca się ostrożność przy jednoczesnym podawaniu cyklosporyny razem z lerkanidypiną (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne podawanie diklofenaku i cyklosporyny powoduje istotne statystycznie zwiększenie biodostępności diklofenaku. Prawdopodobnym następstwem może być przemijające 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.

Cyklosporyna może zmniejszać klirens digoksyny, kolchicyny, prednizolonu i inhibitorów reduktazy

HMG-CoA (statyn) oraz etoposydu.

U kilku pacjentów przyjmujących digoksynę wkrótce po rozpoczęciu terapii cyklosporyną obserwowano ciężkie działania toksyczne produktów naparstnicy. Znane są także doniesienia o możliwym nasileniu przez cyklosporynę toksycznych działań kolchicyny takich jak miopatia i neuropatia, zwłaszcza u chorych z zaburzeniami czynności nerek. Niezbędna jest ścisła obserwacja kliniczna pacjentów przyjmujących jednocześnie digoksynę lub kolchicynę wraz z cyklosporyną, pozwalająca na wczesne wykrycie toksycznego działania digoksyny lub kolchicyny i w konsekwencji zmniejszenie dawki leku lub przerwanie terapii.

Zarówno w piśmiennictwie, jak i w badaniach po wprowadzeniu leku do obrotu donoszono o przypadkach toksycznego działania cyklosporyny na mięśnie, takich jak bóle i osłabienie mięśni, zapalenie mięśni oraz rozpad mięśni prążkowanych podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny z lowastatyną, symwastatyną, atorwastatyną, prawastatyną i rzadko, fluwastatyną. Podczas terapii skojarzonej z cyklosporyną dawkowanie tych statyn należy zmniejszyć, zgodnie z zaleceniami wytwórcy. Terapię statynami należy czasowo zawiesić lub całkowicie przerwać u pacjentów, u których wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy miopatii oraz u chorych z czynnikami ryzyka ciężkiego uszkodzenia nerek, w tym niewydolności nerek w wyniku rozpadu mięśni prążkowanych.

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

Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu leków oszczędzających potas (np. leki moczopędne, leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, leki z grupy antagonistów 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.

Zalecenia

Jeżeli w czasie leczenia cyklosporyną konieczne jest podanie produktu, który wykazuje interakcje z cyklosporyną należy stosować się do poniższych zaleceń:

W czasie równoczesnego stosowania leków, które mogą wykazywać synergistyczne działanie nefrotoksyczne należy ściśle kontrolować czynność nerek (w szczególności stężenie kreatyniny w surowicy). Jeśli dojdzie do uszkodzenia czynności nerek dawkę leku podawanego jednocześnie z cyklosporyną należy zmniejszyć lub rozważyć zastosowanie innego leczenia.

U biorców przeszczepów odnotowano pojedyncze doniesienia o znacznych, jednak odwracalnych zaburzeniach czynności nerek (wraz z odpowiednim zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy krwi) po jednoczesnym podaniu pochodnych kwasu fibrynowego (np. bezafibratu, fenofibratu). Z tego względu należy ściśle monitorować czynność nerek u tych chorych. W razie wystąpienia istotnych zaburzeń czynności nerek, należy przerwać jednoczesne podawanie innych leków.

Leki, które zmniejszają lub zwiększają klirens cyklosporyny: u pacjentów po zabiegu transplantacji należy często mierzyć stężenie cyklosporyny i jeśli jest to konieczne odpowiednio dostosować jej dawkę. Dotyczy to szczególnie okresu wprowadzania lub zaprzestawania podawania dodatkowego leku. U pozostałych pacjentów monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi jest kwestionowane. W tej grupie związek między stężeniem cyklosporyny we krwi a działaniem klinicznym nie jest tak dobrze udokumentowany. Jeśli podawany jest lek, który zwiększa stężenie cyklosporyny bardziej właściwe niż pomiar stężenia

cyklosporyny we krwi, może być ocenianie czynności nerek oraz dokładne monitorowanie działań niepożądanych związanych z podawaniem cyklosporyny.

Należy unikać równoczesnego podawania *nifedypiny* u pacjentów, u których jako działanie niepożądane cyklosporyny występuje przerost dziąseł.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne, które są metabolizowane w znacznej części podczas pierwszego przejścia przez wątrobę (np. diklofenak) powinny być podawane w mniejszych dawkach niż stosowane u pacjentów nie przyjmujących cyklosporyny.

Jeśli równocześnie z cyklosporyną stosuje się *digoksynę*, *kolchicynę* lub inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny) wymagana jest ścisła kontrola w celu wczesnego wykrycia działań toksycznych tych leków. W przypadku ich wystąpienia należy zmniejszyć dawkę ww. leków lub zaprzestać ich podawania.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję szczurów i królików (patrz punkt 5.3).

Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Sandimmun u kobiet w ciąży jest nadal ograniczone. U kobiet w ciąży po przeszczepieniu narządów, otrzymujących leczenie immunosupresyjne, w tym cyklosporynę lub leczenie w skojarzeniu z cyklosporyną istnieje ryzyko przedwczesnego porodu (<37 tygodni).

Dostępne są ograniczone dane pochodzące od dzieci narażonych na działanie cyklosporyny *in utero*, z obserwacji trwającej maksymalnie do wieku około 7 lat. U tych dzieci czynność nerek i ciśnienie krwi były prawidłowe.

Brak jednak odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań z udziałem kobiet w ciąży i dlatego, produktu leczniczego Sandimmun nie należy stosować w ciąży, chyba że możliwe korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Laktacja

Cyklosporyna przenika do mleka matki. Kobiety leczone produktem leczniczym Sandimmun nie powinny karmić niemowląt piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

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

4.8 Działania niepożądane

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 częstotliwości ich występowania i nasilenia. U pacjentów po zabiegach transplantacji w wyniku zastosowania dużej dawki początkowej i długotrwałego leczenia podtrzymującego, działania niepożądane są częstsze i zwykle cięższe 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 podlegają zwiększonemu ryzyku zakażeń (wirusowych, bakteryjnych, grzybiczych, pasożytniczych) (patrz punkt 4.4). Mogą wystąpić zarówno zakażenia miejscowe, jak i uogólnione. 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)

Pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne cyklosporyną lub innymi lekami w skojarzeniu z cyklosporyną podlegają zwiększonemu ryzyku wystąpienia 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 być śmiertelne.

Działania niepożądane (Tabela 1) pogrupowano według częstości ich występowania, zaczynając od najczęściej występujących, według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze przypadki.

Tabela 1

Zaburzenia krwi i układu chłonnego Niezbyst często	Niedokrwistość, małopłytkowość
Bardzo rzadko	Mikroangiopatyczna niedokrwistość hemolityczna, zespół hemolityczno-mocznicowy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Bardzo często	Hiperlipidemia
Często	Hiperurykemia, hiperkaliemia, hipomagnezemia
Rzadko	Hiperglikemia
Zaburzenia układu nerwowego Bardzo często	Drżenie, bóle głowy
Często	Parestezje
Niezbyst często	Objawy encefalopatii takie jak drgawki, splątanie, dezorientacja, zmniejszona reaktywność, pobudzenie, bezsenność, zaburzenia widzenia, ślepotą korowa, śpiączka, niedowład, ataksja mózdkowa
Rzadko	Polineuropatia obwodowa
Bardzo rzadko	Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, w tym obrzęk tarczy nerwu wzrokowego z możliwym upośledzeniem widzenia w następstwie wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego nie spowodowanego obecnością guza
Zaburzenia naczyniowe Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit Często	Jadłowstręt, nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka, przerost dziąseł
Rzadko	Zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Często	Zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Często	Nadmierne owłosienie
Niezbyst często	Wysypki alergiczne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Często	Kurcze mięśni, mialgia
Rzadko	Oslabienie mięśni, miopatia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Bardzo często	Zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Rzadko	Zaburzenia miesiączkowania, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania Często	Zmęczenie
Niezbyt często	Obrzęki, zwiększenie masy ciała

4.9 Przedawkowanie

Wartość LD₅₀ dla cyklosporyny podanej doustnie wynosi 2329 mg/kg mc. u myszy, 1480 mg/kg mc. u szczurów i >1000 mg/kg u królików. Wartość LD₅₀ dla cyklosporyny podanej dożylnie wynosi 148 mg/kg mc. u myszy, 104 mg/kg mc. u szczurów i 46 mg/kg mc. u królików.

Objawy

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

Leczenie

We wszystkich przypadkach przedawkowania należy stosować ogólne leczenie podtrzymujące i objawowe. W ciągu kilku godzin od przedawkowania doustnego przydatne 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 L04A D01)

Cyklosporyna jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 11 aminokwasów, o silnym działaniu immunosupresyjnym.

U zwierząt doświadczalnych cyklosporyna przedłuża utrzymywanie się alogenicznych przeszczepów skóry, rogówki, nerek, wątroby, serca, płuc, trzustki, jelita cienkiego i szpiku. Badania sugerują, że cyklosporyna hamuje rozwój odczynów odporności komórkowej, 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 zależnych od limfocytów T. Z danych doświadczalnych wynika, że skuteczność cyklosporyny jest związana ze swoistym i odwracalnym działaniem na limfocyty w stanie spoczynku w fazie G₀ lub G₁ cyklu komórkowego, preferencjami wobec limfocytów T, z których głównym celem jej działania są limfocyty T_H. W ten sposób, cyklosporyna hamuje wytwarzanie i uwalnianie limfokin, w tym interleukiny 2 (czynnika wzrostu limfocytów T, TCGF).

U ludzi przeszczepianie narządów i szpiku wykonywano z powodzeniem stosując produkt leczniczy Sandimmun w celu zapobiegania i leczenia reakcji odrzucenia oraz GVHD. Korzystny efekt leczenia produktem leczniczym Sandimmun wykazano także w różnych stanach chorobowych, o których wiadomo lub uważa się, że są pochodzenia autoimmunologicznego.

W odróżnieniu od leków cytostatycznych cyklosporyna nie tłumi czynności krwiotwórczej i nie wpływa na czynność fagocytów. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Sandimmun są mniej skłonni do zakażeń niż otrzymujący inne leki immunosupresyjne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Cyklosporyna jest w różnym stopniu wchłaniana z przewodu pokarmowego, a absorpcja leku może zależeć od spożycia pokarmu. W porównaniu ze stanem na czczo, spożycie wysokotłuszczowego posiłku jednocześnie z doustną dawką produktu leczniczego Sandimmun powodowało znaczne wydłużenie czasu wchłaniania cyklosporyny oraz zwiększenie całkowitej ekspozycji na lek (AUC) o 37%.

Po podaniu doustnym, maksymalne stężenia we krwi osiągane są w ciągu 1 do 6 godzin. Bezwzględna biodostępność leku wynosi 20-50%; stwierdzono, że kapsułki żelatynowe i roztwór do picia są biologicznie równoważne. W zakresie dawek terapeutycznych, maksymalne stężenia cyklosporyny w osoczu oraz pole pod krzywą stężenia w osoczu do czasu są proporcjonalne do przyjętej dawki; we krwi pełnej, zależność ta jednak nie jest liniowa. Po podaniu pojedynczych dawek doustnych w wysokości 300 mg cyklosporyny zdrowym ochotnikom średnie maksymalne stężenia leku we krwi wynosiły 1042 ng/ml (zakres 719 – 1655 ng/ml). U pacjentów z niewydolnością nerek, po zakończeniu infuzji dożylną dawką 3,5 mg/kg mc trwającego 4 godziny średnie maksymalne stężenie cyklosporyny we krwi wynosiło 1800 ng/ml (zakres 1536-2331 ng/ml).

Cyklosporyna zostaje rozmieszczona w tkankach głównie poza krwią, a względna objętość dystrybucji wynosi przeciętnie 3,5 l/kg. We krwi, dystrybucja cyklosporyny zależy od jej stężenia, przy czym 33 do 47% znajduje się w osoczu, 4 do 9% w limfocytach, 5 do 12% w granulocytach i 41 do 58% w krwinkach czerwonych. Przy dużych stężeniach wychwyt przez leukocyty i erytrocytów ulega wysyceniu. W osoczu około 90% cyklosporyny jest związane z białkami, głównie z lipoproteinami.

Cyklosporyna jest w znacznym stopniu metabolizowana do ponad 15 metabolitów. Głównym miejscem przemian jest układ monoooksygenazy zależnej od cytochromu P450 w wątrobie, a głównymi drogami metabolicznymi są mono- i dwuhydroksylacja oraz N-demetylacja w różnych pozycjach cząsteczki. Środki, które hamują lub aktywują układ enzymatyczny zależnych od cytochromu P450 powodują zwiększenie lub zmniejszenie stężenia cyklosporyny (patrz punkt 4.5). Wszystkie dotychczas zidentyfikowane metabolity zawierają niezmienną strukturę peptydową substancji macierzystej; część z nich charakteryzuje się słabym działaniem immunosupresyjnym (odpowiadającym maksymalnie jednej-dziesiątej działania immunosupresyjnego substancji macierzystej).

Istnieje duża zmienność w zakresie dostępnych danych dotyczących okresu półtrwania cyklosporyny w fazie eliminacji, w zależności od zastosowanej metody oznaczania i badanej populacji. Okres półtrwania w fazie eliminacji mieści się w zakresie od 6,3 godz. u zdrowych ochotników do 20,4 godz. u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Eliminacja następuje głównie z żółcią, a jedynie 6% dawki podanej doustnie wydala się z moczem; mniej niż 1% wydala się z moczem w postaci niezmienionej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W dwóch opublikowanych badaniach naukowych, króliki narażone na działanie cyklosporyny *in utero* (10 mg/kg mc. na dobę podskórnie) wykazywały zmniejszoną liczbę nefronów, hipertrofię nerek, układowe nadciśnienie i postępującą niewydolność nerek do wieku 35 tygodni.

U płodów ciężarnych samic szczura, które otrzymywały 12 mg/kg mc. na dobę cyklosporyny dożylnie (dwukrotność zalecanej dawki dożylniej u ludzi) obserwowano zwiększoną częstość występowania ubytku przegrody międzykomorowej.

Wyników tych nie uzyskano u innych gatunków, a ich znaczenie dla ludzi nie jest znane.

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 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 komórek wysp trzustkowych (Langerhansa) była istotnie większa po podaniu najniższej dawki niż wartości kontrolne. Częstość występowania nowotworów komórek wątrobowych i gruczolaków komórek wysp trzustkowych nie była zależna od dawki.

Nie wykazano zaburzeń płodności w badaniach na szczurach.

Nie wykazano działania mutagennego i genotoksycznego cyklosporyny w teście Ames, teście V79-hgprt, w teście mikrojąderkowym u myszy i chomików chińskich, w teście aberracji chromosomowych w szpiku chomików chińskich, w badaniu dominującej letalności u myszy, w teście naprawy DNA w spermie narażonych na cyklosporynę myszy. W badaniu wymiany siostrzanych chromatyd w ludzkich limfocytach *in vitro* (ang. *sister chromatid exchange* - SCE), wykazano, że w dużych stężeniach cyklosporyna indukuje SCE.

Zwiększenie częstości występowania nowotworów złośliwych jest znanym powikłaniem immunosupresji u biorców przeszczepów narządów. Najczęściej występującymi nowotworami są chłoniak nieziarniczy i nowotwory złośliwe skóry. Ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego w czasie leczenia cyklosporyną jest wyższe niż w populacji zdrowych osób, ale zbliżone do tego, które występuje u pacjentów leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi. Istnieją doniesienia, że zmniejszenie lub przerwanie immunosupresji może spowodować ustąpienie zmian chorobowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etanol absolutny, polioksyetylowany olej rycynowy (patrz punkt 4.4).

Niezgodności farmaceutyczne

Produkt leczniczy Sandimmun, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, zawiera polioksyetylowany olej rycynowy, który może powodować wypłukiwanie ftalanu z PCW. Do infuzji należy używać pojemników szklanych, jeżeli są dostępne. Butelki plastikowe mogą być stosowane tylko, jeżeli odpowiadają wymaganiom stawianym „plastikowym pojemnikom na krew i składniki krwi” zgodnie z monografią „Empty sterile containers of plasticised poly(vinyl chloride) for human blood and blood components” w obowiązującej Farmakopei Europejskiej. Pojemniki i korki nie powinny zawierać oleju silikonowego i substancji zawierających tłuszcze.

6.2 Okres ważności

4 lata

6.3 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Bez specjalnych zaleceń.

6.4 Rodzaj i zawartość opakowania

10 ampulek ze szkła bezbarwnego zawierających po 1 ml koncentratu, w tekturowym pudełku.

6.5 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Koncentrat należy rozcieńczyć w stosunku od 1:20 do 1:100 izotonicznym roztworem chlorku sodu lub 5% glukozą i podać w powolnej infuzji dożylniej w ciągu około 2 do 6 godzin. Rozcieńczony roztwór do infuzji musi być użyty w ciągu 24 godzin.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJACY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D – 90429 Nürnberg
Niemcy

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

Nr R/1198

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

20.02.1987/29.04.1999/29.06.2004/27.05.2005

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

2010 -06- 07

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15