

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1 DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Sandimmun Neoral 100 mg/ml soluție orală

2 COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml de soluție orală conține ciclosporină 100 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Alcool: 94,70 mg/ml. Sandimmun Neoral soluție orală conține 12% v/v alcool (9,5% m/v).

Propilenglicol: 94,70 mg/ml.

Macrogolglicerol hidroxistearat: 383,70 mg/ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală

Soluție limpede, de culoare ușor galben-maronie.

Formula Sandimmun Neoral este preconcentrat în microemulsie.

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 alți agenți imunosupresori.

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 care amenință vederea, de etiologie neinfecțioasă, 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 nerologice.

Sindrom nefrotic

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

Sandimmun Neoral poate fi folosit pentru a induce remisiunea și pentru a o menține. Poate fi de asemenea, folosit 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 dozare menționate 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 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, la 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 pentru tratamentul 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 la acest nivel de dozare în perioada imediată de după transplant de până la 2 săptămâni, înainte de trecerea la tratamentul oral de întreținere cu Sandimmun Neoral în doze zilnice de aproximativ 12,5 mg/kg administrate 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 folosit pentru a iniția terapia, doza zilnică recomandată orală 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 doza orală inițială este 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 stabilit un nivel inițial corect al 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 normal 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 sanguine ale ciclosporinei la indicațiile non-transplant, 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 difuncția 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 orale. Se recomandă consultarea unui medic cu experiență în administrarea ciclosporinei.

Cu excepția pacienților cu uveită endogenă care amenință 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 eficace și bine tolerată trebuie stabilită la nivel 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 stabilite de siguranță, tratamentul cu Sandimmun Neoral trebuie întrerupt.

Uveită endogenă

Pentru inducerea remisiunii se recomandă inițial 5 mg/kg și zi oral, 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 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 nivelul minim eficient, 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 divizată în 2 prize orale.

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

- adulți: 5 mg/kg
- copii: 6 mg/kg

La pacienții cu funcția renală afectată, 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 steroizi.

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 siguranța, 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 nivelul minim eficient.

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). Sandimmun Neoral poate fi, de asemenea, combinat cu doze săptămânale mici de metotrexat la pacienții care au răspuns insuficient la tratamentul cu metotrexat în monoterapie, folosind inițial Sandimmun Neoral 2,5 mg/kg și zi, divizate 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. Datorită variațiilor interindividuale, tratamentul trebuie adaptat fiecărui pacient. Pentru inducerea remisiunii, doza inițială recomandată este de 2,5 mg/kg și zi, 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 5 mg/kg și zi sau la cei la care doza eficientă nu este compatibilă cu măsurile de siguranță stabilite (vezi pct. 4.4).

Dozele inițiale de 5 mg/kg corp 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 eficientă anterioară. La unii pacienți poate fi necesară continuarea tratamentului de întreținere.

Pentru tratamentul de întreținere, dozele trebuie adaptate individual până la nivelul minim eficient și nu trebuie să depășească 5 mg/kg și zi.

Dermatita atopică

Tratamentul cu Sandimmun Neoral trebuie inițiat de medici cu experiență în diagnosticarea și tratamentul dermatitei atopice. Datorită variabilității acestei boli, tratamentul trebuie individualizat. Doza recomandată este de 2,5-5 mg/kg și zi, în 2 prize orale. 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 un răspuns satisfăcător a fost atins, doza trebuie redusă progresiv și, dacă este posibil, tratamentul cu Sandimmun Neoral 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 eficient 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 maxime mai mari (C_{max}) și o expunere crescută la medicament (ASC). La un mic procentaj 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 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 conduce 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, precum funcția renală și tensiunea arterială, vor fi monitorizați în primele 2 săptămâni de la conversie. Dacă nivelurile de ciclosporină din sânge depășesc nivelurile terapeutice și/sau parametrii clinici de siguranță se înrăutățesc, dozarea trebuie ajustată ca atare.

La pacienții fără transplant, administrarea orală de Sandimmun Neoral trebuie începută cu aceeași doză zilnică 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 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 și „Precauții suplimentare” de la pct. 4.4). În cazul unei toxicități neașteptate sau a ineficienței 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 concentrațiilor sanguine ale ciclosporinei la pacienții cu transplant.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

Toate indicațiile

Ciclosporina este supusă unei minime eliminări renale, iar farmacocinetica sa nu este afectată 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 funcția renală afectată 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 funcția renală afectată, doza inițială nu trebuie să depășească 2,5 mg/kg și zi.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Ciclosporina este metabolizată extensiv de ficat. 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 nivelurile sanguine în intervalul-țintă recomandat (vezi pct. 4.4 și 5.2) și se recomandă monitorizarea concentrațiilor sanguine 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 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 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 sistolică la terapie și de a înregistra creșteri ale creatininei serice de $\geq 50\%$ peste valoarea inițială după 3 până la 4 luni de terapie.

Selecția dozei pentru un pacient vârstnic trebuie făcută cu precauție, de obicei, începând de la nivelul inferior al intervalului de dozare, reflectând frecvența mai mare a funcțiilor scăzute 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 soluție orală trebuie diluat de preferat cu suc de portocale sau mere. Totuși, pot fi folosite și alte băuturi răcoritoare, după gust. Imediat înainte de a fi băută, soluția trebuie agitată bine. Din cauza unei posibile interacțiuni cu enzimele citocromului P-450, pentru diluarea soluției trebuie evitat suc de grapefruit (vezi pct. 4.5). Seringa nu trebuie să intre în contact cu diluantul. În cazul în care se curăță seringă, nu se clătește, ci se șterge pe dinafară cu o batistă uscată (vezi pct. 6.6).

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului
Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

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

Administrarea în asociere cu produse 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 plasmatică 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 transplantați care primesc medicamentul trebuie supravegheați în saloane dispunând de toate dotările de laborator și 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 nivelul și durata tratamentului imunosupresor decât de folosirea unor agenți specifici.

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

Având în vedere riscul posibil de neoplazii de piele, 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 administrarea concomitentă de raze ultraviolete sau fotochemoterapie PUVA.

Infecții

Ca și alte imunosupresoare, ciclosporina expune pacienții la apariția de infecții variate bacteriene, fungice, parazitare și virale, deseori cu agenți oportuniști. 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 pacienții cărora li se administrează ciclosporină. Aceste condiții sunt deseori asociate cu un nivel imunosupresiv total ridicat și trebuie avute în vedere la diagnosticarea diferențiată a pacienților cu imunosupresie, cu funcție renală afectată sau simptome neurologice. S-au raportat consecințe grave și/sau fatale. 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 creatininei și ureei în plasmă 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 datorate rejetului 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, de asemenea, determina creșteri dependente de doză și reversibile ale bilirubinei din plasmă și, ocazional, 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 medicații cu administrare concomitentă și 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 de ciclosporină (vezi pct. 4.2)

La utilizarea Sandimmun Neoral la pacienții cu transplant, monitorizarea de rutină a valorilor plasmatiche ale ciclosporinei este măsură importantă de siguranță. Pentru monitorizarea nivelurilor de ciclosporină în sângele integral, este de preferat utilizarea unui anticorp monoclonal specific (dozarea medicamentului original), deși se poate folosi și cromatografia de lichide de înaltă performanță (HPLC), care dozează, de asemenea, 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 cel nespecific, pentru a stabili o doză care să asigure o imunosupresie adecvată.

La pacienții non-transplant, poate fi relevantă monitorizarea ocazională a concentrațiilor sanguine 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 că nivelul 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 dozare, coroborate cu parametrii clinici și 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 creștere ușoară și reversibilă a lipidelor din sânge, se recomandă determinarea lipidelor înaintea tratamentului și după prima lună de tratament. Dacă nivelul lipidelor a crescut, se va reduce cantitatea de grăsimi din alimentație și chiar doza de medicament, dacă este necesar.

Hiperkaliemie

Ciclosporina crește riscul hiperkaliemiei, în special la pacienții cu disfuncție renală. Este necesară precauție, 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 antagoniști ai receptorilor ai 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 atenuate vii

În timpul tratamentului cu ciclosporină, vaccinarea poate fi mai puțin eficientă. Trebuie evitată administrarea de vaccinuri 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 ciclosporinei împreună 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 în asociere cu ciclosporina, dozajul statinelor trebuie redus 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 care îi predispun la 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 combinație trebuie administrată 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 corectă, inițială, 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 trebuie administrat cu precauție la pacienții cu sindromul neurologic Behçet. Statutul neurologic al acestor pacienți trebuie monitorizat cu atenție.

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

Precauții suplimentare în sindromul nefrotic

Pacienții cu nivel inițial anormal al funcției renale trebuie tratați cu 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 cazuri rare, s-au observat leziuni renale morfopatologice asociate cu Sandimmun Neoral fără creșterea creatininei în plasmă. Așadar, se recomandă biopsie renală la pacienții cu nefropatie, cu leziuni minime, dependenți de steroizi, 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 fiecare 4-8 săptămâni, în funcție de stabilitatea bolii, medicația asociată și bolile existente. Controale mai frecvente sunt necesare atunci când doza de Sandimmun Neoral crește, când se începe un tratament concomitent cu un antiinflamator nesteroidian sau se crește doza acestuia. Întreruperea tratamentului poate fi, de asemenea, necesară și dacă hipertensiunea arterială apărută în timpul tratamentului cu Sandimmun Neoral nu poate fi controlată cu terapie antihipertensivă corespunzătoare.

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 folosit în combinație cu metotrexat din cauza sinergiei nefrotoxice.

Precauții 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

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

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

La pacienții cu psoriazis tratați cu ciclosporină, ca și la cei tratați cu mijloace imunosupresoare convenționale, s-a observat apariția 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. Pacienții cu leziuni maligne sau premaligne ale pielii trebuie tratați cu Sandimmun Neoral doar după tratarea 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 care primesc Sandimmun Neoral nu trebuie să facă concomitent radiații cu raze ultraviolete B sau fotochemoterapie PUVA.

Precauții 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.

Experiența cu Sandimmun Neoral la copiii 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 des asociată cu senzație de episoade acute de dermatită atopică care invariabil dispar de la sine sau odată cu ameliorarea generală pe parcursul bolii.

Limfadenopatia observată în tratamentul 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 vindecate înainte de inițierea unui tratament cu Sandimmun Neoral, dar nu constituie însă un motiv pentru întreruperea lui decât în cazurile severe.

Infecțiile pielii cu *Staphylococcus aureus* nu constituie o contraindicație majoră pentru terapia cu Sandimmun Neoral, dar trebuie controlate cu agenți antibacterieni adecvați. Eritromicina administrată oral, care poate crește absorbția ciclosporinei în sânge (vezi pct. 4.5), trebuie evitată. Dacă nu există alternativă, se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatiche ale ciclosporinei, funcția renală și reacțiile adverse ale ciclosporinei.

Pacienții care primesc 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 de sub 16 ani, fără 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 94,7 mg alcool (etanol) într-un ml, echivalent cu 12% v/v. O doză de 500 mg de Sandimmun Neoral conține 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 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 mulți agenți care cresc sau scad concentrația ciclosporinei în plasma sau sângele integral prin inhibiția sau inducția 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 și al polipeptidei anionice organice transportoare (PTAO) și poate determina creșterea nivelurilor plasmatiche ale comedicației 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 non-transplant, relația dintre concentrația sanguină și efectele clinice este mai puțin stabilită. Dacă medicamentele cunoscute a crește concentrațiile de ciclosporină sunt administrate concomitent, pot fi mai adecvate evaluarea frecventă și monitorizarea atentă a reacțiilor adverse aferente administrării ciclosporinei decât măsurarea concentrațiilor sanguine.

Medicamente care scad concentrația plasmatică a ciclosporinei

Se anticipează că toți inductorii CYP3A4 și/sau ai P-glicoproteinei vor scădea concentrațiile ciclosporinei. Exemple de medicamente care scad concentrația plasmatică a ciclosporinei sunt: *Barbiturice, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina; nafcilina, sulfamidina i.v., probucol, orlistat, hypericum perforatum (sunătoarea), ticlopidina, sulfpirazona, terbinafină, bosentan.*

Produsele 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 metabolismul intestinal și hepatic al 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 conduce la concentrații mărite ale ciclosporinei. Exemple sunt:

Nicardipina, metoclopramida, contraceptivele orale, metilprednisolon (in doza mare), alopurinol, acidul colic și derivații săi, inhibitori de protează, imatinib, colchicina, nefazodona.

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

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

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

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

Amiodarona crește substanțial concentrația plasmatică a ciclosporinei și, în același timp, crește valoarea creatininei plasmatice. 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 *danzazolul* 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 ar putea crește 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-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 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).

Interacțiuni cu alimentele

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

Combinatii cu risc crescut de apariție a nefrotoxicității

Sunt necesare precauții la folosirea ciclosporinei concomitent cu alte substanțe active caracterizate de sinergie nefrotoxică, cum sunt: *aminoglicozide (inclusiv gentamicina, tobramicina), amfotericina B, ciprofloxacina, vancomicina, trimetoprim (asociat cu sulfametoxazol), derivați de acid fibric (de exemplu, bezafibrat, fenofibrat); AINS (inclusiv diclofenac, naproxen, sulindac); melfalan, antagoniști ai receptorilor histaminici H₂ (de exemplu, cimetidina, ranitidina); metotrexat (vezi pct. 4.4) .*

În timpul administrării unui medicament care poate crește sinergia nefrotoxică, trebuie efectuată o monitorizare îndeaproape 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 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 ciclosporină 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 and PTAO împreună cu ciclosporină poate crește concentrațiile plasmatice 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 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 pacienții cu semne și simptome de miopatie sau la cei cu factori de risc care îi predispun la afectare renală severă, inclusiv insuficiență 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 atenție la administrarea concomitentă a ciclosporinei împreună cu lercanidipină (vezi pct. 4.4).

În urma administrării concomitente a ciclosporinei și *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 și aliskirenului (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 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* și ciclosporinei a dus la o creștere semnificativă a biodisponibilității diclofenacului, având ca posibilă consecință afectarea reversibilă a funcției renale. Creșterea biodisponibilității 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 creștere a biodisponibilității lor.

Au fost observate creșteri ale creatininei plasmatică 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 sanguine 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 plasmatică 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 unei doze multiple de *ambrisentan* și ciclosporină la voluntari sănătoși a condus la o creștere 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 antraciline* (de exemplu, *doxorubicină*, *mitoxantronă*, *daunorubicină*) la pacienții oncologici cărora li s-au administrat intravenos și concomitent antibiotice antraciline și doze foarte mari de ciclosporină.

În timpul tratamentului cu ciclosporină, vaccinarea poate fi mai puțin eficientă, iar utilizarea vaccinurilor atenuate vii 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 însărcinate este limitată. Femeile gravide cărora li se administrează terapii cu imunosupresoare după transplant, inclusiv ciclosporina și regimuri care conțin ciclosporină, prezintă riscul de parturiție prematură (<37 săptămâni).

Este disponibil un număr limitat de observații la copii expuși la ciclosporină *in utero*, 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 folosit în timpul sarcinii numai dacă beneficiul terapeutic justifică potențialul risc pentru făt. Conținutul de alcool al formulărilor 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 formulărilor de Sandimmun Neoral trebuie luat în considerare și la femeile care alăptează (vezi pct. 4.4). Femeile care fac tratament 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 dozelor mari inițiale și a terapiei de întreținere mai îndelungată, necesară 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 regimuri 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,

aggravate, iar reactivarea infecțiilor cu Polyomavirus poate conduce 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 regimuri care conțin ciclosporină, prezintă un risc ridicat de apariție a limfoamelor, tulburărilor limfoproliferative și altor tumori, mai ales ale pielii. Frecvența tumorilor crește odată cu intensitatea și durata terapiei (vezi pct. 4.4). Unele tumori pot fi fatale.

Rezumat tabelar al reacțiilor adverse provenite din studii 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 enumerate 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, hiperuricemia, hiperkalemia, 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 [#]
---------------------------	--------------------------------

Tulburări vasculare

Foarte frecvente	Hipertensiune.
Frecvente	Eritem.

Tulburări gastro-intestinale

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

Tulburări hepatobiliare

Frecvente	Funcție hepatică anormală (vezi pct. 4.4).
-----------	--

Cu frecvență necunoscută*	Hepatotoxicitate și afectare hepatică, inclusiv coleastă, icter, hepatită și insuficiență hepatică, uneori, cu rezultat fatal (vezi pct. 4.4).
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente	Hirsutism.
Frecvente	Acnee, hipertricoză.
Mai puțin frecvente	Erupții alergice.
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	Mialgie, crampe musculare.
Rare	Senzație de slăbire a mușchilor, miopatie.
Cu frecvență necunoscută*	Durere la nivelul extremităților inferioare
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Foarte frecvente	Disfuncție renală (vezi pct. 4.4).
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Rare	Tulburări menstruale, ginecomastie.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
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 coleastă, 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 medicații cu administrare concomitentă și 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 raportat tulburări ale homeostazei ionice, cum sunt hiperkaliemia, hipomagneziemia și hiperuricemia. Cazurile care au raportat 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, cu administrarea dozelor standard de ciclosporină, cu un profil comparabil de siguranță 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

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

LD₅₀ orală de ciclosporină este de 2329 mg/kg la șoareci, 1480 mg/kg la șobolani și >1000 mg/kg la iepuri. LD₅₀ 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 orale de ciclosporină de până la 10 g (aproximativ 150 mg/kg) au fost tolerate cu consecințe clinice relativ minore, precum vărsături, somnolență, cefalee, tahicardie și, la câțiva pacienți, deteriorarea moderat gravă, reversibilă, a funcției renale. Totuși, au fost raportate simptome serioase de intoxicație în urma unei supradoze parenterale accidentale cu ciclosporină la nou-născuții prematuri.

Tratament

În toate cazurile de supradozaj, trebuie urmate măsurile generale de asistență și trebuie aplicat tratament simptomatic. Vărsăturile forțate 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 un agent imunosupresor potent, care, la animale, prelungeste supraviețuirea transplanturilor alogene de piele, inimă, rinichi, pancreas, măduvă osoasă, intestin subțire sau plămâni. Studiile făcute arată că ciclosporina inhibă apariția reacțiilor mediate celulare, inclusiv: reacția dirijată împotriva alogrefelor, hipersensibilitatea cutanată întârziată, encefalomielite alergică experimentală, artrita produsă de adjuvantul Freund, reacția greșă-contra-gazdă (GVHD) și, de asemenea, producția de anticorpi dependentă de limfocitele T. La nivel celular, inhibă sinteza și eliberarea de limfokine, inclusiv de interleukina 2 (factorul de creștere al limfocitelor T, TCGF). Ciclosporina blochează limfocitele aflate în repaus în faza G₀ sau G₁ 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 agenții citostatici, 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 eficientă 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) ciclosporinei este lineară în intervalul terapeutic de dozare. Variabilitatea pentru ASC și C_{max} la diverși pacienți și același pacient este de aproximativ de 10-20%. Sandimmun Neoral soluție și capsule moi sunt bioechivalente.

Administrarea Sandimmun Neoral conduce la C_{max} mai mare cu 59% și 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, concentrațiile plasmatică din sângele integral sunt comparabile și rămân în intervalul terapeutic dorit. Administrarea Sandimmun Neoral îmbunătățește linearitatea 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 este distribuită mult în afara volumului sanguin, 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 pe proteinele plasmatică, 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 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 privește datele raportate despre timpul terminal de înjumătățire plasmatică 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 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 în urma biopsiei, timpul terminal de înjumătățire plasmatică 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 vârsta 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/zi subcutanat) au indicat un număr redus de nefroni, hipertrofie renală, hipertensiune sistemică și insuficiență renală progresivă până la vârsta de 35 de săptămâni. Femelele gestante de șobolani care au primit 12 mg/kg/zi de ciclosporină administrată intravenos (de două ori doza recomandată la om prin administrare intravenoasă) au produs fetuși cu o incidență crescută a defectului septal ventricular. Aceste date nu au fost demonstrate la alte specii, iar relevanța lor la om este necunoscută. 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 incidența carcinoamelor hepatocelulare au depășit semnificativ valoarea de control, la mijlocul dozei administrate la masculi. 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 rata de control la administrarea dozei scăzute. Carcinoamele hepatocelulare, cât și adenoamele celulelor insulare pancreatice nu au fost dependente de doză.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

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 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

A se utiliza în 2 luni de la prima deschidere.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Sandimmun Neoral soluție orală trebuie păstrat la temperaturi cuprinse între 15 și 30°C, nu sub 20°C mai mult de 1 lună, deoarece conține componente uleioase naturale care tind să se solidifice la temperaturi reduse. La temperaturi de sub 20°C, poate apărea o formațiune gelatinoasă care este, totuși, 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 ușor sediment. Aceste fenomene nu afectează eficacitatea și siguranța medicamentului, iar dozarea cu ajutorul pipetei rămâne corectă. Pentru condiții de păstrare după prima deschidere, a se vedea pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul 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 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Sandimmun Neoral soluție 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 gradație 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 gradație de 0,1 ml corespunde la 10 mg de ciclosporină).

Utilizarea inițială a Sandimmun Neoral soluție orală

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



2. Se rupe complet inelul de siguranță.



3. Se îndepărtează dopul gri și se aruncă.



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



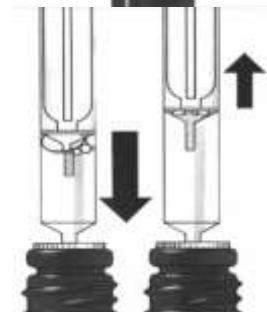
5. Se alege seringa în funcție de volumul prescris. Pentru un volum mai mic sau egal cu 1 ml, se folosește seringă de 1 ml. Pentru un volum mai mare de 1 ml, se folosește seringă de 4 ml. Se introduce vârful seringii în opritorul alb.



6. Se extrage volumul de soluție prescris (se poziționează partea inferioară a pistonului în fața gradației care corespunde volumului prescris).



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



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



9. După folosire, se șterge seringă pe exterior cu un șervețel uscat și se așează în cutie. Opritorul alb și 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. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Pharma GmbH,

Roonstrasse 25, D - 90429 Nürnberg, Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

6025/2013/01

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.