

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sandimmun Neoral 25 mg capsule moi

Sandimmun Neoral 50 mg capsule moi

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține ciclosporină 25 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Etanol: 25 mg/capsulă. Sandimmun Neoral capsule moi conține 11,8% v/v etanol (9,4% m/v).

Propilenglicol: 46,42 mg/capsulă.

Hidroxistearat macrogolglicerol/ulei de ricin hidrogenat polioxietilat 40: 101,25 mg/capsulă.

Fiecare capsulă conține ciclosporină 50 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Etanol: 50 mg/capsulă. Sandimmun Neoral capsule moi conține 11,8% v/v etanol (9,4% m/v).

Propilenglicol: 90,36 mg/capsulă.

Hidroxistearat macrogolglicerol/ulei de ricin hidrogenat polioxietilat 40: 202,5 mg/capsulă.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă moale

Capsule de culoare albastru-gri, ovale, gelatinoase moi inscripționate cu „NVR 25mg” cu culoare roșie.

Capsule de culoare galben-alb, alungite, gelatinoase moi, inscripționate cu „NVR 50mg” cu culoare roșie.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Indicații în transplant

*Transplant de organe*

Prevenirea respingerii grefei în transplanturi de organe.

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

*Transplant de măduvă osoasă*

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

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

### Indicații non-transplant

#### *Uveită endogenă*

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

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

#### *Sindrom nefrotic*

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

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

#### *Artrita reumatoidă*

Tratamentul artritei reumatoide active severe.

#### *Psoriazis*

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

#### *Dermatita atopică*

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

## **4.2 Doze și mod de administrare**

### Doze

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

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

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

### Transplant

#### *Transplant de organe*

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

Când se administrează Sandimmun 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, ca și tratament inițial).

#### *Transplant de măduvă osoasă*

Doza inițială trebuie administrată cu o zi înaintea efectuării transplantului. În majoritatea cazurilor, Sandimmun concentrat pentru soluție perfuzabilă este preferat în acest scop. Doza intravenoasă recomandată este de 3 până la 5 mg/kg și zi. Perfuzarea este continuată cu doze cuprinse în acest interval

în perioada imediată de după transplant de până la 2 săptămâni, înainte de trecerea la tratamentul de întreținere cu Sandimmun Neoral administrat oral, în doze zilnice de aproximativ 12,5 mg/kg divizate în 2 prize.

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

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

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

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

#### Non-transplant

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

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

Este necesară monitorizarea regulată a tensiunii arteriale.

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

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

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

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

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

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

#### *Uveită endogenă*

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

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

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

Cauzele infecțioase ale uveitei trebuie excluse înainte de administrarea imunosupresoarelor.

#### *Sindromul nefrotic*

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

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

- adulți: 5 mg/kg
- copii: 6 mg/kg

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

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

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

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

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

#### *Artrita reumatoidă*

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

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

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

### *Psoriazis*

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

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

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

### *Dermatită atopică*

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

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

### *Trecerea de la o formă farmaceutică cu administrare orală 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, concentrațiile de ciclosporină din sângele integral sunt comparabile. La mulți pacienți, totuși, pot apărea concentrații plasmatice maxime mai mari ( $C_{max}$ ) și o expunere crescută la medicament (ASC). La un mic procent dintre pacienți, aceste modificări sunt mai pronunțate și pot avea o importanță clinică. Suplimentar, absorbția ciclosporinei din Sandimmun Neoral cu administrare orală este mai puțin variabilă, iar corelația dintre concentrații plasmatice și 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 duce la o expunere crescută la medicament, trebuie respectate următoarele reguli:

La pacienții cu transplant, administrarea orală de Sandimmun Neoral trebuie începută cu aceeași doză zilnică ca și în cazul formei farmaceutice cu administrare orală de Sandimmun. Concentrațiile 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 siguranță, cum sunt funcția renală și tensiunea arterială, vor fi monitorizați în primele 2 săptămâni de la conversie. Dacă valorile concentrațiilor de ciclosporină din sânge depășesc valorile terapeutice și/sau parametrii clinici de siguranță se înrăutățesc, dozele trebuie ajustate după cum este necesar.

La pacienții fără transplant, administrarea orală de Sandimmun Neoral trebuie începută cu aceeași doză zilnică ca și ca și în cazul formei farmaceutice cu administrare orală de Sandimmun. La 2, 4 și

8 săptămâni de la conversie, trebuie monitorizate funcția renală și tensiunea arterială. Dacă tensiunea arterială depășește valoarea anterioară 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 și „Precauții suplimentare” de la pct. 4.4). În cazul unei toxicități neașteptate sau a ineficienței ciclosporinei, trebuie monitorizate și concentrațiile plasmatiche ale acesteia.

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

#### Grupe speciale de pacienți

##### Pacienți cu insuficiență renală

Toate indicațiile

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

##### Indicații non-transplant

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

##### Pacienți cu insuficiență hepatică

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

##### Copii și adolescenți

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

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

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

Experiența cu Sandimmun Neoral la vârstnici este limitată.

În cadrul studiilor clinice cu ciclosporină administrată pe cale orală pentru tratamentul artritei reumatoide, pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste această vârstă au prezentat o mai mare probabilitate de a dezvolta hipertensiune arterială sistolică indusă de terapie și de a înregistra creșteri ale creatininei serice de  $\geq 50\%$  peste valoarea inițială după 3 până la 4 luni de terapie.

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

#### Mod de administrare

##### Administrare orală

Sandimmun Neoral capsule moi trebuie înghițite întregi.

### 4.3 Contraindicații

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

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

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

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### Supraveghere medicală

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

#### Limfoame și alte tulburări maligne

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

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

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

#### Infecții

Ca și alte imunosupresoare, ciclosporina expune pacienții la apariția de infecții bacteriene, fungice, parazitare și virale variate, deseori cu microorganisme oportuniste. Activarea unei infecții latente cu *Polyomavirus* care poate duce la nefropatie asociată cu *Polyomavirus* (PVAN), mai ales nefropatie asociată cu virusul BK (BKVN) sau cu leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) asociată virusului JC (PML) a fost observată la pacienții cărora li se administrează ciclosporină. Aceste condiții sunt deseori asociate cu doze totale mari de medicamente imunosupresoare și trebuie avute în vedere la diagnosticarea diferențială a pacienților cu imunosupresie, cu disfuncție renală sau simptome neurologice. S-au raportat consecințe grave și/sau letale. Trebuie aplicate măsuri terapeutice eficiente, mai ales la pacienții tratați cu imunosupresoare multiple, pe termen lung.

#### Toxicitate renală

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

### Hepatotoxicitate

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

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

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

### Monitorizarea concentrațiilor plasmatiche de ciclosporină (vezi pct. 4.2)

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

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

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

### Hipertensiune arterială

Monitorizarea regulată a tensiunii arteriale este necesară în timpul tratamentului cu Sandimmun 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 cazuri rare, că Sandimmun Neoral produce o creștere ușoară și reversibilă a concentrațiilor lipidelor din sânge, se recomandă determinarea lipidemiei înainte tratamentul și după prima lună de tratament. Dacă valoarea lipidemiei a crescut, se va reduce cantitatea de grăsimi din alimentație și chiar doza de medicament, dacă este necesar.

### Hiperkaliemie

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

### Hipomagneziemie

Ciclosporina crește eliminarea magneziului din organism. Aceasta poate duce la hipomagneziemie, mai ales în perioada peri-transplant. De aceea, se recomandă controlul magneziemiei în perioada peri-



transplant, mai ales dacă apar simptome/semne neurologice. Dacă se consideră necesar se poate administra magneziu suplimentar.

#### Hiperuricemie

Este necesară precauție la pacienții cu hiperuricemie.

#### Vaccinuri cu virusuri vii atenuate

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

#### Interacțiuni

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

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

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

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

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

#### Precauții suplimentare la indicațiile non-transplant

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

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

#### Precauții suplimentare în uveita endogenă

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

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

#### Precauții suplimentare în sindromul nefrotic

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

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

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

#### Precauții suplimentare în artrita reumatoidă

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

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

#### Precauții suplimentare în psoriazis

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

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

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

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

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

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

#### Precauții suplimentare în dermatita atopică

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

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

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

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

Limfadenopatia observată în cursul tratamentului cu ciclosporină trebuie supravegheată regulat.

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

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

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

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

#### Utilizarea la copii și adolescenți fără transplant

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

#### Excipienți speciali: ulei de ricin hidrogenat polioxietilat 40

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

#### Excipienți speciali: Etanol

Sandimmun Neoral conține 25, 50 mg alcool (etanol) în fiecare capsulă de Sandimmun Neoral 25 mg, 50 mg, echivalent cu 11,8% v/v. O doză de 500 mg de Sandimmun Neoral conține 500 mg etanol, echivalentul a aproximativ 13 ml bere sau 5 ml vin.

Volumul mic de alcool din acest medicament nu va avea efecte vizibile.

#### Excipienți speciali: sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) în fiecare dintre capsulele de 25, 50 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Interacțiuni medicamentoase

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

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

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

Medicamentele cunoscute a scădea sau crește biodisponibilitatea ciclosporinei: la pacienții cu transplant, sunt necesare măsurarea frecventă a concentrațiilor ciclosporinei și, dacă este cazul,

ajustarea dozei de ciclosporină, mai ales în timpul introducerii sau întreruperii administrării concomitente a medicamentelor. La pacienții tratați pentru indicații non-transplant, relația dintre concentrația plasmatică și efectele clinice este mai puțin stabilită. Dacă medicamentele cunoscute a crește concentrațiile de ciclosporină sunt administrate concomitent, pot fi mai adecvate evaluarea frecvență și monitorizarea atentă a reacțiilor adverse aferente administrării ciclosporinei, decât măsurarea concentrațiilor plasmatice.

#### Medicamente care scad concentrația plasmatică a ciclosporinei

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

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

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

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

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

#### Medicamente care cresc concentrația plasmatică a ciclosporinei

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Canabidiol (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-glicoproteină, 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 plasmatiche 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 plasmatiche ale ciclosporinei, cu ajustarea dozei, dacă este necesar (vezi pct. 4.2 și 4.4).

#### Interacțiuni cu alimentele

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

#### Administrare concomitentă cu risc crescut de apariție a nefrotoxicității

Sunt necesare precauții la administrarea concomitentă de ciclosporină cu alte substanțe active caracterizate de sinergie nefrotoxică, cum sunt: *aminoglicozide (inclusiv gentamicina, tobramicina), amfotericină B, ciprofloxacina, vancomicină, trimetoprim (asociat cu sulfametoxazol), derivați de acid fibric (de exemplu, bezafibrat, fenofibrat); AINS (inclusiv diclofenac, naproxen, sulindac); melfalan, antagoniști ai receptorilor histaminici H<sub>2</sub> (de exemplu, cimetidina, ranitidina); metotrexat (vezi pct. 4.4)*

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

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

#### 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 posibilă ajustare a dozei de ciclosporin pentru a asigura eficacitate continuă.

#### Efectele administrării ciclosporinei asupra altor medicamente

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

Unele exemple sunt enumerate mai jos:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Copii și adolescenți

Studii privind interacțiunile au fost efectuate numai la adulți.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

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

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

Este disponibil un număr limitat de observații la copii expuși la ciclosporină *in utero*, aceștia fiind urmăriți până la vârsta de aproximativ 7 ani. Funcția renală și tensiunea arterială la acești copii au fost normale. Totuși, nu există studii adecvate și controlate la gravide, de aceea, Sandimmun Neoral va fi utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul terapeutic justifică potențialul risc pentru făt.

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

#### Alăptarea

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

#### Fertilitatea

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

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

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

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

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

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

### Infecții și infestări

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

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

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

### Rezumat tabelar al reacțiilor adverse provenite din studiile clinice

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

#### **Tabelul 2: Reacții adverse provenite din studii clinice**

##### **Tulburări hematologice și limfatice**

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

##### **Tulburări metabolice și de nutriție**

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

##### **Tulburări ale sistemului nervos**

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

##### **Tulburări ale urechii și ale labirintului**

Cu frecvență necunoscută*	Deficiență de auz <sup>#</sup>
---------------------------	--------------------------------

##### **Tulburări vasculare**

Foarte frecvente	Hipertensiune arterială.
Frecvente	Eritem.

##### **Tulburări gastro-intestinale**

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



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

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

#După punerea pe piață au fost raportate tulburări de auz la pacienții cu niveluri ridicate de ciclosporină.

#### Alte reacții adverse provenite din experiența de punere pe piață

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

#### Nefrotoxicitate acută și cronică

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

#### Durere la nivelul extremităților inferioare

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

#### Copii și adolescenți

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

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România  
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

#### **4.9 Supradozaj**

LD<sub>50</sub> orală de ciclosporină este de 2329 mg/kg la șoareci, 1480 mg/kg la șobolani și >1000 mg/kg la iepuri. LD<sub>50</sub> i.v. este de 148 mg/kg la șoareci, 104 mg/kg la șobolani și 46 mg/kg la iepuri.

##### Simptome

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

##### Tratament

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

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

Ciclosporina (cunoscută și ca ciclosporina A) este o polipeptidă ciclică formată din 11 aminoacizi. Este o substanță imunosupresoare potentă, care, la animale, prelungeste supraviețuirea transplanturilor alogene de piele, inimă, rinichi, pancreas, măduvă osoasă, intestin subțire sau plămâni. Studiile efectuate arată că ciclosporina inhibă apariția reacțiilor mediate celular, inclusiv: reacția dirijată împotriva alogrefelor, hipersensibilitatea cutanată întârziată, encefalomielita alergică experimentală, artrita produsă de adjuvantul Freund, reacția greșă-contra-gazdă (GVHD) și, de asemenea, producerea de anticorpi dependentă de limfocitele T. La nivel celular, inhibă sinteza și eliberarea de limfokine, inclusiv de interleukină 2 (factorul de creștere al limfocitelor T, TCGF). Ciclosporina blochează limfocitele aflate în repaus în faza G<sub>0</sub> sau G<sub>1</sub> a ciclului celular și inhibă eliberarea provocată de antigen a limfokinelor de către celulele T activate.

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

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

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

#### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

##### Absorbție

După administrarea orală a Sandimmun Neoral se ating concentrații 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 și  $C_{max}$  cu aproximativ 13% și 33% când Sandimmun Neoral a fost administrat cu o masă cu conținut ridicat de grăsimi. Relația dintre doza administrată și expunerea (ASC) la ciclosporină este liniară în intervalul de doze terapeutice. Variabilitatea pentru ASC și  $C_{max}$  între pacienți și la același pacient este de aproximativ 10-20%. Formele farmaceutice de Sandimmun Neoral soluție și capsule moi sunt bioechivalente.

Administrarea Sandimmun Neoral duce la  $C_{max}$  mai mare cu 59% și la o biodisponibilitate cu aproximativ 29% mai mare decât cele observate în cazul administrării Sandimmun. Datele disponibile indică faptul că, în urma unei treceri 1:1 de la administrarea Sandimmun capsule gelatinoase la Sandimmun Neoral capsule moi, concentrațiile plasmatice sunt comparabile și rămân în intervalul terapeutic dorit. Administrarea Sandimmun Neoral îmbunătățește liniaritatea dozei în expunerea la ciclosporină ( $ASC_B$ ). Aceasta asigură un profil de absorbție mai consecvent, cu o influență mai mică a aportului diurn de alimente sau a ritmului diurn, decât Sandimmun.

### Distribuție

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

### Metabolizare

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

### Eliminare

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 privește datele raportate despre timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al ciclosporinei, acestea depinzând de testul aplicat și de populația țintă. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 6,3 ore la voluntarii sănătoși, de până la 20,4 ore la pacienții cu afecțiuni grave ale ficatului (vezi pct. 4.2 și 4.4). Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții cu transplant renal a fost de aproximativ 11 ore, variind între 4 și 25 de ore.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

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

#### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

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

### Copii și adolescenți

Datele de farmacocinetică provenite de la pacienți copii și adolescenți cărora li s-a administrat Sandimmun Neoral sau Sandimmun sunt foarte limitate. La 15 pacienți cu transplant renal, cu vârstă cuprinsă între 3-16 ani, clearance-ul ciclosporinei din sângele total după administrarea intravenoasă a Sandimmun a fost de  $10,6 \pm 3,7$  ml/min/kg (test: Cyclo-trac specific RIA). În cadrul unui studiu la

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

### 5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

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

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### Conținutul capsulei

Alfa-tocoferol

Etanol anhidru

Propilenglicol

Mono-di-trigliceride din ulei de porumb

Hidroxiestearat macrogolglicerol /ulei de ricin hidrogenat polioxietilat 40

#### Capsula

Oxid negru de fer (E172)

Dioxid de titan (E171)

Glicerol 85%

Propilenglicol

Gelatină

#### Cerneala de inscripționare

Acid carminic (E120)

Clorură de aluminiu hexahidrat

Hidroxid de sodiu

Propilenglicol  
Hipromeloză / Hidroxipropil metilceluloză 2910  
Izopropanol / Izopropil alcool

#### Conținutul capsulei

Alfa-tocoferol  
Etanol anhidru  
Propilenglicol  
Mono-di-trigliceride din ulei de porumb  
Hidroxistearat macrogolglicerol /ulei de ricin hidrogenat polioxietilat 40

#### Capsula

Dioxid de titan (E171)  
Glicerol 85%  
Propilenglicol  
Gelatină

#### Cerneala de inscripționare

Acid carminic (E120)  
Clorură de aluminiu hexahidrat  
Hidroxid de sodiu  
Propilenglicol  
Hipromeloză / Hidroxipropil metilceluloză 2910 Izopropanol / Izopropil alcool

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate. Creșterile de temperatură de până la 30°C, pentru maximum 3 luni în total, nu afectează calitatea medicamentului. Sandimmun Neoral capsule moi trebuie păstrate în blisterul original până la utilizare. Când se deschide un blister, se observă un miros caracteristic. Acest lucru este normal și nu înseamnă că este ceva în neregulă cu capsula.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Ambalaje conținând blistere din aluminiu, constând dintr-o poliamidă/aluminiu/clorură de polivinil (PA/AL/PVC) pe partea inferioară și folie de aluminiu pe partea superioară.

Cutie cu 10 blistere Al/Al a câte 5 capsule moi

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

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

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Novartis Pharma GmbH,  
Roonstrasse 25, D - 90429 Nürnberg, Germania

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

6023/2013/01

6024/2013/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Decembrie 2013

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale