REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1 DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sandimmun Neoral 100 mg/ml soluţie orală

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

1 ml de soluţie orală conţine ciclosporină 100 mg.

Excipienţi cu efect cunoscut:
Alcool: 94,70 mg/ml. Sandimmun Neoral soluţie orală conţine 12% v/v alcool (9,5% m/v).
Propilenglicol: 94,70 mg/ml.
Macrogolglicerol hidroxistearat: 383,70 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluţie orală

Soluţie limpede, de culoare uşor galben-maronie.

Formula Sandimmun Neoral este preconcentrat în microemulsie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Indicaţii în transplant
Transplant de organe
Prevenirea respingerii grefei în transplanturi de organe.

Tratamentul respingerii grefei la pacienţii trataţi anterior cu alţi agenţi imunosupresori.

Transplant de măduvă osoasă
Prevenirea respingerii grefei după transplantul de măduvă osoasă şi celule stem.

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

Indicaţii non-transplant
Uveită endogenă
Tratamentul uveitei intermediare sau posterioare care ameninţă vederea, de etiologie neinfecţioasă, la pacienţii la care terapia convenţională eşuează sau determină reacţii adverse inacceptabile.

Tratamentul uveitei Behçet cu puseuri inflamatoare repetate, care afectează retina la pacienţii fără manifestări nerologice.

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

Sandimmun Neoral poate fi folosit pentru a induce remisiunea şi pentru a o menţine. Poate fi de asemenea, folosit pentru menţinerea remisiunii induse de glucocorticoizi, permiţând întreruperea tratamentului cu glucocorticoizi.

Artrita reumatoidă
Tratamentul artritei reumatoide active severe.

Psoriazis
Tratamentul psoriazisului sever la pacienţii la care terapia convenţionala este neadecvată sau ineficace.

Dermatita atopică
Sandimmun Neoral este indicat la pacienţii cu dermatită atopică severă în cazul în care tratamentul sistemic este necesar.

4.2 Doze şi mod de administrare

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

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

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

Transplant
Transplant de organe
Tratamentul cu Sandimmun Neoral trebuie iniţiat cu maximum 12 ore înaintea intervenţiei chirurgicale, la o doză de 10 până la 15 mg ciclosporină/kg, divizată în 2 prize. Această doză trebuie menţinută zilnic, timp de 1-2 săptămâni postoperator, apoi va fi redusă treptat, în funcţie de concentraţia plasmatică, conform protocoalelor imunosupresoare locale, până la o doză de întreţinere de aproximativ 2-6 mg/kg, administrată în 2 prize.

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

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

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

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

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

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

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

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

Este necesară monitorizarea regulată a tensiunii arteriale.

Înaintea începerii tratamentului, este necesară determinarea bilirubinemiei şi a parametrilor care evaluează funcţia hepatică şi se recomandă monitorizarea atentă în timpul tratamentului. Se recomandă determinarea lipidemiei, kaliemiei, magneziemiei şi valoarea acidului uric înainte de tratament şi, periodic, în timpul tratamentului.

Poate fi relevantă monitorizarea ocazională a concentraţiilor sanguine ale ciclosporinei la indicaţiile non-transplant, de exemplu, când Sandimmun Neoral este administrat concomitent cu substanţe care pot interfera cu farmacocinetica ciclosporinei sau în cazul unui răspuns clinic neobişnuit (de exemplu, lipsa eficacităţii sau intoleranţa crescută la medicament, cum este difuncţia renală).

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

Cu excepţia pacienţilor cu uveită endogenă care ameninţă vederea şi a copiilor cu sindrom nefrotic, doza totală zilnică nu trebuie să depăşească 5 mg/kg.

Pentru tratamentul de întreţinere, cea mai mică doză eficace şi bine tolerată trebuie stabilită la nivel individual.

La pacienţii la care, într-un interval de timp dat (pentru informaţii specifice, vezi mai jos), nu se obţine un răspuns adecvat sau doza eficace nu este compatibilă cu recomandările stabilite de siguranţă, tratamentul cu Sandimmun Neoral trebuie întrerupt.

Uveită endogenă
Pentru inducerea remisiunii se recomandă iniţial 5 mg/kg şi zi oral, în 2 prize, până se obţine remisiunea inflamaţiei uveale active şi ameliorarea acuităţii vizuale. Doza poate fi crescută până la 7 mg/kg în cazuri refractare, pentru o scurtă perioadă de timp.

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

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

Cauzele infecţioase ale uveitei trebuie excluse înainte de administrarea imunosupresoarelor.

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

Dacă funcţia renală (cu excepţia proteinuriei) este normală, doza zilnică recomandată este următoarea:
– adulţi: 5 mg/kg
– copii: 6 mg/kg

La pacienţii cu funcţia renală afectată, doza iniţială nu trebuie să depăşească 2,5 mg/kg şi zi.

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

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

Dozele trebuie ajustate individual, în funcţie de eficacitate (proteinurie) şi siguranţa, dar nu trebuie să depăşească 5 mg/kg şi zi la adulţi şi 6 mg/kg şi zi la copii.

Pentru tratamentul de întreţinere, doza trebuie redusă lent până la nivelul minim eficace.

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

Pentru tratamentul de întreţinere, doza va fi adaptată individual în funcţie de toleranţă.

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

Psoriazis
Tratamentul cu Sandimmun Neoral trebuie iniţiat de medici cu experienţă în diagnosticarea şi tratamentul psoriazisului. Datorită variaţiilor interindividuale, tratamentul trebuie adaptat fiecărui pacient. Pentru inducerea remisiunii, doza iniţială recomandată este de 2,5 mg /kg şi zi, oral, în două prize. Dacă nu se obţine ameliorare după 1 lună, doza zilnică poate fi crescută progresiv, dar nu trebuie să depăşească 5 mg/kg. Tratamentul trebuie întrerupt la pacienţii la care nu se poate obţine o ameliorare a leziunilor psoriazice în interval de 6 săptămâni cu 5 mg/kg şi zi sau la cei la care doza eficace nu este compatibilă cu măsurile de siguranţă stabilite (vezi pct. 4.4).

Dozele iniţiale de 5 mg/kg corp pe zi se justifică la pacienţii a căror stare necesită o ameliorare rapidă. Odată atins un răspuns satisfăcător, tratamentul cu Sandimmun Neoral poate fi întrerupt şi recăderile ulterioare pot fi controlate reintroducând Sandimmun Neoral la doza eficace anterioară. La unii pacienţi poate fi necesară continuarea tratamentului de întreţinere.

Pentru tratamentul de întreţinere, dozele trebuie adaptate individual până la nivelul minim eficace şi nu trebuie să depăşească 5 mg/kg şi zi.

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

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

Trecerea de la o formă farmaceutică cu administrare orală a Sandimmun la Sandimmun Neoral forme cu administrare orală
Datele disponibile arată faptul că, după o conversie de 1:1 de la o formă farmaceutică cu administrare orală a Sandimmun la Sandimmun Neoral cu administrare orală, concentraţiile de ciclosporină din sângele integral sunt comparabile. La mulţi pacienţi, totuşi, pot apărea concentraţii maxime mai mari (C_{max}) şi o expunere crescută la medicament (ASC). La un mic procentaj dintre pacienţi, aceste modificări sunt mai pronunţate şi pot avea o importanţă clinică. Suplimentar, absorbţia ciclosporinei din Sandimmun Neoral cu administrare orală este mai puţin variabilă, iar corelaţia dintre concentraţii şi expunere (având în vedere ASC) este mai puternică decât la o formă farmaceutică cu administrare orală a Sandimmun.

Cum trecerea de la o formă farmaceutică cu administrare orală a Sandimmun la Sandimmun Neoral cu administrare orală poate conduce la o expunere crescută la medicament, trebuie respectate următoarele reguli:

La pacienţii cu transplant, administrarea orală de Sandimmun Neoral trebuie începută cu aceeaşi doză zilnică ca şi în cazul formei farmaceutice cu administrare orală de Sandimmun. Concentraţiile de ciclosporină din sângele integral trebuie monitorizate la 4-7 zile de la conversia la Sandimmun Neoral cu administrare orală. În plus, parametrii clinici de siguranţă, precum funcţia renală şi tensiunea arterială, vor fi monitorizaţi în primele 2 săptămâni de la conversie. Dacă nivelurile de ciclosporină din sânge depăşesc nivelurile terapeutice şi/sau parametrii clinici de siguranţă se înrăutăţesc, dozarea trebuie ajustată ca atare.

La pacienţii fără transplant, administrarea orală de Sandimmun Neoral trebuie începută cu aceeaşi doză zilnică ca şi în cazul formei farmaceutice cu administrare orală de Sandimmun. La 2, 4 şi 8 săptămâni de la conversie, trebuie monitorizate funcţia renală şi tensiunea arterială. Dacă tensiunea arterială depăşeşte nivelul anterior conversiei sau dacă valoarea eGFR scade cu peste 25% sub valoarea măsurată anterior terapiei cu o

formă farmaceutică cu administrare orală a Sandimmun la mai mult de o măsurătoare, atunci doza trebuie redusă (vezi şi „Precauţii suplimentare" de la pct. 4.4). În cazul unei toxicităţi neaşteptate sau a ineficienţei ciclosporinei, nivelurile sanguine trebuie, de asemenea, monitorizate.

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

Grupe speciale de pacienţi
Pacienţi cu insuficienţă renală
Toate indicaţiile
Ciclosporina este supusă unei minime eliminări renale, iar farmacocinetica sa nu este afectată de insuficienţa renală (vezi pct. 5.2). Cu toate acestea, din cauza potenţialului nefrotoxic (vezi pct. 4.8), se recomandă monitorizarea atentă a funcţiei renale (vezi pct. 4.4).

Indicaţii non-transplant
Cu excepţia pacienţilor trataţi pentru sindrom nefrotic, pacienţilor cu funcţia renală afectată nu trebuie să li se administreze ciclosporină (vezi subpunctul privind precauţiile suplimentare în indicaţiile non-transplant de la pct. 4.4). La pacienţii cu sindrom nefrotic şi funcţia renală afectată, doza iniţială nu trebuie să depăşească 2,5 mg/kg şi zi.

Pacienţi cu insuficienţă hepatică
Ciclosporina este metabolizată extensiv de ficat. Se poate observa o creştere de 2 până la 3 ori a expunerii la ciclosporină la pacienţii cu boală hepatică. Reducerea dozei poate fi necesară la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă pentru a menţine nivelurile sanguine în intervalul-ţintă recomandat (vezi pct. 4.4 şi 5.2) şi se recomandă monitorizarea concentraţiilor sanguine ale ciclosporinei până când sunt atinse valori stabile.

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

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

Administrarea la vârstnici (cu vârsta de 65 de ani şi peste această vârstă)
Experienţa cu Sandimmun la vârstnici este limitată.

În cadrul studiilor clinice cu ciclosporină administrată pe cale orală pentru tratamentul artritei reumatoide, pacienţii cu vârsta de 65 de ani şi peste această vârstă au prezentat o mai mare probabilitate de a dezvolta hipertensiune sistolică la terapie şi de a înregistra creşteri ale creatininei serice de ≥50% peste valoarea iniţială după 3 până la 4 luni de terapie.

Selecţia dozei pentru un pacient vârstnic trebuie făcută cu precauţie, de obicei, începând de la nivelul inferior al intervalului de dozare, reflectând frecvenţa mai mare a funcţiilor scăzute hepatică, renală sau cardiacă, a afecţiunilor concomitente sau a terapiei cu alte medicamente şi susceptibilitatea crescută la infecţii.

Mod de administrare
Administrare orală
Sandimmun Neoral soluţie orală trebuie diluat de preferat cu suc de portocale sau mere. Totuşi, pot fi folosite şi alte băuturi răcoritoare, după gust. Imediat înainte de a fi băută, soluţia trebuie agitată bine. Din cauza unei posibile interacţiuni cu enzimele citocromului P-450, pentru diluarea soluţiei trebuie evitat sucul de grapefruit (vezi pct. 4.5). Seringa nu trebuie să intre în contact cu diluantul. În cazul în care se curăţă seringa, nu se clăteşte, ci se şterge pe dinafară cu o batistă uscată (vezi pct. 6.6).

Precauţii care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

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

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

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

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

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Supraveghere medicală
Sandimmun Neoral trebuie prescris doar de medici cu experienţă în terapia imunosupresoare şi care pot asigura o supraveghere ulterioară corespunzătoare, inclusiv examen fizic complet şi regulat, măsurarea tensiunii arteriale şi controlul parametrilor de laborator de siguranţă. Pacienţii transplantaţi care primesc medicamentul trebuie supravegheaţi în saloane dispunând de toate dotările de laborator şi aparatura de terapie intensivă necesare. Medicul răspunzător de terapia de întreţinere trebuie să primească informaţii complete pentru supravegherea ulterioară a pacientului.

Limfoame şi alte tulburări maligne
Ca şi alte imunosupresoare, ciclosporina creşte riscul dezvoltării de limfoame şi alte tulburări maligne, mai ales la nivelul pielii. Creşterea acestui risc se pare că este legată mai mult de nivelul şi durata tratamentului imunosupresor decât de folosirea unor agenţi specifici.

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

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

Infecţii
Ca şi alte imunosupresoare, ciclosporina expune pacienţii la apariţia de infecţii variate bacteriene, fungice, parazitare şi virale, deseori cu agenţi oportunişti. Activarea unei infectări latente cu Polyomavirus care poate conduce la nefropatie asociată cu Polyomavirus (PVAN), mai ales nefropatie asociată cu virusul BK (BKVN) sau cu leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) asociată virusului JC (PML) a fost observată la pacienţii cărora li se administrează ciclosporină. Aceste condiţii sunt deseori asociate cu un nivel imunosupresiv total ridicat şi trebuie avute în vedere la diagnosticarea diferenţiată a pacienţilor cu imunosupresie, cu funcţie renală afectată sau simptome neurologice. S-au raportat consecinţe grave şi/sau fatale. Trebuie aplicate măsuri terapeutice eficace, mai ales la pacienţii trataţi cu imunosupresoare multiple pe termen lung.

Toxicitate renală
Ca o complicaţie frecventă şi potenţial gravă, poate apărea o creştere a creatininei şi ureei în plasmă în timpul tratamentului cu Sandimmun Neoral. Aceste modificări funcţionale sunt dependente de doză şi, iniţial, sunt reversibile, răspunzând, de obicei, la reducerea dozei. În timpul tratamentului de lungă durată, unii pacienţi pot prezenta modificări histopatologice renale (de exemplu, fibroza interstiţială) care la pacienţii cu transplant renal trebuie diferenţiate de leziunile datorate rejetului cronic. Prin urmare, este necesară monitorizarea frecventă a funcţiei renale conform recomandărilor locale pentru indicaţia în cauză (vezi pct. 4.2 şi 4.8).

Hepatotoxicitate
Sandimmun Neoral poate, de asemenea, determina creşteri dependente de doză şi reversibile ale bilirubinei din plasmă şi, ocazional, ale enzimelor hepatice (vezi pct 4.8). Au existat raportări solicitate şi spontane de după punerea pe piaţă privind hepatotoxicitatea şi afectarea hepatică, inclusiv colestază, icter, hepatită şi insuficienţă hepatică, la pacienţii trataţi cu ciclosporină. Majoritatea raportărilor au inclus pacienţi cu co-morbidităţi semnificative, boli existente şi alţi factori, inclusiv complicaţii infecţioase şi medicaţii cu administrare concomitentă şi potenţial hepatotoxic. În unele cazuri, mai ales la pacienţii cu transplant, au fost raportate decese (vezi pct. 4.8). Este necesară monitorizarea atentă a parametrilor care evaluează funcţia hepatică, valorile anormale necesitând reducerea dozei (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

Pacienţi vârstinici (cu vîrsta de 65 de ani şi peste această vârstă)
La pacienţii vârstnici, funcţia renală trebuie monitorizată cu o atenţie deosebită.

Monitorizarea concentraţiilor de ciclosporină (vezi pct. 4.2)
La utilizarea Sandimmun Neoral la pacienţii cu transplant, monitorizarea de rutină a valorilor plasmatice ale ciclosporinei este măsură importantă de siguranţă. Pentru monitorizarea nivelurilor de ciclosporină în sângele integral, este de preferat utilizarea unui anticorp monoclonal specific (dozarea medicamentului original), deşi se poate folosi şi cromatografia de lichide de înaltă performanţă (HPLC), care dozează, de asemenea, medicamentul original. Dacă se foloseşte plasmă sau ser, trebuie respectat un protocol de separare standard (timp şi temperatură). Pentru monitorizarea iniţială a pacienţilor cu transplant de ficat se va folosi anticorpul monoclonal specific sau se vor face dozări paralele folosind atât anticorpul monoclonal specific, cât şi cel nespecific, pentru a stabili o doză care să asigure o imunosupresie adecvată.

La pacienţii non-transplant, poate fi relevantă monitorizarea ocazională a concentraţiilor sanguine ale ciclosporinei, de exemplu, când Sandimmun Neoral este administrat concomitent cu substanţe care pot interfera cu farmacocinetica ciclosporinei sau în cazul unui răspuns clinic neobişnuit (de exemplu, lipsa eficacităţii sau intoleranţa crescută la medicament, cum este disfuncţia renală).
Nu trebuie uitat că nivelul ciclosporinei în sânge, plasmă sau ser este doar unul dintre numeroşii factori care contribuie la starea clinică a pacientului. Rezultatele vor servi, aşadar, doar ca ghid pentru dozare, coroborate cu parametrii clinici şi de laborator.

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

Lipidemie crescută
Deoarece s-a observat, în ocazii rare, că Sandimmun Neoral produce o creştere uşoară şi reversibilă a lipidelor din sânge, se recomandă determinarea lipidelor înaintea tratamentului şi după prima lună de tratament. Dacă nivelul lipidelor a crescut, se va reduce cantitatea de grăsimi din alimentaţie şi chiar doza de medicament, dacă este necesar.

Hiperkaliemie
Ciclosporina creşte riscul hiperkaliemiei, în special la pacienţii cu disfuncţie renală. Este necesară precauţie, de asemenea, când ciclosporina este administrată concomitent cu medicamente care economisesc potasiul (de exemplu, diuretice care economisesc potasiul, cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), cu antagonişti ai receptorilor ai angiotensinei II), medicamente ce conţin potasiu, precum şi la pacienţii care au o dietă bogată în potasiu. În aceste situaţii este recomandat controlul kaliemiei.

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

Hiperuricemie
Este necesară precauţie la pacienţii cu hiperuricemie.

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

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

Toxicitatea renală trebuie monitorizată când se începe administrarea ciclosporinei împreună cu substanţe active care cresc concentraţiile ciclosporinei sau cu substanţe care prezintă sinergie nefrotoxică (vezi pct. 4.5). Starea clinică a pacientului trebuie monitorizată atent. Pot fi necesare monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale ciclosporinei și ajustarea dozei de ciclosporină.

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

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

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

Precauţii suplimentare la indicaţiile non-transplant
Pacienţii cu insuficienţă renală (excepţie fac pacienţii cu sindromul nefrotic cu un grad permisiv al insuficienţei renale), hipertensiune arterială necontrolată, infecţii necontrolate sau orice tip de neoplasm nu vor fi trataţi cu ciclosporină.

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

Precauţii suplimentare în uveita endogenă
Sandimmun trebuie administrat cu precauţie la pacienţii cu sindromul neurologic Behçet. Statutul neurologic al acestor pacienţi trebuie monitorizat cu atenţie.

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

Precauţii suplimentare în sindromul nefrotic
Pacienţii cu nivel iniţial anormal al funcţiei renale trebuie trataţi cu 2,5 mg/kg şi zi şi trebuie supravegheaţi cu atenţie.

La unii pacienţi s-ar putea să fie dificilă evidenţierea disfuncţiei renale provocate de Sandimmun Neoral, din cauza modificărilor funcţiei renale legate de sindromul nefrotic însuşi. Acest lucru explică faptul că, în ocazii rare, s-au observat leziuni renale morfopatologice asociate cu Sandimmun Neoral fără creşterea creatininei în plasmă. Aşadar, se recomandă biopsie renală la pacienţii cu nefropatie, cu leziuni minime, dependenţi de steroizi, la care Sandimmun Neoral se administrează mai mult de 1 an.

La pacienţii cu sindrom nefrotic trataţi cu imunosupresoare (inclusiv ciclosporină) s-a observat ocazional apariţia de neoplazii (inclusiv limfomul Hodgkin).

Precauţii suplimentare în artrita reumatoidă
După 6 luni de tratament, funcţia renală trebuie evaluată la fiecare 4-8 săptămâni, în funcţie de stabilitatea bolii, medicaţia asociată şi bolile existente. Controale mai frecvente sunt necesare atunci când doza de Sandimmun Neoral creşte, când se începe un tratament concomitent cu un antiinflamator nesteroidian sau se creşte doza acestuia. Întreruperea tratamentului poate fi, de asemenea, necesară şi dacă hipertensiunea arterială apărută în timpul tratamentului cu Sandimmun Neoral nu poate fi controlată cu terapie antihipertensivă corespunzătoare.

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

Precauţii suplimentare în psoriazis
Întreruperea administrării de Sandimmun Neoral este, de asemenea, recomandată dacă hipertensiunea arterială apărută în timpul tratamentului nu poate fi controlată cu terapia adecvată

Pacienţii vârstnici trebuie trataţi numai în prezenţa unui psoriazis invalidant, iar funcţia renală trebuie monitorizată cu atenţie.

Există o experienţă limitată cu utilizarea de Sandimmun Neoral la copii cu psoriazis.

La pacienţii cu psoriazis trataţi cu ciclosporină, ca şi la cei trataţi cu mijloace imunosupresoare convenţionale, s-a observat apariţia de neoplazii (în special ale pielii). Leziunile pielii atipice pentru psoriazis, dar suspecte de a fi maligne sau premaligne, trebuie biopsiate înaintea începerii tratamentului cu Sandimmun Neoral. Pacienţii cu leziuni maligne sau premaligne ale pielii trebuie trataţi cu Sandimmun Neoral doar după tratarea adecvată a acestor leziuni şi dacă nu există o altă opţiune de tratament cu şanse de succes.

La câţiva pacienţi cu psoriazis trataţi cu Sandimmun Neoral s-au observat afecţiuni limfoproliferative. Ele au răspuns la întreruperea imediată a medicamentului.

Pacienţii care primesc Sandimmun Neoral nu trebuie să facă concomitent radiaţii cu raze ultraviolete B sau fotochemoterapie PUVA.

Precauţii suplimentare în dermatita atopică
Întreruperea administrării Sandimmun Neoral este, de asemenea, recomandată dacă hipertensiunea arterială apărută în timpul tratamentului nu poate fi controlată cu terapia adecvată.

Experienţa cu Sandimmun Neoral la copii cu dermatită atopică este limitată.

Pacienţii vârstnici trebuie trataţi numai dacă prezintă dermatită atopică invalidantă, iar funcţia renală trebuie monitorizată cu atenţie.

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

Limfoadenopatia observată în tratamentul cu ciclosporină trebuie supravegheată regulat.

Dacă limfoadenopatia persistă în ciuda ameliorării bolii, trebuie efectuată biopsie ca măsură de precauţie pentru a exclude absenţa limfomului.

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

Infecţiile pielii cu *Staphylococus aureus* nu constituie o contraindicaţie majoră pentru terapia cu Sandimmun Neoral, dar trebuie controlate cu agenţi antibacterieni adecvaţi. Eritromicina administrată oral, care poate creşte absorbţia ciclosporinei în sânge (vezi pct. 4.5), trebuie evitată. Dacă nu există alternativă, se recomandă monitorizarea atentă a concentraţiilor plasmatice ale ciclosporinei, funcţia renală şi reacţiile adverse ale ciclosporinei.

Pacienţii care primesc Sandimmun Neoral nu trebuie să se expună concomitent la radiaţii cu UVB sau să facă fotochemioterapie PUVA.

Utilizarea la copii şi adolescenţi fără transplant
Cu excepţia tratamentului pentru sindromul nefrotic, nu există experienţă adecvată, disponibilă, cu Sandimmun Neoral. Utilizarea acestuia nu poate fi recomandată la copii şi adolescenţi cu vârsta de sub 16 ani, fără transplant, pentru alte indicaţii decât sindromul nefrotic.

Excipienţi speciali: Ulei de ricin hidrogenat polioxietilat 40
Sandimmun Neoral conţine ulei de ricin hidrogenat polioxietilat 40, care poate cauza tulburări gastrice şi diaree.

Excipienţi speciali: Etanol
Sandimmun Neoral conţine 94,7 mg alcool (etanol) într-un ml, echivalent cu 12% v/v. O doză de 500 mg de Sandimmun Neoral conţine 500 mg etanol, echivalentul a aproape 13 ml bere sau 5 ml vin. Volumul mic de alcool din acest medicament nu va avea efecte vizibile.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Interacţiuni medicamentoase
Dintre multele medicamente raportate că interferează cu ciclosporina, cele la care interacţiunile sunt semnificative şi considerate a avea implicaţii clinice sunt enumerate mai jos.

Se cunosc mai mulţi agenţi care cresc sau scad concentraţia ciclosporinei în plasma sau sângele integral prin inhibiţia sau inducţia competitivă a enzimelor hepatice implicate în metabolismul ciclosporinei, în special CYP3A4.

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

Medicamentele cunoscute a scădea sau creşte biodisponibilitatea ciclosporinei: La pacienţii cu transplant, sunt necesare măsurarea frecventă a concentraţiilor ciclosporinei şi, dacă este cazul, ajustarea dozei de ciclosporină, mai ales în timpul introducerii sau întreruperii administrării concomitente a medicamentelor. La pacienţii non-transplant, relaţia dintre concentraţia sanguină şi efectele clinice este mai puţin stabilită. Dacă medicamentele cunoscute a creşte concentraţiile de ciclosporină sunt administrate concomitent, pot fi mai

adecvate evaluarea frecventă şi monitorizarea atentă a reacţiilor adverse aferente administrării ciclosporinei decât măsurarea concentraţiilor sanguine.

Medicamente care scad concentraţia plasmatică a ciclosporinei
Se anticipează că toţi inductorii CYP3A4 şi/sau ai P-gp vor scădea concentraţiile ciclosporinei. Exemple de medicamente care scad concentraţia plasmatică a ciclosporinei sunt:
Barbiturice, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina; nafcilina, sulfamidina i.v., probucol, orlistat, hypericum perforatum (sunătoarea), ticlopidina, sulfinpirazona, terbinafină, bosentan.

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

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

Octreotida scade absorbţia ciclosporinei şi poate fi necesară o creştere cu 50% a dozei de ciclosporină sau trecerea la administrarea intravenoasă.

Medicamente care cresc concentraţia plasmatică a ciclosporinei
Toţi inhibitorii CYP3A4 şi/sau ai P-gp pot conduce la concentraţii mărite ale ciclosporinei. Exemple sunt:
Nicardipina, metoclopramida, contraceptivele orale, metilprednisolon (in doza mare), alopurinol, acidul colic şi derivaţii săi, inhibitori de protează, imatinib, colchicina, nefazodona.

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

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

Verapamilul creşte concentraţiile sanguine ale ciclosporinei de 2 până la 3 ori.

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

Amiodarona creşte substanţial concentraţia plasmatică a ciclosporinei şi, în acelaşi timp, creşte valoarea creatininei plasmatice. Această interacţiune poate avea loc la mult timp după întreruperea administrării amiodaronei din cauza timpului lung de înjumătăţire plasmatică a acesteia (aproximativ 50 zile).

S-a raportat că *danazolul* creşte concentraţiile plasmatice ale ciclosporinei cu aproximativ 50%.

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

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

Cannabidiol (inhibitor P-gp): Au existat raportări privind creșterea concentrațiilor plasmatice ale altui inhibitor de calcineurină în timpul administrării concomitente cu cannabidiol. Această interacțiune poate apărea din cauza inhibării efluxului intestinal de P-gp, ducând la creșterea biodisponibilității inhibitorului de calcineurină. Prin urmare, ciclosporina și cannabidiolul trebuie administrate concomitent cu precauție, cu monitorizarea atentă a efectelor adverse. La pacienții care au efectuat transplant, se monitorizează concentrațiile plasmatice ale ciclosporinei în sângele integral și se ajustează, la nevoie, doza de ciclosporină. La pacienții care nu au efectuat transplant, trebuie avută în vedere monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale ciclosporinei, cu ajustarea dozei, dacă este necesar (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Interacţiuni cu alimentele
Ingerarea concomitentă de grapefruit şi suc de grapefruit s-a dovedit a creşte biodisponibilitatea ciclosporinei.

Combinaţii cu risc crescut de apariţie a nefrotoxicităţii
Sunt necesare precauţii la folosirea ciclosporinei concomitent cu alte substanţe active caracterizate de sinergie nefrotoxică, cum sunt: *aminoglicozide (inclusiv gentamicina, tobramicina), amfotericina B, ciprofloxacina, vancomicina, trimetoprim (asociat cu sulfametoxazol), derivaţi de acid fibric (de exemplu, bezafibrat, fenofibrat); AINS (inclusiv diclofenac, naproxen, sulindac); melfalan, antagonişti ai receptorilor histaminici* H_2 *(de exemplu, cimetidina, ranitidina); metotrexat (vezi pct. 4.4)* .

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

Trebuie evitată administrarea concomitentă de ciclosporină şi tacrolimus din cauza riscului apariţiei nefrotoxicităţii şi interacţiunii farmacocinetice prin CYP3A4 şi/sau P-gp (vezi pct. 4.4).

Impactul terapiei antivirale cu acțiune directă (DAA)
Farmacocinetica ciclosporinei poate fi afectată de modificările funcției hepatice pe durata terapiei DAA în ceea ce privește clearance-ul virusului HCV virus. Sunt necesare o monitorizare atentă și posibila ajustare a dozei de ciclosporină pentru a asigura eficacitate continuă.

Efectele administrării ciclosporinei asupra altor medicamente
Ciclosporina este un inhibitor al CYP3A4, al P-gp cu rol de transportor multi-medicament (P-gp), şi al proteinelor transportoare de anioni organici (PTAO). Administrarea concomitentă a medicamentelor care sunt substraturi ale CYP3A4, P-gp and PTAO împreună cu ciclosporină poate creşte concentraţiile plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent care sunt substraturi ale acestei enzime şi/sau acestui transportor.

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

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

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

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

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

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

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

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

Au fost observate creşteri ale creatininei plasmatice în cadrul studiilor care au utilizat *everolimus* sau *sirolimus* în combinaţie cu o doză întreagă de ciclosporină pentru microemulsie. Acest efect este deseori reversibil la reducerea dozei de ciclosporină. Everolimus şi sirolimus au avut numai o influenţă minoră asupra farmacocineticii ciclosporinei. Administrarea concomitentă a ciclosporinei creşte semnificativ concentraţiile sanguine ale everolimusului şi sirolimusului.

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

Ciclosporina poate creşte concentraţiile plasmatice ale *repaglinidei* şi, prin urmare, poate creşte riscul apariţiei hipoglicemiei.

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

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

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

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

Interacţiuni care duc la scăderea concentraţiilor plasmatice ale altor medicamente
Administrarea concomitentă de ciclosporină şi micofenolat sodic sau micofenolat mofetil la pacienţii cu transplant poate scădea expunerea medie la acid micofenolic cu 20-50%, în comparaţie cu alte imunosupresoare. Aceste informaţii trebuie luate în considerare, în special în cazul întreruperii sau opririi definitive a tratamentului cu ciclosporină.

Administrarea concomitentă a unei doze unice de ciclosporină (200 mg sau 600 mg) cu o doză unică de eltrombopag (50 mg) a scăzut ASC_{inf} plasmatică a eltrombopag cu 18% până la 24% și C_{max} cu 25% până la 39%. Ajustarea dozei de eltrombopag este permisă în cursul tratamentului, în funcție de numărul de trombocite al pacientului. Numărul de trombocite trebuie monitorizat cel puţin săptămânal, timp de 2 până la 3 săptămâni, atunci când eltrombopag este administrat concomitent cu ciclosporină. Este posibil să fie necesară creşterea dozei de eltrombopag, în funcţie de numărul de trombocite.

Copii şi adolescenţi
Studii privind interacţiunile au fost efectuate numai la adulţi.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina
Nu există studii clinice adecvate sau bine controlate la femeile gravide care utilizează ciclosporină. Există un număr moderat de date privind utilizarea ciclosporinei la pacientele gravide din experienţa după punerea pe piaţă, inclusiv registrele de transplant şi literatura de specialitate publicată, majoritatea cazurilor fiind disponibile de la pacientele la care s-a efectuat transplant .

Femeile gravide cărora li se administrează terapii cu imunosupresoare după transplant, inclusiv ciclosporina şi scheme terapeutice care conţin ciclosporină, prezintă riscul de parturiţie prematură (<37 săptămâni).

Studiile de dezvoltare embriofetală (DEF) cu ciclosporină efectuate la şobolani şi iepuri au demonstrat toxicitate embriofetală la doze sub doza maximă recomandată la om (DMRO) în funcție de suprafeţa corporală (SC) (vezi pct. 5.3).

Sandimmun Neoral nu trebuie utilizat în timpul sarcinii cu excepția cazului în care beneficiul terapeutic depășește riscul potenţialul pentru făt.

Conţinutul de alcool al formelor farmaceutice de Sandimmun Neoral trebuie luat în considerare şi la femeile gravide (vezi pct. 4.4).

Datele publicate din Registrul Naţional al Sarcinii în Transplant (NTPR) au descris rezultatele sarcinii la pacientele cu transplant renal (482), hepatic (97) şi cardiac (43) care au utilizat ciclosporină. Datele au indicat sarcini reuşite, cu o rată a naşterilor de copii vii de 76% şi 76,9% şi, respectiv, 64% la pacientele cu transplant renal, hepatic, respectiv cardiac. Naşterea prematură (< 37 săptămâni) a fost raportată la 52%, 35% şi, respectiv, 35% dintre pacientele cu transplant renal, hepatic şi cardiac.

Ratele de avort spontan și malformații congenitale majore au fost raportate a fi comparabile cu ratele observate în populația generală. Nu a putut fi exclus un potenţial efect direct al ciclosporinei asupra hipertensiunii arteriale materne, preeclampsiei, infecţiilor sau diabetului zaharat, având în vedere limitările inerente registrelor şi raportărilor privind siguranţa după punerea pe piaţă.

Este disponibil un număr limitat de observaţii la copiii expuşi la ciclosporină *in utero*, până la o vârstă de aproximativ 7 ani. Funcţia renală şi tensiunea arterială la aceşti copii au fost normale.

Alăptarea
Ciclosporina este transferată în laptele matern. Femeile care fac tratament cu Sandimmun Neoral nu trebuie să alăpteze, din cauza potenţialului Sandimmun Neoral de a cauza reacţii adverse grave la nou-născuţii/sugarii alăptaţi. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a se abţine de la tratament, având în vedere beneficiul alăptării pentru nou-născut/sugar și importanța tratamentului pentru femeie.

Date limitate au arătat că raportul dintre concentraţia de ciclosporină din lapte şi cea din sângele matern a fost cuprins între 0,17 şi 1,4. Pe baza consumului de lapte la sugari, cea mai mare doză estimată de ciclosporină ingerată de sugarul exclusiv alăptat a fost de aproximativ 2% din doza ajustată la greutatea maternă.

Conţinutul de alcool al formelor farmaceutice de Sandimmun Neoral trebuie luat în considerare şi la femeile care alăptează (vezi pct. 4.4).

Fertilitatea
Există date limitate privind efectul Sandimmun Neoral asupra fertilităţii la om (vezi pct. 5.3). Nu s-au observat efecte adverse asupra fertilităţii la şobolanii masculi şi femele la doze de până la 15 mg/kg/zi (sub DMRO pe baza SC) (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Sandimmun Neoral poate provoca tulburări neurologice şi de vedere (vezi pct. 4.8). Sandimmun Neoral poate avea o influenţă moderată asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Se recomandă prudenţă în cazul conducerii vehiculelor sau folosirii utilajelor.
Nu au fost efectuate studii privind efectele Sandimmun Neoral asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă
Principalele reacţii adverse observate în studiile clinice şi asociate cu administrarea ciclosporinei includ disfuncţie renală, tremor, hirsutism, hipertensiune arterială, diaree, anorexie, greaţă şi vărsături.

Multe din reacţiile adverse asociate cu tratamentul cu ciclosporină sunt dependente de doză şi răspund la reducerea dozei. Deşi indicaţiile sunt diverse, spectrul reacţiilor adverse este, în esenţă, acelaşi; există, totuşi, diferenţe în incidenţa şi severitatea lor. Ca o consecinţă a dozelor mari iniţiale şi a terapiei de întreţinere mai îndelungată, necesară după transplant, reacţiile adverse sunt mai frecvente şi, de regulă, mai severe la pacienţii cu transplant decât la pacienţii trataţi pentru alte indicaţii.

Infecţii şi infestări
Pacienţii cărora li se administrează terapii imunosupresoare, inclusiv ciclosporină şi regimuri care conţin ciclosporină, prezintă un risc ridicat de infecţii (virală, bacteriană, fungică, parazitară) (vezi pct. 4.4). Pot apărea infecţii atât generalizate, cât şi locale. Infecţiile existente pot fi, de asemenea, agravate, iar reactivarea infecţiilor cu Polyomavirus poate conduce la nefropatie asociată cu Polyomavirus (PVAN) sau la apariţia leucoencefalopatiei multifocale progresive (LMP) asociată cu virusul JC. Au fost raportate reacţii grave şi/sau decese.

Neoplazii benigne, maligne şi nespecificate (inclusiv chisturi şi polipi)
Pacienţii cărora li se administrează terapii imunosupresoare, inclusiv ciclosporină şi regimuri care conţin ciclosporină, prezintă un risc ridicat de apariţie a limfoamelor, tulburărilor limfoproliferative şi altor tumori, mai ales ale pielii. Frecvenţa tumorilor creşte odată cu intensitatea şi durata terapiei (vezi pct. 4.4). Unele tumori pot fi fatale.

Rezumat tabelar al reacţiilor adverse provenite din studii clinice
Reacţiile adverse provenite din studiile clinice (Tabelul 1) sunt enumerate pe baza convenţiei MedDRA pe aparate, sisteme şi organe. În cadrul fiecare clase de aparate, sisteme şi organe, reacţiile adverse sunt enumerate în funcţie de categoria de frecvenţă, începând cu cele mai frecvente. În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii. Suplimentar, categoria corespunzătoare de frecvenţă pentru fiecare reacţie adversă se bazează pe următoarea convenţie (CIOMS III): foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 şi <1/10); mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100); rare (≥1/10000 şi <1/1000); foarte rare (<1/10000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2: Reacţii adverse provenite din studii clinice
Tulburări hematologice şi limfatice

Frecvente	Leucopenie
Mai puţin frecvente	Trombocitopenie, anemie
Rare	Sindrom hemolitic uremic, anemie microangiopatică hemolitică
Cu frecvenţă necunoscută*	Microangiopatie trombotică, purpură trombocitopenică trombotică
Tulburări metabolice şi de nutriţie	
Foarte frecvente	Hiperlipidemie.
Frecvente	Hiperglicemie, anorexie, hiperuricemia, hiperkalemia, hipomagneziemie.
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	Tremor, cefalee.
Frecvente	Convulsii, parestezie.
Mai puţin frecvente	Encefalopatie, inclusiv sindromul encefalopatiei posterioare reversibile (PRES), semne şi simptome cum sunt convulsii, confuzie, dezorientare, capacitate redusă de răspuns la stimuli, agitaţie, insomnie, tulburări de vedere, orbire corticală, comă, pareză, ataxie cerebelară.
Rare	Polineuropatie motorie.
Foarte rare	Edem al discului optic, inclusiv papiloedem, cu deteriorare vizuală posibilă, secundară hipertensiunii intracraniene benigne.
Cu frecvenţă necunoscută*	Migrenă.
Tulburări ale urechii și ale labirintului	
Cu frecvenţă necunoscută*	Deficiență de auz[#]
Tulburări vasculare	
Foarte frecvente	Hipertensiune.
Frecvente	Eritem.
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Greaţă, vărsături, disconfort/durere abdominală, diaree, hiperplazie gingivală, ulcer peptic.
Rare	Pancreatită.
Tulburări hepatobiliare	
Frecvente	Funcţie hepatică anormală (vezi pct. 4.4).
Cu frecvenţă necunoscută*	Hepatotoxicitate şi afectare hepatică, inclusiv colestază, icter, hepatită şi insuficienţă hepatică, uneori, cu rezultat fatal (vezi pct. 4.4).
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	
Foarte frecvente	Hirsutism.
Frecvente	Acnee, hipertricoză.
Mai puţin frecvente	Erupţii alergice.
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	
Frecvente	Mialgie, crampe musculare.
Rare	Senzaţie de slăbire a muşchilor, miopatie.
Cu frecvenţă necunoscută*	Durere la nivelul extremităților inferioare
Tulburări renale şi ale căilor urinare	
Foarte frecvente	Disfuncţie renală (vezi pct. 4.4).
Tulburări ale aparatului genital şi sânului	
Rare	Tulburări menstruale, ginecomastie.
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Febră, oboseală.
Mai puţin frecvente	Edem, creştere în greutate.

* Reacţii adverse raportate din experienţa de după punerea pe piaţă la care frecvenţa reacţiilor adverse nu este cunoscută din cauza lipsei de numitor real.
#După punerea pe piaţă au fost raportate tulburări de auz la pacienţii cu niveluri ridicate de ciclosporină.

Alte reacţii adverse provenite din experienţa de punere pe piaţă
Au existat raportări solicitate şi spontane de după punerea pe piaţă privind hepatotoxicitatea şi afectarea hepatică, inclusiv colestază, icter, hepatită şi insuficienţă hepatică, la pacienţii trataţi cu ciclosporină. Majoritatea raportărilor au inclus pacienţi cu co-morbidităţi semnificative, boli existente şi alţi factori, inclusiv complicaţii infecţioase şi medicaţii cu administrare concomitentă şi potenţial hepatotoxic. În unele cazuri, mai ales la pacienţii cu transplant, au fost raportate decese (vezi pct. 4.4).

Nefrotoxicitate acută şi cronică
Pacienţii cărora li se administrează tratamente cu inhibitori de calcineurină (ICN), inclusiv ciclosporină şi scheme de tratament care conţin ciclosporină, prezintă un risc crescut de apariţie a nefrotoxicităţii acute sau cronice. Au existat raportări din studiile clinice şi din experienţa de după punerea pe piaţă, asociate cu administrarea Sandimmun Neoral. Cazurile de nefrotoxicitate acută au raportat tulburări ale homeostazei ionice, cum sunt hiperkaliemia, hipomagneziemia şi hiperuricemia. Cazurile care au raportat modificări morfologice cronice au inclus hialinoză arteriolară, atrofie tubulară şi fibroză interstiţială (vezi pct. 4.4).

Durere la nivelul extremităţilor inferioare
Au fost raportate cazuri de durere la nivelul extremităţilor inferioare asociată ciclosporinei. De asemenea, s-a observat durere la nivelul extremităţilor inferioare ca parte a sindromului durerii induse de inhibitorii de calcineurină (CIPS).

Copii şi adolescenţi
Studiile clinice au inclus copii începând cu vârsta de 1 an, cu administrarea dozelor standard de ciclosporină, cu un profil comparabil de siguranţă la adulţi.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

LD_{50} orală de ciclosporină este de 2329 mg/kg la şoareci, 1480 mg/kg la şobolani şi >1000 mg/kg la iepuri. LD_{50} i.v. este de 148 mg/kg la şoareci, 104 mg/kg la şobolani si 46 mg/kg la iepuri.

Simptome
Experienţa privind supradozajul acut cu ciclosporină este limitată. Dozele orale de ciclosporină de până la 10 g (aproximativ 150 mg/kg) au fost tolerate cu consecinţe clinice relativ minore, precum vărsături, somnolenţă, cefalee, tahicardie şi, la câţiva pacienţi, deteriorarea moderat gravă, reversibilă, a funcţiei renale. Totuşi, au fost raportate simptome serioase de intoxicare în urma unei supradoze parenterale accidentale cu ciclosporină la nou-născuţii prematuri.

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

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

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

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

Datele disponibile arată că ciclosporina acţionează în mod specific şi reversibil asupra limfocitelor. Spre deosebire de agenţii citostatici, nu inhibă hematopoieza şi nu afectează funcţia celulelor fagocitare.

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

Copii şi adolescenţi: Ciclosporina s-a dovedit eficace în sindromul nefrotic dependent de corticosteroizi.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie
După administrarea orală a Sandimmun Neoral se ating concentraţii maxime în sânge în 1-2 ore. Biodisponibilitatea absolută a ciclosporinei după administrarea Sandimmun Neoral este de 20 - 50%. S-a observat o scădere a ASC şi C_{max} cu aproximativ 13% şi 33% când Sandimmun Neoral a fost administrat cu o masă cu conţinut ridicat de grăsimi. Relaţia dintre doza administrată şi expunerea (ASC) ciclosporinei este lineară în intervalul terapeutic de dozare. Variabilitatea pentru ASC şi C_{max} la diverşi pacienţi şi acelaşi pacient este de aproximativ de 10-20%. Sandimmun Neoral soluţie şi capsule moi sunt bioechivalente.

Administrarea Sandimmun Neoral conduce la C_{max} mai mare cu 59% şi la o biodisponibilitate cu aproximativ 29% mai mare decât la Sandimmun. Datele disponibile indică faptul că, în urma unei treceri 1:1 de la Sandimmun capsule gelatinoase la Sandimmun Neoral capsule moi, concentraţiile plasmatice din sângele integral sunt comparabile şi rămân în intervalul terapeutic dorit. Administrarea Sandimmun Neoral îmbunătăţeşte linearitatea dozei în expunerea la ciclosporină (ASC_B). Aceasta asigură un profil de absorbţie mai consecvent, cu o influenţă mai mică a aportului diurn de alimente sau a ritmului diurn decât Sandimmun.

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

Metabolizare
Ciclosporina este biotransformată extensiv în aproximativ 15 metaboliţi. Metabolizarea are loc, în principal, la nivelul ficatului prin citocromul P450 3A4 (CYP3A4), iar principalele căi de metabolizare constau în mono- şi dihidroxilare şi N-demetilare în diverse poziţii posibile ale moleculei. Toţi metaboliţii identificaţi

până acum conţin structura peptidică intactă a compusului-sursă; unii posedă o slabă activitate imunosupresoare (până la o zecime din cea a medicamentului nemodificat).

Eliminare
Eliminarea este, în principal, biliară, doar 6% din doza orală fiind excretată în urină; numai 0,1% este excretată în urină sub forma nemodificată.

Există o mare variabilitate în ceea ce priveşte datele raportate despre timpul terminal de înjumătăţire plasmatică al ciclosporinei, acestea depinzând de testul aplicat şi de populaţia ţintă. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare este de 6,3 ore la voluntarii sănătoşi, de până la 20,4 ore la pacienţii cu afecţiuni grave ale ficatului (vezi pct. 4.2 şi 4.4). Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare la pacienţii cu transplant renal a fost de aproximativ 11 ore, variind între 4 şi 25 de ore.

Grupe speciale de pacienţi
Pacienţi cu insuficienţă renală
În cadrul unui studiu efectuat la pacienţi cu insuficienţă renală terminală, clearance-ul sistemic a fost de aproximativ două treimi din CL sistemic mediu al pacienţilor cu funcţie renală normală. Mai puţin de 1% din doza administrată este eliminată prin dializă.

Pacienţi cu insuficienţă hepatică
La pacienţii cu insuficienţă hepatică, poate fi observată o creştere de aproximativ 2 până la 3 ori a expunerii la ciclosporină. În cadrul unul studiu efectuat la pacienţi cu boală hepatică, cu ciroză demonstrată în urma biopsiei, timpul terminal de înjumătăţire plasmatică a fost de 20,4 ore (interval între 10,8 la 48,0 ore) comparativ cu 7,4 la 11,0 ore la subiecţii sănătoşi.

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

5.3 Date preclinice de siguranţă

Ciclosporina nu a avut efecte teratogene la şobolani şi iepuri în cazul administrării orale (până la 300 mg/kg/zi). Ciclosporina a fost embriotoxică şi fetotoxică, aşa cum este indicat prin scăderea greutăţii fetale, împreună cu retard scheletic asociat. Dozele care nu determină efecte adverse (NOAEL) sunt sub doza maximă recomandată la om (DMRO), în funcție de suprafața corporală (SC). Femelele de șobolan gestante cărora li s-au administrat intravenos doze de ciclosporină de 6 şi 12 mg/kg/zi de (sub DMRO, pe baza SC) au avut fetuşi cu o incidenţă crescută a defectului septal ventricular.

În cadrul a două studii publicate, la iepurii expuşi la ciclosporină *in utero* (10 mg/kg şi zi, subcutanat) s-au constatat un număr redus de nefroni, hipertrofie renală, hipertensiune arterială sistemică şi insuficienţă renală progresivă, până la vârsta de 35 de săptămâni. Aceste date nu au fost demonstrate la alte specii, iar relevanţa la om nu este cunoscută.

Într-un studiu privind dezvoltarea peri-natală și post-natală efectuat la șobolan, ciclosporina a crescut mortalitatea pre-implantare şi post-implantare şi a redus creşterea în greutate a puilor supravieţuitori, la cea mai mare doză de 45 mg/kg/zi. NOAEL este sub DMRO în funcție de SC.

Într-un studiu de fertilitate efectuat la şobolan, nu s-au observat reacţii adverse asupra fertilităţii şi reproducerii la doze de până la 15 mg/kg/zi (sub DMRO în funcție de SC) la şobolani masculi şi femele.

Ciclosporina a fost testată printr-un număr de teste *in vitro* şi *in vivo* pentru detectarea genotoxicităţii, fără a evidenţia dovezi ale unui potenţial mutagen relevant din punct de vedere clinic.

Studiile de carcinogeneză au fost efectuate la femele şi masculi de şobolani şi şoareci. Într-un studiu la şoareci, cu durata de 78 de săptămâni, la doze de 1, 4 şi 16 mg/kg şi zi, s-a evidenţiat o tendinţă semnificativă din punct de vedere statistic, de apariţie a limfoamelor limfocitice la femele, iar incidenţa carcinoamelor hepatocelulare au depăşit semnificativ valoarea de control, la mijlocul dozei administrate la masculi. În cadrul unui studiu la şobolani, cu durata de 24 de luni, la doze de 0,5 mg/kg, 2 mg/kg şi 8 mg/kg şi zi, adenoamele celulelor insulare pancreatice au depăşit semnificativ rata de control la administrarea dozei scăzute. Carcinoamele hepatocelulare, cât şi adenoamele celulelor insulare pancreatice nu au fost dependente de doză.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Alfa-tocoferol
Alcool etilic absolut
Propilenglicol
Mono-di-trigliceride din ulei de porumb
Hidroxistearat macrogolglicerol /Ulei de ricin hidrogenat polioxietilat 40 (Cremophor RH 40)

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.
A se utiliza în 2 luni de la prima deschidere.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Sandimmun Neoral soluţie orală trebuie păstrat la temperaturi cuprinse între 15 şi 30°C, nu sub 20°C mai mult de 1 lună, deoarece conţine componente uleioase naturale care tind să se solidifice la temperaturi reduse. La temperaturi de sub 20°C, poate apărea o formaţiune gelatinoasă care este, totuşi, reversibilă când soluția orală este păstrată la temperaturi de până la 30°C înainte de utilizare. Ulterior, pot fi observate particule minore de peliculă sau un uşor sediment. Aceste fenomene nu afectează eficacitatea şi siguranţa medicamentului, iar dozarea cu ajutorul pipetei rămâne corectă. Pentru condiții de păstrare după prima deschidere, a se vedea pct. 6.3.

6.5 Natura si conţinutul ambalajului

Cutie cu flacon din sticlă brună cu capac de aluminiu și dop de cauciuc a 50 ml soluție orală și kit de administrare.

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

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Sandimmun Neoral soluţie orală este furnizat împreună cu două seringi pentru măsurarea dozelor. Seringa de 1 ml este folosită pentru măsurarea dozelor mai mici sau egale cu 1 ml (fiecare gradaţie de 0,05 ml

corespunde la 5 mg de ciclosporină). Seringa de 4 ml este folosită pentru măsurarea dozelor mai mari de 1 ml până la 4 ml (fiecare gradaţie de 0,1 ml corespunde la 10 mg de ciclosporină).

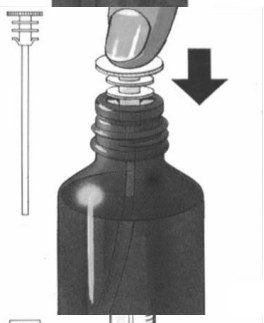
Utilizarea iniţială a Sandimmun Neoral soluţie orală

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

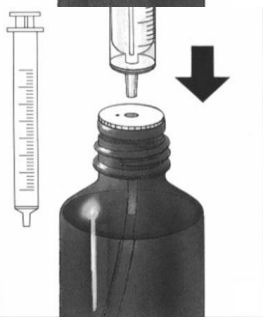
2. Se rupe complet inelul de siguranţă.

3. Se îndepărtează dopul gri şi se aruncă.

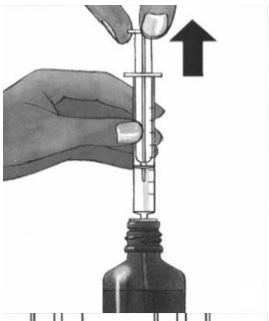
4. Se împinge ferm tubul cu opritorul alb, în gâtul flaconului.



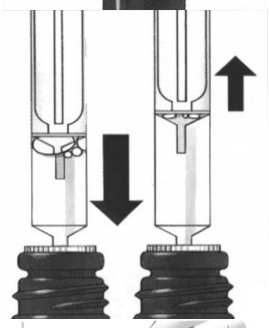
5. Se alege seringa în funcţie de volumul prescris. Pentru un volum mai mic sau egal cu 1 ml, se foloseşte seringa de 1 ml. Pentru un volum mai mare de 1 ml, se foloseşte seringa de 4 ml. Se introduce vârful seringii în opritorul alb.



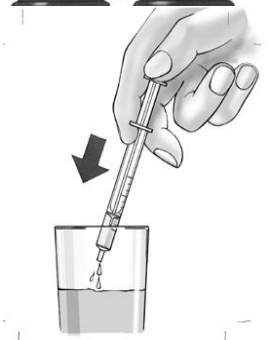
6. Se extrage volumul de soluţie prescris (se poziţionează partea inferioară a pistonului în faţa gradaţiei care corespunde volumului prescris).



7. Se elimină orice bule de aer prin apăsarea şi retragerea de câteva ori a pistonului înainte de îndepărtarea din flacon a seringii conţinând doza prescrisă. Prezenţa unor bule mici nu va modifica doza în niciun fel şi nu este importantă.



8. Medicamentul din seringă se transferă într-un pahar mic care conţine puţin lichid (nu suc de grapefruit). Se evită contactul dintre seringă şi lichidul din pahar. Medicamentul poate fi amestecat înainte de a-l bea. Se amestecă şi se bea tot amestecul imediat. Medicamentul se administrează imediat după preparare.



9. După folosire, se şterge seringa pe exterior cu un şerveţel uscat şi se aşează în cutie. Opritorul alb şi tubul trebuie să rămână la nivelul flaconului. Se închide flaconul cu dopul prevăzut.

Utilizare ulterioară
Se începe de la pct. 5.

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

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

6025/2013/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Decembrie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2024

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România.