

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Sandimmun 50 mg/ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Infúzny koncentrát Sandimmun obsahuje 50 mg cyklosporínu v 1 ml. Každá 1 ml ampulka obsahuje 50 mg cyklosporínu. Každá 5 ml ampulka obsahuje 250 mg cyklosporínu.

Pomocné látky so známym účinkom.

Etanol: 278 mg/ml. Sandimmun 50 mg/ml infúzny koncentrát obsahuje približne 34 v/v % etanolu (27,8 % m/v etanolu).

Polyoxyetylénovaný ricínový olej/Polyoxyl-35-ricínový olej: 650 mg/ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát.

Číry, hnedožltý olejovitý koncentrát.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Transplantačné indikácie

Transplantácia solidných orgánov

Prevenia odvrhnutia štepu po transplantácii solídneho orgánu.

Liečba celulárneho odvrhnutia transplantátu u pacientov, ktorí predtým dostávali iné imunosupresíva.

Transplantácia kostnej drene

Prevenia odvrhnutia štepu po alogénnej transplantácii kostnej drene a kmeňových buniek.

Prevenia alebo liečba choroby štep-proti-hostiteľovi (GVHD).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Udávané rozmedzia dávok na perorálne podanie majú slúžiť iba ako usmernenie.

Sandimmun má predpisovať iba lekár so skúsenosťami s imunosupresívnou liečbou a/alebo transplantáciou orgánov, alebo lekár, ktorý úzko spolupracuje s týmto špecialistom.

Transplantácia

Transplantácia solidných orgánov

Odporúčaná dávka infúzneho koncentrátu Sandimmun je približne jedna tretina príslušnej perorálnej dávky, a odporúča sa, aby pacienti čo najskôr prešli na perorálnu liečbu.

Pre porovnanie, úvodná perorálna dávka Sandimmunu alebo Sandimmunu Neoral je 10 až 15 mg/kg, podaných v dvoch dávkach, začínajúc 12 hodín pred operáciou. Táto dávka sa ponechá ako denná dávka počas 1 až 2 týždňov po operácii a potom sa postupne znižuje podľa koncentrácií v krvi v súlade s národnými protokolmi imunosupresívnej liečby až do dosiahnutia odporúčanej udržiavacej dávky asi 2 až 6 mg/kg, ktorá sa podáva rozdelená na dve dávky.

Ak sa perorálny Sandimmun alebo Sandimmun Neoral podáva s inými imunosupresívami (napr. kortikosteroidmi alebo ako súčasť liečby troj- alebo štvorkombináciou liekov), môžu sa použiť nižšie dávky (napr. 3 až 6 mg/kg rozdelené na dve dávky ako začiatková liečba).

Transplantácia kostnej drene

Začiatková dávka sa má podať deň pred transplantáciou. Vo väčšine prípadov sa na tento účel zvolí koncentrát na infúzny roztok Sandimmun. Odporúčaná intravenózna dávka je 3 až 5 mg/kg/deň. V infúziách s týmto dávkovaním sa pokračuje v období do 2 týždňov bezprostredne po transplantácii, kým sa prejde na perorálnu udržiavaciu liečbu Sandimmunom alebo Sandimmunom Neoral v denných perorálnych dávkach asi 12,5 mg/kg, ktoré sa podávajú rozdelené na dve dávky.

V udržiavacej liečbe sa má pokračovať aspoň 3 mesiace (lepšie 6 mesiacov), kým sa dávka postupne zníži na nulu do 1 roka po transplantácii.

Ak sa na začatie liečby použije perorálny Sandimmun alebo Sandimmun Neoral, odporúčaná denná dávka je 12,5 až 15 mg/kg, ktoré sa podávajú rozdelené na dve dávky, a začína sa ňou deň pred transplantáciou.

Pri gastrointestinálnych poruchách, ktoré by mohli znížiť absorpciu, môžu byť potrebné vyššie perorálne dávky Sandimmunu alebo Sandimmunu Neoral, alebo použitie intravenóznej liečby Sandimmunom.

Po skončení liečby cyklosporínom vznikne u niektorých pacientov GVHD, ale opätovné začatie liečby zvyčajne vyvoláva priaznivú odpoveď. V týchto prípadoch sa má podať začiatková perorálna saturačná dávka 10 až 12,5 mg/kg, nasledovaná každodenným perorálnym podávaním udržiavacej dávky, ktorá predtým postačovala. Na liečbu miernej, chronickej GVHD sa majú použiť nízke dávky Sandimmunu Neoral.

Osobitné skupiny

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Všetky indikácie

Cyklosporín sa iba minimálne eliminuje obličkami a jeho farmakokinetika nie je výrazne ovplyvnená poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2). Vzhľadom na jeho možné nefrotoxické účinky (pozri časť 4.8) sa však odporúča starostlivo monitorovať funkciu obličiek (pozri časť 4.4).

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Cyklosporín sa vo veľkej miere metabolizuje pečeňou. U pacientov s poruchou funkcie pečene možno pozorovať približne 2- až 3-násobné zvýšenie expozície cyklosporínu. Na udržanie koncentrácií v krvi v odporúčanom cieľovom rozmedzí (pozri časti 4.4 a 5.2) môže byť u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene potrebné znížiť dávku a odporúča sa monitorovať koncentrácie cyklosporínu v krvi až do dosiahnutia stabilných koncentrácií.

Pediatrická populácia

Do klinických štúdií boli zaradené deti staršie ako 1 rok. V niekoľkých klinických skúšaníach pediatrickí pacienti potrebovali a tolerovali vyššie dávky cyklosporínu na kg telesnej hmotnosti, ako boli dávky používané u dospelých.

Použitie Sandimmunu u detí s netransplantačnými indikáciami inými ako nefrotický syndróm nemožno odporučiť (pozri časť 4.4).

Starší ľudia (vo veku 65 rokov a viac)

Skúsenosti so Sandimmunom u starších ľudí sú obmedzené.

V klinických skúšaníach cyklosporínu pri reumatoidnej artritíde bola väčšia pravdepodobnosť u pacientov vo veku 65 rokov alebo starších, že u nich vznikne systolická hypertenzia počas liečby a že sa im zvýši kreatinín v sére $\geq 50\%$ nad východiskovú hodnotu po 3 až 4 mesiacoch liečby.

Pri určovaní dávky u staršieho pacienta sa má postupovať opatrne, zvyčajne sa má začať na dolnej hranici rozmedzia dávok vzhľadom na vyššiu frekvenciu zhoršenej funkcie pečene, obličiek alebo srdca, sprievodné ochorenia alebo súbežnú liečbu a zvýšenú náchylnosť na infekcie.

Spôsob podávania

Intravenózne podanie.

Druhy obalov vhodné na infúzny roztok sú uvedené v časti 6.2.

Vzhľadom na riziko anafylaxie (pozri časť 4.4) má byť použitie infúzneho koncentrátu Sandimmun vyhradené len pre pacientov s transplantovaným orgánom, ktorí nemôžu užívať liek perorálne (napr. krátkodobo po operácii), alebo u ktorých môže byť narušená absorpcia perorálnej formy v dôsledku epizód gastrointestinálnych porúch. V takýchto prípadoch sa odporúča prejsť na perorálnu liečbu hneď ako to bude možné. Iné osvedčené použitie infúzneho koncentrátu je na začiatočnú liečbu pacientov pri transplantácii kostnej drene.

Infúzny koncentrát sa má riediť v pomere 1:20 až 1:100 izotonickým roztokom chloridu sodného alebo 5% roztokom glukózy a podať pomalou intravenóznou infúziou trvajúcou približne 2 - 6 hodín.

Po otvorení ampulky sa má obsah okamžite použiť. Zriedené infúzne roztoky sa po 24 hodinách musia zlikvidovať.

Opatrenia pred manipuláciou alebo podaním lieku

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Kombinácia s liekmi, ktoré obsahujú *Hypericum perforatum* (ľubovník bodkovaný) (pozri časť 4.5).

Kombinácia s liekmi, napr. bosentanom, dabigatranetexilátom a aliskirenom, ktoré sú substrátmi glykoproteínu P (P-gp), efluxného transportéra mnohých liečiv, alebo bielkovinových transportérov organických aniónov (OATP) a ktorých zvýšené koncentrácie v plazme sa spájajú so závažnými a/alebo život ohrozujúcimi udalosťami (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Lekársky dohľad

Sandimmun majú predpisovať len lekári, ktorí majú skúsenosti s imunosupresívnou liečbou a ktorí môžu zaistiť primerané následné sledovanie pacienta, vrátane pravidelného celkového vyšetrenia, merania krvného tlaku a kontroly laboratórných parametrov bezpečnosti. Pacientov po transplantácii, ktorí dostávajú tento liek, je potrebné sledovať v zariadeniach s náležitým laboratórnym a ďalším zdravotníckym vybavením. Lekár zodpovedný za udržiavaciu liečbu má dostať kompletnú informáciu potrebnú pri ďalšej starostlivosti o pacienta.

Polyoxyl ricínový olej a anafylaktoidné reakcie

Sandimmun infúzny koncentrát obsahuje polyoxyl ricínový olej, pri ktorom sa po intravenóznom podaní zaznamenali anafylaktoidné reakcie. Tieto reakcie zahŕňajú sčervenanie tváre a hornej časti hrudníka a nekardiogénny pľúcny edém s akútnou respiračnou tiesňou, dyspnoe, sipot, zmeny krvného tlaku a tachykardiu. Osobitná pozornosť sa preto musí venovať pacientom, ktorí predtým dostali lieky s obsahom polyoxylu ricínového oleja (napr. liek obsahujúci Cremofor® EL) podané intravenóznou injekciou alebo infúziou a u pacientov s predispozíciou na alergické reakcie. Preto pacienti, ktorí dostali infúzny koncentrát Sandimmun, musia byť pod stálym dohľadom najmenej počas prvých 30 minút od začiatku infúzie a potom v častých intervaloch. Ak dôjde ku anafylaktickej reakcii, infúzia sa musí prerušiť. V blízkosti lôžka musí byť dostupný vodný roztok adrenalínu v pomere 1:1000 a zdroj kyslíka. Pred podaním infúzneho koncentrátu Sandimmunu sa tiež úspešne uplatnilo profylaktické podanie antihistaminík (blokátor $H_1 + H_2$) ako prevencia pred výskytom anafylaktoidných reakcií.

Lymfómy a iné malignity

Tak ako iné imunosupresíva, aj cyklosporín zvyšuje riziko vzniku lymfómov a iných malignít, najmä kože. Zvýšené riziko zrejme súvisí skôr so stupňom a trvaním imunosupresie ako s použitím jednotlivých látok.

Liečebný režim, ak zahŕňa niekoľko imunosupresív (vrátane cyklosporínu), sa má používať opatrne, pretože môže mať za následok lymfoproliferatívne poruchy a nádory solidných orgánov, niektoré s hlásenými úmrtiami.

Vzhľadom na možné riziko malignity kože je potrebné upozorniť pacientov liečených Sandimmunom Neoral, obzvlášť tých, ktorí sú liečení pre psoriázu alebo atopickú dermatitídu, že sa majú vyhýbať nadmernej nechránenej expozícii slnečnému žiareniu a nemajú súčasne dostať ožarovanie ultrafialovým žiarením B alebo fotochemoterapiu PUVA.

Infekcie

Tak ako iné imunosupresíva, aj cyklosporín zvyšuje náchylnosť pacientov na vznik rôznych bakteriálnych, hubových, parazitárnych a vírusových infekcií, často vyvolaných oportúnnymi patogénmi. U pacientov liečených cyklosporínom sa pozorovali aktivácie latentných infekcií polyomavírusmi, ktoré môžu viesť k nefropatii asociovanej s polyomavírusmi (PVAN), najmä k vírusovej nefropatii BK (BKVN) alebo k progresívnej multifokálnej leukoencefalopatii (PML) asociovanej s vírusom JC. Tieto ochorenia často súvisia s vysokou celkovou imunosupresívnou záťažou a je potrebné ich vziať do úvahy pri diferenciálnej diagnostike u imunosuprimovaných pacientov so zhoršujúcou sa funkciou obličiek alebo s neurologickými symptómami. Zaznamenali sa závažné/fatálne následky. Účinné preventívne a terapeutické postupy sa majú použiť hlavne u pacientov, ktorí dostávajú kombinovanú dlhodobú imunosupresívnu liečbu.

Nefrotoxicita

Ako častá a potenciálne závažná komplikácia liečby Sandimmunom sa môže vyskytnúť zvýšenie sérového kreatinínu a močoviny. Tieto funkčné zmeny závisia od dávky a sú spočiatku reverzibilné a zvyčajne reagujú na zníženie dávky. Počas dlhodobej liečby môžu u niektorých pacientov vzniknúť v obličkách štruktúrne zmeny (napr. intersticiálna fibróza), ktoré je potrebné u pacientov s transplantátom obličky odlíšiť od zmien spôsobených chronickou rejkciou. Časté monitorovanie funkcie obličiek sa preto vyžaduje podľa národných smerníc pre danú indikáciu (pozri časti 4.2 a 4.8).

Hepatotoxicita

Sandimmun môže tiež spôsobiť reverzibilné, od dávky závislé zvýšenie sérového bilirubínu a pečenej enzýmov (pozri časť 4.8). Vyskytli sa vyžiadané a spontánne hlásenia o hepatotoxicite a poškodení pečene vrátane cholestázy, žltacky, hepatitídy a zlyhania pečene u pacientov liečených cyklosporínom. Väčšina hlásení sa týkala pacientov s významnými sprievodnými ochoreniami a inými ovplyvňujúcimi faktormi, vrátane infekčných komplikácií a súbežne užívaných liekov s možnými hepatotoxickými účinkami. V niektorých prípadoch, najmä u pacientov po transplantácii, boli hlásené úmrtia (pozri časť 4.8). Vyžaduje sa dôsledné monitorovanie parametrov, ktorými sa hodnotí funkcia pečene, a pri abnormálnych hodnotách môže byť potrebné zníženie dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a viac)

Monitorovaniu funkcie obličiek u starších pacientov sa má venovať mimoriadna pozornosť.

Monitorovanie koncentrácií cyklosporínu (pozri časť 4.2)

Keď sa u pacientov po transplantácii používa Sandimmun Neoral, je rutinné monitorovanie koncentrácií cyklosporínu v krvi dôležitým bezpečnostným opatrením. Pri monitorovaní koncentrácií cyklosporínu v plnej krvi sa dáva prednosť použitiu špecifickej monoklonálnej protilátky (stanovenie nezmeneného liečiva); dá sa použiť aj metóda vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie (HPLC), ktorou sa tiež stanovuje nezmenené liečivo. Ak sa použije plazma alebo sérum, má sa postupovať podľa štandardného protokolu na separáciu (čas a teplota). Na začiatkové monitorovanie pacientov po transplantácii pečene sa má použiť buď špecifická monoklonálna protilátka, alebo sa majú vykonať paralelné merania s použitím špecifickej aj nešpecifickej monoklonálnej protilátky, aby sa zaistilo dávkovanie, ktoré zabezpečí primeranú imunosupresiu.

Hypertenzia

Počas liečby Sandimmunom sa vyžaduje pravidelné kontrolovanie krvného tlaku. Ak vznikne hypertenzia, musí sa začať vhodná antihypertenzívna liečba. Treba uprednostniť antihypertenzívum, ktoré neovplyvňuje farmakokinetiku cyklosporínu, napr. isradipín (pozri časť 4.5).

Zvýšenie krvných lipidov

Pretože sa pozorovalo reverzibilné mierne zvýšenie krvných lipidov vyvolané Sandimmunom Neoral, odporúča sa stanoviť lipidy pred liečbou a po prvom mesiaci liečby. Ak sa zistí zvýšenie hladiny lipidov, majú sa obmedziť tuky v strave a ak je to potrebné, uvážiť zníženie dávky.

Hyperkaliémia

Cyklosporín zvyšuje riziko hyperkaliémie, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Opatrnosť je potrebná aj pri súbežnom podávaní cyklosporínu s liekmi šetriacimi draslík (napr. diuretikami šetriacimi draslík, inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE), antagonistami receptorov angiotenzínu II) alebo liekmi obsahujúcimi draslík, ako aj u pacientov so stravou bohatou na draslík. V takýchto situáciách sa odporúča kontrolovať koncentrácie draslíka.

Hypomagneziémia

Cyklosporín zvyšuje klírens horčíka. Môže to mať za následok symptomatickú hypomagneziémiu, obzvlášť v období okolo transplantácie. Preto sa v období okolo transplantácie odporúča kontrolovať koncentrácie horčíka v sére, hlavne ak sú prítomné neurologické príznaky/prejavy. Ak sa to považuje za potrebné, majú sa podať doplnky horčíka.

Hyperurikémia

Opatrnosť je potrebná pri liečbe pacientov s hyperurikémiou.

Živé oslabené vakcíny

Počas liečby cyklosporínom môže byť vakcinácia menej účinná. Je potrebné vyhnúť sa použitiu živých oslabených vakcín (pozri časť 4.5).

Interakcie

Pri súbežnom podávaní cyklosporínu s liekmi, ktoré podstatne zvyšujú alebo znižujú plazmatické koncentrácie cyklosporínu prostredníctvom inhibície alebo indukcie CYP3A4 a/alebo P-gp je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.5).

Pri začatí liečby cyklosporínom spolu s liečivami, ktoré zvyšujú koncentrácie cyklosporínu, alebo s liečivami, ktoré vykazujú nefrotoxickú synergiu, je potrebné sledovať renálnu toxicitu (pozri časť 4.5). Klinický stav pacienta je potrebné pozorne sledovať. Môže byť potrebné monitorovanie koncentrácie cyklosporínu v krvi a úprava dávky cyklosporínu.

Súbežnému použitiu cyklosporínu a takrolimu je potrebné sa vyhnúť (pozri časť 4.5).

Cyklosporín je inhibítor CYP3A4, P-gp, ktorý je efluxným transportérom mnohých liečiv, a bielkovinových transportérov organických aniónov (OATP) a môže zvyšovať plazmatické

koncentrácie súbežne užívaných liekov, ktoré sú substrátmi tohto enzýmu a/alebo transportérov. Pri súčasnom podávaní cyklosporínu s takými liekmi je potrebná opatrnosť alebo je potrebné sa ich súbežnému podávaniu vyhnúť (pozri časť 4.5). Cyklosporín zvyšuje expozíciu inhibítorom HMG-CoA-reduktázy (statíny). Pri súčasnom podávaní s cyklosporínom sa má dávkovanie statínov znížiť a súbežnému používaniu s niektorými statínmi je potrebné sa vyhnúť v súlade s odporúčaniami v ich súhrnoch charakteristických vlastností lieku. Liečba statínmi sa musí dočasne prerušiť alebo ukončiť u pacientov s prejavmi a príznakmi myopatie alebo u ktorých rizikové faktory predisponujú k ťažkému poškodeniu obličiek, vrátane sekundárneho zlyhania obličiek pri rabdomyolýze (pozri časť 4.5).

Po súčasnom podaní cyklosporínu a *lerkanidipínu* sa hodnota AUC *lerkanidipínu* zvýšila na trojnásobok a AUC cyklosporínu sa zvýšila o 21 %. Preto je potrebné vyhnúť sa simultánnej kombinácii cyklosporínu a *lerkanidipínu*. Podanie cyklosporínu 3 hodiny po *lerkanidipíne* nevyvolalo zmenu AUC *lerkanidipínu*, ale AUC cyklosporínu sa zvýšilo o 27 %. Táto kombinácia sa má preto podávať opatrne, s odstupom najmenej 3 hodín.

Použitie v pediatrickej populácii v netransplantačných indikáciách

Okrem liečby nefrotického syndrómu nie sú so Sandimmunom dostatočné skúsenosti. Jeho použitie u detí vo veku do 16 rokov nemožno odporučiť v netransplantačných indikáciách s výnimkou nefrotického syndrómu.

Špeciálne pomocné látky: polyoxyl-35-ricínový olej

Sandimmun obsahuje polyoxyetyléňovaný ricínový olej/polyoxyl-35-ricínový olej, ktorý môže vyvolať závažné alergické reakcie.

Špeciálne pomocné látky: etanol

Sandimmun obsahuje 278 mg alkoholu (etanol) v každom ml čo zodpovedá 34,4 % V/V. Dávka 100 mg Sandimmunu obsahuje 556 mg etanolu, čo zodpovedá takmer 14 ml piva alebo 6 ml vína. Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadny pozorovateľný vplyv.

4.5 Liekové a iné interakcie

Liekové interakcie

Z mnohých liekov, pri ktorých sa zaznamenali interakcie s cyklosporínom, sa ďalej uvádzajú tie, ktorých interakcie sú primerane preukázané a považujú sa za klinicky významné.

O rôznych látkach je známe, že buď zvyšujú, alebo znižujú koncentrácie cyklosporínu v plazme alebo plnej krvi, zvyčajne inhibíciou alebo indukciou enzýmov, ktoré sa podieľajú na metabolizme cyklosporínu, najmä CYP3A4.

Cyklosporín je tiež inhibítorom CYP3A4, P-gp, ktorý je efluxným transportérom mnohých liekov, a bielkovinových transportérov organických aniónov (OATP) a môže zvyšovať plazmatické koncentrácie súbežne podávaných liekov, ktoré sú substrátmi tohto enzýmu a/alebo transportérov.

Lieky, o ktorých je známe, že znižujú alebo zvyšujú biologickú dostupnosť cyklosporínu: u pacientov po transplantácii sú potrebné časté merania koncentrácií cyklosporínu a v prípade potreby sa vyžaduje úprava dávkovania, najmä na začiatku alebo pri vysadení súbežne užívaného lieku. U pacientov s netransplantačnými indikáciami je vzťah medzi koncentráciou v krvi a klinickými účinkami menej jednoznačný. Ak sa súbežne podávajú lieky, o ktorých je známe, že zvyšujú koncentráciu cyklosporínu, môže byť časté vyšetrenie funkcie obličiek a dôsledné monitorovanie vedľajších účinkov súvisiacich s cyklosporínom vhodnejšie, ako meranie koncentrácie v krvi.

Lieky, ktoré znižujú koncentrácie cyklosporínu

Predpokladá sa, že všetky induktory CYP3A4 a/alebo P-gp znižujú koncentrácie cyklosporínu.

Príklady liečiv, ktoré znižujú koncentrácie cyklosporínu, sú:

barbituráty, karbamazepín, oxkarbazepín, fenytoín; nafcilín, sulfamididín i.v., probukol, orlistat, Hypericum perforatum (ľubovník bodkovaný), tiklopidín, sulfínpyrazón, terbinafín, bosentan.

Lieky, ktoré obsahujú *Hypericum perforatum* (ľubovník bodkovaný), sa nesmú používať súbežne so Sandimmunom pre riziko zníženia koncentrácie cyklosporínu v krvi a tým zníženia účinku (pozri časť 4.3).

Rifampicín indukuje metabolizmus cyklosporínu v čreve a pečeni. Počas súbežného podania môže byť potrebné dávky cyklosporínu zvýšiť na 3- až 5-násobok.

Oktreotid znižuje perorálnu absorpciu cyklosporínu a môže byť potrebné zvýšenie dávky cyklosporínu o 50 % alebo prechod na intravenózne podanie.

Lieky, ktoré zvyšujú koncentrácie cyklosporínu

Všetky inhibítory CYP3A4 a/alebo P-gp môžu viesť ku zvýšeniu koncentrácií cyklosporínu. Príklady sú: *nikardipín, metoklopramid, perorálne kontraceptíva, metylpredinazolón (vysoké dávky), alopurinol, kyselina cholová a jej deriváty, inhibítory proteázy, imatinib, kolchicín, nefazodon*.

Makrolidové antibiotiká: *Erytromycín* môže zvýšiť expozíciu cyklosporínu 4- až 7-násobne, čo má niekedy za následok nefrotoxicitu. Pri *klaritromycíne* bolo hlásené zdvojnásobenie expozície cyklosporínu. *Azitromycín* zvyšuje koncentrácie cyklosporínu asi o 20 %.

Azolové antimykotiká: *ketokonazol, flukonazol, itrakonazol a vorikonazol* by mohli viac ako zdvojnásobiť expozíciu cyklosporínu.

Verapamil zvyšuje koncentrácie cyklosporínu v krvi 2- až 3-násobne.

Súbežné podanie s *telaprevirom* viedlo ku približne 4,64-násobnému zvýšeniu expozície cyklosporínu normalizovanej na dávku (AUC).

Amiodarón podstatne zvyšuje plazmatickú koncentráciu cyklosporínu súbežne so zvýšením sérového kreatinínu. Táto interakcia sa môže objaviť aj dlho po vysadení amiodarónu vzhľadom na jeho veľmi dlhý polčas (približne 50 dní).

Pri *danazole* bolo hlásené zvýšenie koncentrácií cyklosporínu v krvi približne o 50 %.

Diltiazem (v dávkach 90 mg/deň) môže zvýšiť plazmatické koncentrácie cyklosporínu až o 50 %.

Imatinib by mohol zvýšiť expozíciu cyklosporínu a C_{max} približne o 20 %.

Kanabidiol (inhibitor P-gp): Pri súbežnom podávaní s kanabidiolom boli hlásené zvýšené koncentrácie iného inhibítora kalcineurínu v krvi. Táto interakcia sa môže vyskytnúť v dôsledku inhibície efluxu črevným P-gp, čo vedie k zvýšenej biologickej dostupnosti inhibítora kalcineurínu. Cyklosporín a kanabidiol sa preto majú podávať súbežne s opatrnosťou, pričom je potrebné starostlivo sledovať vedľajšie účinky. U príjemcov transplantátu monitorujte minimálne koncentrácie cyklosporínu v plnej krvi a v prípade potreby upravte dávku cyklosporínu. U pacientov, ktorí nepodstúpili transplantáciu je potrebné zvážiť monitorovanie koncentrácie cyklosporínu v krvi a v prípade potreby úpravu dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

Interakcie s jedlom

Pri súčasnom požití grapefruitu a grapefruitovej šťavy sa zaznamenalo zvýšenie biologickej dostupnosti cyklosporínu.

Kombinácie so zvýšeným rizikom nefrotoxicity

Opatrnosť je potrebná pri použití cyklosporínu súčasne s inými liečivami, ktoré majú synergický nefrotoxický účinok, napr.: *aminoglykozidy (vrátane gentamycínu, tobramycínu), amfotericín B, ciprofloxacín, vankomycín, trimetoprim (+ sulfametoxazol); deriváty kyseliny fibrovej (napr. bezafibrát, fenofibrát); nesteroidné protizápalové lieky (vrátane diklofenaku, naproxénu, sulindaku);*

melfalan; antagonisty histamínových receptorov H₂ (napr. cimetidín, ranitidín); metotrexát (pozri časť 4.4).

Pri súbežnom užívaní lieku, ktorý môže vykazovať nefrotoxický synergický účinok, sa má dôsledne monitorovať funkcia obličiek. Pri významnom zhoršení funkcie obličiek sa má znížiť dávkovanie súbežne podávaného lieku alebo sa má zvážiť alternatívna liečba.

Súbežnému použitiu cyklosporínu a takrolimu je potrebné sa vyhnúť pre riziko nefrotoxicity a farmakokinetickú interakciu sprostredkovanú CYP3A4 a/alebo P-gp (pozri časť 4.4).

Vplyv liečby DAA

Farmakokinetika cyklosporínu môže byť ovplyvnená zmenami funkcie pečene počas liečby DAA v súvislosti s klírensom vírusu HCV. Na zabezpečenie nepretržitej účinnosti je potrebné dôkladné monitorovanie a prípadná úprava dávky cyklosporínu.

Účinky cyklosporínu na iné lieky

Cyklosporín je inhibítor CYP3A4, P-gp, ktorý je efluxným transportérom mnohých liekov a bielkovinových transportérov organických aniónov (OATP). Súbežné podanie cyklosporínu a liekov, ktoré sú substrátmi CYP3A4, P-gp a OATP, môže zvýšiť plazmatické koncentrácie súbežne podávaných liekov, ktoré sú substrátmi tohto enzýmu a/alebo transportéra.

Niektoré príklady sú uvedené nižšie:

Cyklosporín môže znižovať klírens *digoxínu, kolchicínu, inhibítorov HMG-CoA-reduktázy (statínov) a etopozidu*. Ak sa ktorýkoľvek z týchto liekov používa súbežne s cyklosporínom, je potrebné dôsledné klinické pozorovanie, aby sa umožnila včasná detekcia toxických prejavov lieku a následná redukcia jeho dávky alebo ukončenie jeho užívania. Pri súbežnom podaní s cyklosporínom sa má dávkovanie statínov znížiť a je potrebné vyhnúť sa súbežnému používaniu niektorých statínov v súlade s odporúčaniami v ich súhrnoch charakteristických vlastností lieku. Zmeny expozície bežne používaným statínom pri podávaní cyklosporínu sú zhrnuté v Tabuľke 1. Liečba statínmi sa musí dočasne prerušiť alebo ukončiť u pacientov s prejavmi a príznakmi myopatie alebo u ktorých rizikové faktory predisponujú k ťažkému poškodeniu obličiek, vrátane sekundárneho zlyhania obličiek pri rabdomyolýze.

Tabuľka 1 Súhrn zmien expozície bežne používaným statínom pri podávaní cyklosporínu

Statín	Dostupné dávky	Násobok expozície ako zmena pri cyklosporíne
Atorvastatín	10-80 mg	8-10
Simvastatín	10-80 mg	6-8
Fluvastatín	20-80 mg	2-4
Lovastatín	20-40 mg	5-8
Pravastatín	20-80 mg	5-10
Rosuvastatín	5-40 mg	5-10
Pitavastatín	1-4 mg	4-6

Pri súbežnom podávaní cyklosporínu s lerkandipínom sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.4).

Po súčasnom podaní cyklosporínu a *aliskirenu*, substrátu P-gp, sa C_{max} aliskirenu zvýšila približne 2,5-násobne a AUC asi 5-násobne. Farmakokinetický profil cyklosporínu sa však výrazne nezmenil. Súbežné podávanie cyklosporínu a aliskirenu sa neodporúča (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie dabigatranetexilátu sa neodporúča pre inhibičný účinok cyklosporínu na P-gp (pozri časť 4.3).

Súčasné podávanie *nifedipínu* s cyklosporínom môže viesť ku zvýšenému výskytu hyperplázie ďasien v porovnaní s cyklosporínom, keď sa podáva samotný.

Zistilo sa, že súčasné podávanie *diklofenaku* a cyklosporínu vedie k významnému zvýšeniu biologickej dostupnosti diklofenaku, s možným následkom reverzibilného zhoršenia funkcie obličiek. Zvýšenie biologickej dostupnosti diklofenaku je najpravdepodobnejšie vyvolané znížením jeho intenzívnej metabolizácie pri prvom prechode pečeňou. Ak sa s cyklosporínom podávajú nesteroidné protizápalové lieky s nízkou metabolizáciou pri prvom prechode pečeňou (napr. kyselina acetylsalicylová), neočakáva sa zvýšenie ich biologickej dostupnosti.

Zvýšenie sérového kreatinínu sa pozorovalo v klinických skúšaníach *everolimu* alebo *sirolimu* v kombinácii s plnou dávkou cyklosporínu v mikroemulzii. Tento účinok je často reverzibilný po znížení dávky cyklosporínu. Everolimus a sirolimus mali len malý vplyv na farmakokinetiku cyklosporínu. Súčasné podávanie s cyklosporínom významne zvyšuje koncentrácie *everolimu* a *sirolimu* v krvi.

Opatrnosť sa vyžaduje pri súčasnom používaní *liekov šetriacich draslík* (napr. *diuretiká šetriace draslík, inhibitory ACE, antagonisty receptora angiotenzínu II*) alebo *liekov obsahujúcich draslík*, pretože to môže spôsobiť významné zvýšenie draslíka v sére (pozri časť 4.4).

Cyklosporín môže zvýšiť plazmatické koncentrácie *repaglinidu* a zvýšiť tak riziko hypoglykémie.

Súčasné podanie *bosentanu* a cyklosporínu zdravým dobrovoľníkom niekoľkonásobne zvýšilo expozíciu *bosentanu* a expozícia cyklosporínu klesla o 35 %. Súbežné podávanie cyklosporínu a *bosentanu* sa neodporúča (pozri vyššie odsek „Lieky, ktoré znižujú koncentrácie cyklosporínu“ a časť 4.3).

Podanie viacerých dávok *ambrisentanu* a cyklosporínu zdravým dobrovoľníkom malo za následok približne dvojnásobné zvýšenie koncentrácie *ambrisentanu*, zatiaľ čo koncentrácia cyklosporínu sa zvýšila minimálne (asi o 10 %).

Výrazne zvýšená expozícia *antracyklínovým antibiotikám* (napr. *doxorubicínu, mitoxantrónu, daunorubicínu*) sa pozorovala u onkologických pacientov po intravenóznom podaní antracyklínových antibiotík súčasne s veľmi vysokými dávkami cyklosporínu.

Počas liečby cyklosporínom môže byť očkovanie menej efektívne a použitiu živých oslabených vakcín je potrebné sa vyhnúť.

Interakcie vedúce k zníženiu hladín iných liekov

Súbežné podávanie cyklosporínu a mykofenolátu sodného alebo mykofenolát mofetilu u pacientov po transplantácii môže znížiť priemernú expozíciu kyseline mykofenolovej o 20 -50 % v porovnaní s inými imunosupresívami. Tieto informácie je potrebné vziať do úvahy obzvlášť v prípade prerušenia alebo ukončenia liečby cyklosporínom.

Súbežné podávanie jednorázovej dávky cyklosporínu (200 mg alebo 600 mg) s jednorázovou dávkou *eltrombopagu* (50 mg) viedlo k zníženiu celkovej plazmatickej expozície AUC_{inf} *eltrombopagu* o 18 % až 24 % a C_{max} o 25 % až 39 %. Úprava dávky *eltrombopagu* je povolená počas cyklu liečby na základe počtu trombocytov pacienta. Počet trombocytov sa má kontrolovať najmenej týždenne počas 2 až 3 týždňov, keď sa *eltrombopag* podáva súbežne s cyklosporínom. Dávku *eltrombopagu* môže byť potrebné zvýšiť na základe týchto stanovení počtu trombocytov.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne primerané alebo dobre kontrolované klinické štúdie s cyklosporínom u gravidných žien. Existuje určité množstvo údajov o použití cyklosporínu u gravidných pacientok zo skúseností po uvedení lieku na trh, vrátane transplantáčnych registrov a publikovanej literatúry, pričom väčšina z nich je dostupná od príjemcov transplantátu. U gravidných žien po transplantácii, ktoré dostávajú imunosupresívnu liečbu vrátane cyklosporínu a liečebných režimov, ktorých súčasťou je cyklosporín, je riziko predčasného pôrodu (<37 týždňov).

Štúdie embryofetálneho vývoja (EFD) s cyklosporínom na potkanoch preukázali embryofetálnu toxicitu pri nižších dávkach, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí (MRHD) na základe veľkosti povrchu tela (BSA) (pozri časť 5.3).

Sandimmun sa nemá použiť v gravidite, pokiaľ možný prínos liečby pre matku nepreváži možné riziko pre plod. U gravidných žien je potrebné zvážiť aj obsah alkoholu v Sandimmune (pozri časť 4.4).

Publikované údaje z Národného transplantáčneho tehotenského registra (NTTR) popisujú výsledky tehotenstva žien užívajúcich cyklosporín po prijatí transplantátu obličky (482), pečene (97) a srdca (43). Údaje naznačujú úspešný priebeh gravidity s porodením živého dieťaťa u 76 % a 76,9 %, a 64 % príjemcov transplantátu obličky, pečene a srdca, v uvedenom poradí. Predčasný pôrod (< 37 týždňov) sa zaznamenal u 52 %, 35 %, a 35 % príjemcov transplantátu obličky, pečene a srdca v uvedenom poradí.

Zaznamenaná frekvencia potratov a závažných vrodených chýb bola porovnateľná s frekvenciou v bežnej populácii. Potenciálny priamy účinok cyklosporínu na materskú hypertenziu, preeklampsiu, infekcie alebo cukrovku nie je možné vylúčiť vzhľadom na obmedzenia spojené s registrami a hláseniami o bezpečnosti po uvedení lieku na trh.

Je dostupný obmedzený počet pozorovaní u detí až do veku približne 7 rokov, ktoré boli *in utero* vystavené cyklosporínu. Funkcia obličiek a krvný tlak u týchto detí boli normálne.

Dojčenie

Cyklosporín prechádza do materského mlieka. Vzhľadom na možné závažné nežiaduce účinky u dojčených detí, ktoré môže vyvolať Sandimmun Neoral, matky liečené Sandimmunom nesmú dojčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie, alebo ukončiť liečbu týmto liekom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre novorodenca/dojča a významu lieku pre matku.

Obmedzené údaje naznačujú, že pomer koncentrácie cyklosporínu v mlieku a v krvi matky bol v rozmedzí 0,17 až 1,4. Na základe príjmu mlieka u dojčiat bola najvyššia odhadovaná dávka cyklosporínu prijatá plne dojčeným dieťaťom približne 2 % dávky upravenej podľa hmotnosti matky.

U dojčiacich žien je potrebné zvážiť aj obsah alkoholu v Sandimmune (pozri časť 4.4).

Fertilita

Údaje o pôsobení Sandimmunu na fertilitu ľudí sú obmedzené (pozri časť 5.3). U samcov alebo samíc potkanov sa nepozorovali žiadne vedľajšie účinky z hľadiska fertility až do 15 mg/kg/day (menej ako MRHD na základe BSA) (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Sandimmun môže spôsobiť neurologické poruchy a poruchy videnia (pozri časť 4.8). Sandimmun má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Opatrnosť je potrebná pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov. Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Hlavné nežiaduce účinky pozorované v klinických štúdiách počas liečby cyklosporínom zahŕňajú poruchu funkcie obličiek, tremor, hirzutizmus, hypertenziu, hnačku, anorexiu, nauzeu a vracanie.

Mnohé nežiaduce účinky spojené s liečbou cyklosporínom závisia od dávky a reagujú na zníženie dávky. Celkové spektrum nežiaducich účinkov v rôznych indikáciách je v podstate rovnaké: sú však rozdiely v ich výskyte a závažnosti. Ako dôsledok vyšších začiatkových dávok a dlhšej udržiavacej liečby, ktoré sa vyžadujú po transplantácii, sú nežiaduce účinky častejšie a zvyčajne závažnejšie u pacientov po transplantácii ako u pacientov liečených pre iné indikácie.

Anafylaktoidné reakcie sa pozorovali po i.v. podaní (pozri časť 4.4).

Infekcie a nákazy

U pacientov, ktorí dostávajú imunosupresívnu liečbu vrátane cyklosporínu a liečebných režimov, ktorých súčasťou je cyklosporín, je zvýšené riziko infekcií (vírusových, bakteriálnych, hubových, parazitárnych) (pozri časť 4.4). Môžu sa vyskytnúť generalizované aj lokalizované infekcie.

Existujúce infekcie sa tiež môžu zhoršiť a reaktivácia polyomavírusových infekcií môže viesť k nefropatii asociovej s polyomavírusmi (PVAN) alebo k progresívnej multifokálnej leukoencefalopatii (PML) súvisiacej s vírusom JC. Zaznamenali sa závažné až fatálne následky.

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

U pacientov, ktorí dostávajú imunosupresívnu liečbu vrátane cyklosporínu a liečebných režimov, ktorých súčasťou je cyklosporín, je zvýšené riziko vzniku lymfómov alebo lymfoproliferatívnych porúch a iných malignít, najmä kože. Frekvencia malignít sa zvyšuje s intenzitou a trvaním liečby (pozri časť 4.4). Niektoré malignity môžu viesť k úmrtiu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií z klinických skúšaní

Nežiaduce reakcie z klinických skúšaní (Tabuľka 2) sú zoradené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. V rámci každej orgánovej triedy sú usporiadané podľa frekvencie, najčastejšie sú uvedené ako prvé. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Okrem toho usporiadanie podľa kategórií frekvencie pre každý nežiaduci účinok vychádza z konvencie CIOMS III: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie na liek z klinických skúšaní

Poruchy krvi a lymfatického systému

Časté	Leukopénia
Menej časté	Trombocytopénia, anémia
Zriedkavé	Hemolyticko-uremický syndróm, mikroangiopatická hemolytická anémia
Neznáme*	Trombotická mikroangiopatia, trombotická trombocytopenická purpura

Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi časté	Hyperlipidémia
Časté	Hyperglykémia, anorexia, hyperurikémia, hyperkaliémia, hypomagneziémia

Poruchy nervového systému

Veľmi časté	Tremor, bolesť hlavy
Časté	Kŕče, parestézia
Menej časté	Encefalopatia vrátane syndrómu reverzibilnej posteriornej leukoencefalopatie (PRES), prejavy a príznaky ako sú kŕče, zmätenosť, dezorientovanosť, znížená reaktivita, agitovanosť, nespavosť, poruchy zraku, kortikálna slepota, kóma, paréza, cerebelárna ataxia
Zriedkavé	Motorická polyneuropatia
Veľmi	Edém optického disku, vrátane edému papily, s možným poškodením zraku sekundárne pri benígnej intrakraniálnej hypertenzii

zriedkavé Migréna

Neznáme*

Poruchy ucha a labyrintu

Neznáme# Porucha sluchu

Poruchy ciev

Veľmi časté Hypertenzia

Časté Návaly horúčavy

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté Nauzea, vracanie, nepríjemné pocity/bolesť brucha, hnačka, hyperplázia d'asienu
peptický vred

Zriedkavé Pankreatitída

Poruchy pečene a žľazových ciest

Časté Abnormálna funkcia pečene (pozri časť 4.4)

Neznáme* Hepatotoxičita a poškodenie pečene vrátane cholestázy, žltacky, hepatitídy a
zlyhania pečene niekedy s fatálnym následkom (pozri časť 4.4)

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi časté Hirzutizmus

Časté Akné, hypertrichóza

Menej časté Alergický exantém

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté Myalgia, svalové kŕče

Zriedkavé Svalová slabosť, myopatia

Neznáme Bolesť dolných končatín

Poruchy obličiek a močových ciest

Veľmi časté Dysfunkcia obličiek (pozri časť 4.4)

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Zriedkavé Poruchy menštruácie, gynekomastia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté Pyrexia, únava

Menej časté Edém, zvýšenie telesnej hmotnosti

* Nežiaduce udalosti hlásené z postmarketingových sledovaní, kde frekvencia nežiaducich reakcií na liek (ADR) nie je známa pre chýbajúce informácie.

Vo fáze po uvedení lieku na trh boli u pacientov s vysokými hladinami cyklosporínu hlásené poruchy sluchu.

Iné nežiaduce reakcie na liek zo skúseností po uvedení lieku na trh

Po uvedení lieku na trh sa vyskytli vyžiadané a spontánne hlásenia o hepatotoxicite a poškodení funkcie pečene vrátane cholestázy, žltacky, hepatitídy a zlyhania pečene u pacientov liečených cyklosporínom. Väčšina hlásení sa týkala pacientov s významnými sprievodnými ochoreniami, základnými ochoreniami a inými ovplyvňujúcimi faktormi, vrátane infekčných komplikácií a súbežne užívaných liekov s hepatotoxickým potenciálom. V niektorých prípadoch, najmä u pacientov po transplantácii, boli hlásené úmrtia (pozri časť 4.4).

Akútna a chronická nefrotoxicita

U pacientov liečených inhibítorom kalcineurínu (CNI) vrátane cyklosporínu a liečebných režimov, ktorých súčasťou je cyklosporín, je zvýšené riziko vzniku akútnej alebo chronickej nefrotoxicity. V klinických skúšaníach a postmarketingových sledovaniach sa vyskytli hlásenia súvisiace s používaním Sandimmun Neoral. V prípadoch akútnej nefrotoxicity udávali poruchy homeostázy minerálov, napr. hyperkaliémiu, hypomagneziémiu a hyperurikémiu. Prípady s chronickými morfológickými zmenami zahŕňali arteriolárnu hyalínózu, tubulárnu atrofiu a intersticiálnu fibrózu (pozri časť 4.4).

Bolesť dolných končatín

V spojitosti s cyklosporínom boli hlásené ojedinelé prípady bolesti dolných končatín. Bolesť dolných končatín sa tiež zaznamenala ako súčasť syndrómu bolesti vyvolaného inhibítorom kalcineurínu (CIPS).

Pediatrická populácia

V klinických štúdiách so štandardným dávkovaním cyklosporínu boli zaradené deti vo veku od 1 roku, u ktorých bol bezpečnostný profil porovnateľný s dospelými.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

LD₅₀ cyklosporínu pri perorálnom podaní je 2 329 mg/kg u myší, 1 480 mg/kg u potkanov a >1 000 mg/kg u králikov. LD₅₀ pri i.v. podaní je 148 mg/kg u myší, 104 mg/kg u potkanov a 46 mg/kg u králikov.

Symptómy

Skúsenosti s akútnym predávkovaním cyklosporínu sú obmedzené. Perorálne podané dávky cyklosporínu až do 10 g (približne 150 mg/kg) sa znášali s pomerne nevýznamnými klinickými následkami, ako sú vracanie, ospalosť, bolesť hlavy, tachykardia a u niekoľkých pacientov stredne závažné reverzibilné poškodenie funkcie obličiek. Závažné prejavy intoxikácie však boli hlásené po neúmyselnom parenterálnom predávkovaní cyklosporínu u predčasne narodených detí.

Liečba

Vo všetkých prípadoch predávkovania sa má začať so všeobecnými podpornými opatreniami a následne sa má podať symptomatická liečba. Indukované vracanie a výplach žalúdka môžu byť užitočné počas prvých hodín po požití. Cyklosporín nie je vo väčšom rozsahu dialyzovateľný, ani sa nedá dobre odstrániť hemoperfúziou na aktívnom uhlí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, inhibítory kalcineurínu.

ATC kód: L04AD01

Cyklosporín (známy tiež ako cyklosporín A) je cyklický polypeptid zložený z 11 aminokyselín. Je to silné imunosupresívum, ktoré u zvierat predlžuje prežívanie alogénnych transplantátov kože, srdca, obličiek, pankreasu, kostnej drene, tenkého čreva a pľúc. Štúdie ukazujú, že cyklosporín potláča vznik reakcií sprostredkovaných bunkami vrátane imunity voči alotransplantátu, oneskorenú kožnú precitlivosť, experimentálnu alergickú encefalomyelitídu, artritídu z podania Freundovho adjuvans, chorobu štepu-proti-hostiteľovi (graft-versus-host disease, GVHD), a tiež tvorbu protilátok závislú od T buniek. Na bunkovej úrovni tlmí tvorbu a uvoľňovanie lymfokínov vrátane interleukínu 2 (T-cell growth factor, TCGF). Cyklosporín zjavne blokuje lymfocyty v kľudovej fáze G₀ alebo G₁ bunkového cyklu a tlmí uvoľňovanie lymfokínov z aktivovaných T buniek, vyvolané antigénom.

Všetky dostupné dôkazy naznačujú, že cyklosporín pôsobí špecificky a reverzibilne na lymfocyty. Na rozdiel od cytostatík netlmí hemopoézu a neovplyvňuje funkciu fagocytov.

U človeka sa uskutočnili úspešné transplantácie solídnych orgánov a kostnej drene, pri ktorých sa cyklosporín použil na prevenciu a liečbu odvrhnutia štepu a GVHD. Po trasplantácii pečene sa cyklosporín s úspechom použil u pacientov s pozitivitou aj negativitou na vírus hepatitídy C (HCV). Prospešné účinky liečby cyklosporínom sa dokázali aj pri rôznych ochoreniach, o ktorých sa vie alebo sa predpokladá, že sú autoimunitného pôvodu.

Pediatrická populácia

Preukázalo sa, že cyklosporín je účinný pri nefrotickom syndróme závislom od steroidov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Cyklosporín sa distribuuje prevažne mimo krvného objemu, s priemerným zdanlivým distribučným objemom 3,5 l/kg. V krvi je 33 až 47 % cyklosporínu prítomného v plazme, 4 až 9 % v lymfocytoch, 5 až 12 % v granulocytoch a 41 až 58 % v erythrocytoch. Približne 90 % cyklosporínu v plazme sa viaže na bielkoviny, väčšinou lipoproteíny.

Biotransformácia

Cyklosporín sa vo veľkej miere metabolizuje na približne 15 metabolitov. Metabolizmus prebieha najmä v pečeni pôsobením cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) a hlavné metabolické dráhy sú mono- a dihydroxylácia a N-demetylácia v rôznych častiach molekuly. Všetky doposiaľ identifikované metabolity obsahujú intaktnú peptidickú štruktúru pôvodnej zlúčeniny, niektoré vykazujú slabú imunosupresívnu aktivitu (až do jednej desatiny nezmeneného liečiva).

Eliminácia

Údaje o terminálnom polčase cyklosporínu sa značne líšia v závislosti od použitého spôsobu stanovenia a cieľovej populácie. Terminálny polčas je v rozmedzí od 6,3 hodiny u zdravých dobrovoľníkov do 20,4 hodiny u pacientov s ťažkým ochorením pečene. Vylučuje sa predovšetkým žlčou, len 6 % perorálnej dávky sa vylučuje močom a menej ako 1 % ako nezmenené liečivo (pozri časti 4.2 a 4.4). Eliminačný polčas u pacientov po transplantácii obličky bol približne 11 hodín v rozmedzí 4 a 25 hodín.

Osobitné skupiny

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

V štúdiu u pacientov s terminálnym zlyhaním obličiek predstavoval systémový klírens približne dve tretiny priemerného systémového klírnsu pacientov s normálne fungujúcimi obličkami. Menej ako 1 % podanej dávky sa odstráni dialýzou.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene možno pozorovať 2- až 3-násobné zvýšenie expozície cyklosporínu. V štúdiu s pacientmi s ťažkou chorobou pečene, s cirhózou potvrdenou biopsiou, bol terminálny polčas 20,4 hodín (v rozmedzí medzi 10,8 a 48,0 hodinami) v porovnaní so 7,4 až 11,0 hodinami u zdravých osôb.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické údaje u pediatrických pacientov, ktorým sa podával Sandimmun Neoral alebo Sandimmun, sú veľmi obmedzené. U 15 pacientov po transplantácii obličky vo veku 3-16 rokov bol klírens cyklosporínu z plnej krvi po intravenóznom podaní Sandimmunu 10,6±3,7 ml/min/kg (stanovenie: Cyclo-trac specific RIA). V štúdiu so 7 pacientmi po transplantácii obličky vo veku 2-16 rokov bol klírens cyklosporínu v rozmedzí 9,8-15,5 ml/min/kg. U 9 pacientov po transplantácii pečene vo veku 0,65-6 rokov bol klírens 9,3±5,4 ml/min/kg (stanovenie: HPLC). V porovnaní s dospelými po transplantácii sú rozdiely biologickej dostupnosti medzi Sandimmunom Neoral a Sandimmunom u detí a dospievajúcich porovnateľné s rozdielmi, ktoré sa pozorujú u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Teratogénne účinky cyklosporínu na potkanoch a králikoch pri perorálnom podávaní (do 300 mg/kg/deň) neboli preukázané. Cyklosporín bol embryotoxický a fetotoxický, čo možno usudzovať zo zníženej hmotnosti plodov a spomalenia vývoja kostry. Hodnoty NOEL sú nižšie ako maximálna odporúčaná denná dávka pre ľudí (MRHD) na základe plochy povrchu tela (BSA). Gravidné potkanie samice, ktoré dostávali cyklosporín intravenózne v dávke 6 a 12 mg/kg/deň (menej ako MRHD na základe BSA), mali plody so zvýšenou incidenciou defektov komorovej priehradky.

V dvoch publikovaných výskumných štúdiách sa u králikov intrauterinne vystavených cyklosporínu (10 mg/kg/deň subkutánne) preukázal znížený počet nefrónov, hypertrofia obličiek, systémová hypertenzia a progredujúca insuficiencia obličiek až do veku 35 týždňov. Tieto nálezy sa nepreukázali u iných živočíšnych druhov a ich významnosť pre ľudí nie je známa. V štúdiách perinatálneho a postnatálneho vývoja u potkanov zvýšil cyklosporín pre- a post-implentačnú mortalitu potomstva a znížil prírastok telesnej hmotnosti prežívajúcich mláďat pri dávke 45 mg/kg/day. Hodnoty NOEL sú nižšie ako maximálna odporúčaná denná dávka pre ľudí (MRHD) na základe plochy povrchu tela (BSA).

V štúdiu fertility u potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu a reprodukciu potkaních samcov a samíc až do dávky 15 mg/kg/deň (menej ako MRHD na základe BSA).

Genotoxicita cyklosporínu sa testovala v rade testov *in vitro* a *in vivo* bez preukázania klinicky významného mutagénneho potenciálu.

Štúdie karcinogenity sa vykonali na potkaních a myších samcoch a samiciach. V štúdiu na myšiach trvajúcej 78 týždňov sa pri dávkach 1, 4 a 16 mg/kg/deň dokázal štatisticky významný sklon ku vzniku lymfocytových lymfómov u samíc a výskyt hepatocelulárnych karcinómov u samcov pri strednej dávke bol významne vyšší ako kontrolná hodnota. V štúdiu na potkanoch trvajúcej 24 mesiacov, ktorá sa vykonala s dávkami 0,5, 2 a 8 mg/kg/deň, bol výskyt adenómov Langerhansových ostrovčekov pri nízkej hladine dávok významne vyšší ako kontrolná hodnota. Hepatocelulárne karcinómy a adenómy Langerhansových ostrovčekov nezáviseli od dávky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Etanol bezvodý
Polyoxyetyléňovaný ricínový olej/polyoxyl-35-ricínový olej

6.2 Inkompatibility

Infúzny koncentrát Sandimmun obsahuje ricínoleoylmakrogol-glycerol/polyoxyl-35-ricínový olej, ktorý môže spôsobiť vylúhovanie ftalátov z polyvinylchloridu. Ak je to možné, na infúziu sa majú používať sklenené obaly. Plastové fľaše sa majú používať len vtedy, ak spĺňajú požiadavky platného Európskeho liekopisu na „Sterilné plastové obaly na ľudskú krv a krvné komponenty“ alebo "Prázdne sterilné obaly z mäččeného polyvinylchloridu na ľudskú krv a krvné komponenty“. Z nádob a zátok sa má odstrániť silikónový olej a tukové látky.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky
Použite ihneď po prvom otvorení ampulky.
Použite ihneď po zriedení alebo uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C) po dobu 24 hodín pokiaľ riedenie nebolo vykonané v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Podmienky na uchovávanie po zriedení a prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1 ml a 5 ml ampulka z bezfarebného skla (typu I).

Balenie 10 ampuliek s obsahom 1 ml

Balenie 10 ampuliek s obsahom 5 ml

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Koncentrát sa má riediť v pomere 1:20 až 1:100 izotonickým roztokom chloridu sodného alebo 5% roztokom glukózy a podať pomalou intravenóznou infúziou trvajúcou približne 2 - 6 hodín. Zriedené infúzne roztoky sa po 24 hodinách musia zlikvidovať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Slovakia s.r.o., Žižkova 22B, 811 02 Bratislava, Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

59/0123/83-CS

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22.novembra 1984

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14.decembra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

August 2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke ŠÚKL (www.sukl.sk)