

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

SANDIMMUN NEORAL®
SANDIMMUN®

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Sandimmun Neoral® мека желатинозна капсула која содржи 25,50 или 100мг циклоспорин

Sandimun Neoral® раствор за орална употреба кој содржи 100мг циклоспорин/мл.

Sandimun® концентрат за раствор за инфузија кој содржи 50мг циклоспорин/мл.

За целосна листа на ексципиенти види дел.6.1 Листа на ексципиенти.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Sandimmun Neoral мека желатинозна капсула и раствор за оралана употреба.

Sandimun концентрат за раствор за инјекција.

Sadimmun Neoral е фармацевтска форма на активната состојка циклоспорин, базирана на принцип на микроемулзија, која ја намалува варијабилноста на фармакокинетичките карактеристики и овозможува линеарна експозиција на циклоспорин со поконстантна апсорпција и помало влијание од земената храна. Оваа формулација претставува микроемулзионен преконцентрат, која во фармакокинетичките и клиничките студии покажало дека корелацијата помеѓу најниската концентрација на лекот и експозицијата на циклсопорин е многу посилен кога се дава како Sandimmun Neoral него како Sandimuun. Микроемулзијата се формира во присуство на вода, која може да биде или во форма на пијалаци или во форма на желудочна течност.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Индикации за трансплантации

Трансплантација на солиден орган

Превенција од отфрлање на графт после алогена трансплантација на бубрег, црн дроб, срце, срце-бел дроб заедно, бел дроб или панкреас.

Третман на отфрлен трансплантат кај пациенти кои претходно земале други имуносупресивни лекови.

Трансплантација на коскена срцевина

Превенција од отфрлање на графт после трансплантација на коскена срцевина



Превенција или третман на реакција на графт против домаќин GVHD.

Други индикации (не-трансплантирани)

Ендоген увеитис

Активен третман на среден или заден увеитис од неинфективна природа, кој не се лечи со вообичаена терапија или има неочекувани несакани ефекти.

Behcet увеитис со повторувачки инфламаторни појави, вклучувајќи и на ретина.

Нефротски синдром

Стероид-зависен и стероид-резистентен нефротски синдром кај возрасни и кај деца, за време на гломеруларна болест како што се минимални нефротски промени, фокален и сегментен гломерулонефритис или мембранозен гломерулонефритис.

Sandimmun Neoral може да се употребува за да поттикне ремисија и да ја одржи истата. Исто така може да се употребува за ја одржи стероид-индуцираната ремисија без користење на стероиди.

Реуматоиден артритис

Третман на тежок, активен реуматиден артритис.

Псоријаза

Третман на тешка форма на псоријаза кај пациенти кај кој вообичаената терапија е неефективна или несоодветна.

Атопичен дерматитис

Sandimmun Neoral е индициран кај пациенти со тешка форма на атопичен дерматит кај кои е потребна системска терапија.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Дозирање

Дневната доза на Sandimmun Neoral секогаш треба да се дава поделена на две дози.

Трансплантација

Трансплантација на солиден орган

Третман со Sandimmun Neoral треба да започне 12 часа пред операција со дози од 10 до 15мг/кг поодделно во 2 дози. Оваа доза треба да се одржува како дневна доза 1-2 недели после операција, а потоа да почне да се намалува во зависност од нивото во крвта, до доза на одржување од 2 до 6мг/кг поделено во 2 дози.

Koga Sandimmun Neoral се дава заедно со други имunosупресивни лекови (пр. со кортикостероиди или како дел до тројна или четирикратна терапија) може да се дава и во пониски дози (пр. 3 до 6мг/кг поделена во на две дози како почетна терапија).

Трансплантација на коскена срцевина

Иницијалната доза треба да се даде на денот пред трансплантација. Во најголем број случаи, се преферира и.в. инфузија, со препорачана доза од 3 до 5мг/кг дневно. Инфузијата треба да се продолжи со оваа доза до 2 недели после



трансплантација, а потоа да се премине на орална терапија на одржување со Sandimmun Neoral со доза по 12.5мг/кг поделена на две дози. Третманот на одржување треба да се продолжи најмалку 3 месеци (се препорачува до 6 месеци) пред да почне да се намалува до нула, 1 година после трансплантација. Доколку Sandimmun Neoral се користи како иницијална терапија препорачана дневна доза е 12.5 до 5мг/кг поделена на две дози, почнувајќи на денот пред трансплантација. Повисоки дози на Sandimmun Neoral или и.в. терапија може да се неопходни во случај на гастроинтестинални нарушувања кои ја намалуваат апсорпцијата на лекот.

Кај некои пациенти, после прекин на терапија со Sandimmun се јавува GVHD (граф против домаќин реакција), но најчесто добро реагира со повторно воведување на терапија. Ниски дози на Sandimmun Neoral треба да се користат кај блага, хронична GVHD.

Други индикации (не-трансплантирани)

Ендоген увеитис

За постигнување на ремисија, се препорачува доза од 5мг/кг дневно, орално, поделено на две дози се додека не се постигне ремисија на активна увеална инфламација и подобрување на видот. Кај рефракторни случаи, дозата може да се зголеми до 7мг/кг дневно, но само одреден период.

За да се постигне иницијална ремисија или намалување на инфламацијата може додаде системски кортикостероид, со дневна доза од 0,2 до 0,6мг/кг преднизон или негов еквивалент, доколку состојбата не може да се контролира само со Sandimmun Neoral.

За третман на одржување, дозата треба постепено да се намалува до најниска ефективна доза, која во фаза на ремисија не треба да биде поголема од 5мг/кг дневно.

Нефротски синдром

За постигнување на ремисија, препорачана дневна доза, поделена на две орални дози, е 5мг/кг кај возрасни и 6мг/кг кај деца доколку, со исклучок на протеинурија, бубрежната функција е нормална. Кај пациенти со нарушена бубрежна функција, иницијалната доза не треба да биде поголема од 2.5мг/кг дневно.

Се препорачува комбинација на Sandimmun Neoral со ниски дози на орални кортикостероиди доколку ефектот на Sandimmun Neoral не е задоволувачки, особено кај стероид-резистентни пациенти.

Терапијата со Sandimmun Neoral треба да се прекине доколку нема подобрување после 3 месечен третман.

Дозата индивидуално треба да се прилагоди во зависност од ефикасноста (протеинурија) и безбедноста (серумски креатинин), но не треба да биде поголема од 5мг/кг дневно кај возрасни и 6мг/кг дневно кај деца.

За третман за одржување, дозата треба постепено да се намалува до најниската ефективна доза.

Реуматоиден артритис

Во првите 6 недели од третманот препорачана доза е 3мг/кг дневно поделено на две дози. Доколку ефектот е незадоволувачки, дневната доза може да се зголеми колку што е потребно, но не повеќе од 5мг/кг. За да се постигне целосна ефикасност потребно е до 12 неделен третман со Sandimmun Neoral.



За третман за одржување, дозата треба индивидуално да се прилагодува во зависност од толерантноста.

Sandimmun Neoral може да се дава во комбинација со ниски дози на кортикостероиди и/или нестероидни анти-инфламаторни лекови. Sandimmun Neoral исто така може да се комбинира со ниски дози, неделно, метотрексат кај пациенти кои имаат слаб одговор само на метотрексат и тоа со иницијална доза од 2,5мг/кг дневно Sandimmun Neoral поделено на 2 дози, со можност на зголемување на дозата во зависност од толерантноста.

Псоријаза

Поради варијабилноста на оваа состојба третманот е индивидуален. За постигнување на ремисија се препорачува доза од 2,5мг/кг дневно, орално, поделено на две дози. Доколку нема подобрување после 1 месец, дневната доза може да се зголеми но не повеќе од 5мг/кг дневно. Третманот треба да се прекине кај пациенти кај кои нема подобрување на псоријатичните промени поле 6 недели на 5мг/кг дневно или кај кои ефективната доза не е во согласност со безбедносните директиви.

Иницијалната доза од 5мг/кг дневно е оправдана кај пациенти кај кои состојбата брзо се подобрува. Кога ќе се постигне задоволувачки одговор, Sandimmun Neoral може да се прекине и при наредниот релапс на болеста повторно да се воведи и тоа со претходните ефективни дози. Кај некои пациенти, може да е неопходно и продолжување со терапијата за одржување.

За терапија на одржување, дозите треба да бидат титрирани индивидуално на најниско ефективно ниво но не повеќе од 5мг/кг дневно.

Атопичен дерматитис

Поради варијабилноста на оваа состојба третманот е индивидуален. Препорачана доза е од 2,5 до 5мг/кг дневно поделено на две дози. Доколку почетната доза е 2,5мг/кг дневно, после 2 недели, не дава задоволителен одговор дозата треба да се зголеми максимум до 5мг/кг. Во многу тешки форми, брза и адекватна контрола на болеста треба да се постигне со почетна доза од 5мг/кг дневно. Кога ќе се постигне задоволителен одговор, дозата може да се намали или доколку е возможно да се прекине. Повторен релапс на болеста треба да се третира со дополнителен третман со Sandimmun Neoral.

И покрај тоа што 8 недели терапија може да е доволна за да се постигне чистење, терапијата до 1 година покажала дека е ефективна и добро се толерира ако се следат препорачаните водичи.

Премин од Sandimmun на Sandimmun Neoral

Достапните податоци индицираат дека после 1:1 премин од Sandimmun на Sandimmun Neoral, најниско ниво на концентрација на циклоспорин во целокупната крв се споредливи. Кај многу пациенти, и покрај тоа, може да се појават највисоката пик концентрација (C_{max}) и зголемената експозиција на лекот. Во мал процент од пациентите овие промени се позначајни и можат да бидат клинички значајни. Нивната важност зависи од големината на индивидуално отстапување во апсорпцијата на циклоспорин од Sandimmun, кое што може да биде високо варијабилно во неговата бирасположливост. Пациентите со варијабилно најниско ниво или многу високи дози на Sandimmun може да се слаби или непостојани апсорбенти на циклоспорин (пр.пациенти со цистична фиброза, пациенти со трансплантација на црн дроб со холестаза или оскудна билијарна секреција, деца или пациенти кои примиле бубрег) можат со премин на Sandostatin Neoral да бидат



станат добри апсорбенти. Поради тоа, кај оваа популација, зголемената биорасположливост на циклоспорин според 1:1 премин од Sandimmun на Sandimmun Neoral може да е поголемо од вообичаеното. Дозата на Sandimmun Neoral поради тоа треба индивидуално да се титрира според нивните целни граници на најниското ниво.

Треба да се истакне дека апсорпцијата на циклоспорин од Sandimmun Neoral е помалку варијабилна и корелацијата помеѓу најниското ниво и експозицијата на циклоспорин (според AUC) е посилен во споредна со Sandimmun. Поради тоа најниско ниво на циклоспорин е посилен и поверодостоен параметар за терапевтско мониторирање на дозата.

Бидејќи преминот од Sandimmun на Sandimmun Neoral може да резултира со зголемување на експозиција на лекот, мора да се следат следниве правила:

Кај *трансплантирани болни*, Sandimmun Neoral, треба да се започне со иста дневна доза со претходно приманиот Sandimmun. Најниското ниво на концентрација на циклоспорин во целокупната крв иницијално треба да се следи 4-7 дена после преминот на Sandimmun Neoral. Дополнително на тоа, во првите 2 месеци од преминот треба да се следат и клинички безбедносни параметри како што се серумски креатинин и крвен притисок. Доколку најниското ниво на циклоспорин во крв е под терапевтски граници и/или има влошување на клиничките безбедносни параметри, дозата мора соодветно да се прилагоди.

Кај пациенти третирани поради *други индикации (не-трансплантација)*, со Sandimmun Neoral треба да се почне со истата дневна доза со претходно приманиот Sandimmun. Нивото на серумскиот креатинин и крвниот притисок треба да се следат на 2, 4, и 8 недели после преминот. Доколку нивото на серумскиот креатинин или на крвниот притисок сигнификантно ги надминат нивото на серумски креатинин и крвниот притисок пред преминот или ако нивото на серумскиот креатинин се покачи за 30% , на повеќе од едно мерење, дозата треба да се намали (види „Дополнителна претпазливост“). Во случај на неочекувана токсичност или ако нема резултат исто така треба да се следи најниското ниво во крвта.

Премин меѓу орални циклоспорин формулации

Премин од една орална циклоспорин формулација на друга треба да се изведе со посебна внимателност и под надзор на стручно лице. При воведувањето на нова формулација мора да се мери нивото на циклоспорин во крвта за со сигурност да се обезбеди нивот на пред-прениот.

Администрација

Дозниот опсег даден за орална и и.в. администрација има намера да служи само како водич. Препорачани дози на Sandimmun концентрат за раствор за инфузија отприлика е третина од одредената орална доза. Потребно е рутинско следење нивото на циклоспорин во крв, ова може да се изведе до РИА метод базирано на моноклонални антитела. Добиените резултати ќе служат како водич за одлучување за дозата потребна да се постигне посакуваната целна концентрација кај индивидуален пациент.

Орална администрација

Дневната доза на Sandimmun Neoral секогаш треба да се дава во 2 поделени дози.



Капсулите треба цели да се голтаат.

Растворот за орална употреба треба да се раствори, се препорачано, со сок од јаболко, но од зависност на вкусот можат да се употребуваат и други безалкохолни пијалаци. Веднаш пред употреба на растворот, тој треба добро да се измеша. Грејпфрутот треба да се избегнува за растворање поради можноста да смета на P450-зависен ензимски систем. Шприцот не треба да дојде во контакт со растворот. Ако шприцот е чист не треба да се мие, само да се избрише со сува крпа. (види дел 6.6 Упатство за употреба).

Интравенска употреба

Типот на контејнер соодветен за инфузиониот раствор е опишан во дел 6.2.

Поради што постои ризик за анафилакса, Sandimmun концентратот за раствор за инфузија треба да биде наменет за пациенти кои неможат да го земаат лекот преку уста. Во овие случаи, се препорачува да се премине на орална употреба веднаш штом е можно.

Концентратот треба да се разреди 1:20 до 1:100 со физиолошки раствор или 5% глюкоза и се дава како спора интравенска инфузија за отприлика 2 до 6 часа. Разредениот раствор за инфузија треба да се фрли после 24 часа.

Кај возрасни

Ограничено е искуството за употреба на Sandimmun кај повозрасни, но не се пријавени никакви проблеми при употреба во препорачани дози.

Во клиничките студии за реуматоиден артритис третиран со циклоспорин, 17,5% од пациентите биле 65 годишни или постари. Кај овие пациенти е поголема е веројатноста да развијат систолна хипертензија после терапија или серумскиот креатинин да им се покачи за 50% од почетните вредност после 3 до 4 месеци од терапијата.

Клиничките студии со Neoral кај трансплантирани болни или пациенти со псоријаза не вклучуваат доволен број на пациенти ≥ 65 години и поради тоа не може да се процени дали тие различно реагираат од помладата популација. Други пријавени клинички искуства не покажуваат разлика на одговор на терапија помеѓу постарите и помладите. Генерално, дозирањето кај постарите треба да биде со посебно внимание, да се почне со минимална препорачана доза, поради зголемената честота на намалена хепатална, бубрежна или срцева функција, придружни болести и друга терапија.

Кај деца

Искуствата за употреба на Sandimmun Neoral кај деца е ограничено. Како и да е, децата од 1 година примале Sandimmun во стандардни дози и немале никакви проблеми. Во некои студии, педијатриските пациент имале потреба и толерирале поголеми дози на килограм телесна тежина во споредба со возрасните.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Хиперсензитивност кон циклоспорин или кон некој од ексципиенсите на Sandimmun Neoral.

Хиперсензитивност кон циклоспорин или кон некој од ексципиенсите на Sandimmun концентрат за раствор за инфузија вклучувајќи и хиперсензитивност кон полиетоксилатно ричиновско масло.

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ



Sandimmun Neoral и Sandimmun концентратот за раствор за инфузија треба да бидат препишани само од доктор кој има искуство со имunosупресивна терапија и може да обезбеди адекватни испитувања, вклучувајќи целосен физикален преглед, мерење на крвен притисок и контрола на безбедносните лабораториски параметри. Трансплантираните болни кои примаат терапија треба да бидат водени во соодветно опремени лаборатории и соодветен кадар. Докторот одговорен за одржување на терапија треба да има комплетни информации за иследувањата на пациентот.

Sandimmun концентратот за раствор за инфузија содржи полиетоксилатно рицинусово масло (види дел 6.1 листа на ексципиенти), поради кое после и.в. администрација пријавени се случаи на анафилактична реакција. Знаци се топлина на лицето и горниот дел на градниот кош, некардиоген пулмонален едем, акутен респираторен дистрес, диспнеа, визинг, промени на крвниот притисок и тахикардија. Потребно е посебно внимание кај пациенти кои претходно преку и.в. инјекција или инфузија примиле препарати кои содржат полиетоксилатно рицинусово масло (пр. препарат кој содржи Chremophor EL) и кај пациенти со предиспозиција за алергии. Поради тоа, пациентите кои примаат Sandimmun концентрат за раствор за инфузија треба да бидат под континуиран надзор најмалку 30 минути по вклучување на инфузијата, а потоа на почести интервали. Доколку дојде до анафилактична реакција, инфузијата треба да се прекине. Треба да има достапен воден раствор на адреналин 1:1000 и кислород. Профилактична администрација на антихистаминици (H1+H2 блокатори) пред инфузијата на Sandimmun успешно превенира од анафилактична реакција.

Како и кај другите имunosупресивни лекови, циклоспорин го зголемува ризикот за развој на лимфоми и други малигни заболувања, особено на кожата. Зголемениот ризик е поврзан со степенот и времетраењето на имunosупресијата повеќе отколку со специфичниот лек. Заради тоа, третманот со повеќе имunosупресори (вклучувајќи и циклоспорин) треба да се користи со посебно внимание поради тоа што води кон лимфопролиферативни нарушувања и тумори на солидни органи, некои од нив се и фатални.

Поради потенцијалниот ризик за малигнитет на кожа, пациентите кои се на Sandimmun Neoral треба да избегнуваат изложување на ултравиолетово зрачење. Како и кај другите имunosупресивни лекови, пациентите кои примаат циклоспорин имаат предиспозиција за развој на бактериски, габични, паразитски и вирусни инфекции, најчесто со опортунистички инфекции. Кај пациенти кои примаат циклоспорин забележано е активација на латентен полиомавирус инфекција која води кон Полиомавирус асоцирана нефропатија (ПВАН), БК вирус нефропатија (БКВН) или JC вирус асоцирана прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (ПМЛ). Овие состојби често се поврзани со високо вкупно имunosупресивно оптеретување и треба диференцијално дијагностички да се размислува кај имunosупресирани пациенти со нарушена бубрежна функција или невролошки симптоми. Пријавени се и сериозни и/или фатални исходи. Кај пациенти со повеќекратна долговремена имunosупресивна терапија треба да се спроведе ефективна превенција и терапевтска стратегија.

Честа и потенцијално сериозна компликација, покачени креатинин и уреа во крвта, може да се јави во првата недела од терапијата со Sandimmun Neoral. Овие



промени се дозно зависни и реверзибилни и обично се причина за намалување на дозата. За време на долговременскиот третман кај некои пациенти можат да се развијат и структурни промени на бубрезите (пр. интерстицијална фиброза), кај пациенти со трансплантиран бубрег, мора да се разликуваат од промените за време на хроничното отфрлање. Sandimmun Neoral исто така може да предизвика и дозно-зависно реверзибилно покачување на билирубинот во крвта, а понекогаш и ензимите на црниот дроб (види дел 4.8. Несакани ефекти). Имало спонтани постмаркетиншки пријави со хепатотоксичност и оштетување на црниот дроб вклучувајќи холестаза, жолтица, хепатитис и хепатална инсуфициенција кај пациенти третиран со циклоспорин. Најголем број од пријавените случаи вклучуваат пациенти со ко-морбидитети, со споменатите состојби и со други ризик фактори, како инфективна компликација и придружни хепатотоксични лекови. Во некои случаи, главно кај трансплантираните болни, пријавени се фатални исходи (види дел 4.8. Несакани ефекти). Потребно е следење на параметрите кои ја покажуваат бубрежната и хепаталната функција. Потребно е намалување на дозата доколку вредностите се абнормални.

Кај постари пациенти, особено внимателно треба да се следи бубрежната функција.

За следење на нивото на циклоспорин во целокупната крв се преферираат специфични моноклонални антитела, а исто така се користи и HPLC метод. Доколку се користи плазма или серум треба да се применува стандарден протокол за сепарација (време и температура). За почетно следење на пациентите со трансплантиран црн дроб, треба да се користат специфични моноклонални антитела или паралелно да се користат специфичните моноклонални антитела и неспецифични моноклонални антитела, за да сме сигурни дека дозата постигнува адекватна имunosупресија.

Мора да се запомни дека концентрацијата на циклоспорин во крв, плазма или серум е еден од многуте фактори кој влијаат на клиничката слика. Поради тоа резултатите треба да користат само како водич во дозирање, заедно со другите клинички и лабораториски параметри.

За време на третманот со Sandimmun Neoral потребно е следење на крвниот притисок, доколку тој се покачи треба да се воведат антихипертензивна терапија.

Бидејќи, во ретки случаи, Sandimmun предизвикува реверзибилно незначително зголемување на мастите во крвта, се препорачува да се проверат мастите пред третманот и после 1 месец од третманот. Доколку дојде до покачување на мастите се препорачува диетална исхрана без масти, а доколку е потребни и редукција на дозата.

Циклоспоринот го зголемува ризикот од хиперкалиемија, особено кај пациентите со бубрежна дисфункција. Потребно е посебно внимание кога циклоспоринот се дава заедно со лекови кои штедат калиум (пр. диуретици штедачи на калиум, АКЕ инхибитори, ангиотензин II рецептор антагонист) и лекови кои задржуваат калиум, како и пациенти кои се на диета богата со калиум (види дел 4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции). Во овие случаи неопходна е контрола на нивото на калиум.

Циклоспоринот го зголемува клиренсот на магнезиум. Ова води кон симптоматска хипомагнезиемиа особено во пери-трансплантациониот период. Поради тоа се препорачува контрола на нивото на магнезиум во серумот во пери-трансплантациониот период, особено ако постојат неуролошки симптоми/знаци. Доколку е неопходно треба да се создаваат суплементи на магнезиум.



Потребно е посебно внимание е кај пациенти со хиперурикемија.

За време на третманот со циклоспорин, вакцините може да се помалку ефикасни, а употреба на живи вакцини треба да се избегнува.

Потребно е посебно внимание за време на ко-администрација на лерканидипин со циклоспорин (види дел 4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции).

Циклоспоринот може да го покачи нивото на придружните лекови кои се супстрат на Р-гликопротеин (Pgp), како што е алискирен (види дел 4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции).

Дополнителна претпазливост кај не-трансплантираните индикации

Пациентите со нарушена бубрежна функција (со исклучок кај пациенти со нефротски синдром со бубрежно оштетување), неконтролирана хипертензија, неконтролирана инфекција или било каков малигном не требаат да примаат циклоспорин.

Дополнителна претпазливост кај ендеген увеитис

Бидејќи Sandimmun Neoral може да ја наруши бубрежната функција, неопходно е често да се следи бубрежната функција и доколку дојде до покачување на серумскиот креатинин за повеќе од 30% од основана линија, на повеќе од едно мерење, треба да се намали дозата на Sandimmun за 25 до 50%. Овие препораки важат и ако вредностите се во граница на нормала.

Искуството за употреба на Sandimmun кај деца со ендеген увеитис е лимитирано.

Дополнителна претпазливост кај нефротски синдром

Бидејќи Sandimmun Neoral може да ја наруши бубрежната функција, неопходно е често да се следи бубрежната функција и доколку дојде до покачување на серумскиот креатинин за повеќе од 30% од основните вредности, на повеќе од едно мерење, дозата на Sandimmun треба да се намали за 25 до 50%. Пациентите со абнормални основни вредност, иницијално треба да се третираат со 2,5мг/кг/ден и внимателно треба да се следат.

Кај некои пациенти, тешко е да се детектира Sandimmun Neoral-индицирана бубрежна дисфункција поради тоа што промените се исти како со самиот нефротски синдром. Ова објаснува зошто, во ретки случаи, Sandimmun Neoral-асоцираните промени на бубрежната структура не се пратени со покачување на серумскиот креатинин. Биопсија на бубрег треба да се земе во предвид кај пациенти со стероид-зависна нефропатија со минимални промени, кај кои третманот со Sandimmun Neoral трае повеќе од една година.

Кај пациенти со нефротски синдром третиран со имunosупресивни лекови (вклучувајќи циклоспорин) повремено се пријавуваат случаи на малигном (вклучувајќи и Ходчкин лимфом).

Дополнителна претпазливост кај пациенти со реуматоиден артритис

Бидејќи Sandimmun Neoral може да ја наруши бубрежната функција, серумскиот креатинин треба да се мери најмалку два пати пред третманот, потоа на 2 неделен интервал во првите три месеци од третманот, а потоа еднаш месечно. После 6 месеци од терапијата, серумскиот креатинин треба да се мери на секои 4 до 8 недели во зависност од состојбата на болеста, ко-медикаментите и придружните болести. Почести проверки се неопходни доколку се зголемени дозите на Sandimmun Neoral, кога е започнато заедно со придружни нестероидни анти-инфламаторни лекови или кога нивната доза ќе се зголеми.



Доколку серумскиот креатинин се зголеми за повеќе од 30% од основните вредности, на повеќе од едно мерење, потребно е да се редуцира дозата. Ако сеумскиот креатинин се зголеми за повеќе од 50% задолжително е намалување на дозата за 50%. Овие препораки важат и ако вредностите се во граница на нормала. Ако и по намалување на дозата, после еден месец не се намали нивото на креатининот, третманот мора да се прекине.

Лекот исто така треба да се прекине ако за време на третманот настапи хипертензија која не може да се регулира со антихипертензивна терапија.

Како и другите долготрајни имunosупресивни третмани (вклучувајќи циклоспорин) зголемен е ризикот за лимфопролиферативни нарушувања. Посебно внимание треба да се обрне ако циклоспоринот се користи во комбинација со метотрексат.

Дополнителна претпазливост кај пациенти со псоријаза

Бидејќи Sandimmun Neoral може да ја наруши бубрежната функција, серумскиот креатинин треба да се мери најмалку два пати пред третманот, потоа на 2 неделен интервал во првите три месеци од третманот. Доколку вредностите на креатинин се стабилни, мерењето треба да се прави еднаш месечно. Доколку вредностите на креатининот се зголемат и останат повисоки за 30% од основните вредности, измерено повеќе од еднаш, дозата на Sandimmun Neoral мора да се намали за 25 до 50%. Овие препораки важат и ако вредностите се во граница на нормала. Ако и по намалување на дозата, после еден месец не се намали нивото на креатининот, третманот мора да се прекине.

Лекот исто така треба да се прекине ако за време на третманот настапи хипертензија која не може да се регулира со антихипертензивна терапија.

Постари пациенти треба да се третираат само во случај на оневозможувачка псоријаза и кај нив бубрежната функција треба да се следи со посебна внимателност.

Кај пациентите со псоријаза кои примаат циклоспорин, како и кај тие кои примаат конвенционална имunosупресивна терапија, пријавени се случаи со развој на рак (особено на кожа). Промени на кожа кои не се типични за псоријаза, кои личат на малигном или пре-малигном, треба да се биопсираат пред да започне третманот со Sandimmun Neoral. Пациентите со малигни или премалигни алтерации на кожата треба да се третираат со Sandimmun Neoral единствено после соодветен третман на лезиите или ако не постои друга успешна терапија.

Кај неколку пациенти со псоријаза, третирани со Sandimmun, пријавени се лимфопролиферативни нарушувања. Тие биле изложени на брзо прекинување на дозата.

Пациентите кои примаат Sandimmun Neoral не треба да дополнително да се зрачат со ултравиолетови Б зраци или да подлежат на ПУВА фотохемотерапија.

Дополнителна претпазливост кај atopичен дерматитис

Бидејќи Sandimmun Neoral може да ја наруши бубрежната функција, серумскиот креатинин треба да се мери најмалку два пати пред третманот, потоа на 2 неделен интервал во првите три месеци од третманот. Доколку вредностите на креатинин се стабилни, мерењето треба да се прави еднаш месечно. Доколку вредностите на креатининот се зголемат и останат повисоки за 30% од основните вредности, измерено повеќе од еднаш, дозата на Sandimmun Neoral мора да се намали за 25 до 50%. Овие препораки важат и ако вредностите се во граница на нормала. Ако и по намалување на дозата, после еден месец не се намали нивото на креатининот, третманот мора да се прекине.

Лекот исто така треба да се прекине ако за време на третманот настапи



хипертензија која не може да се регулира со антихипертензивна терапија. Искуството за употреба на Sandimmun Neoral кај деца со atopичен дерматитис е лимитирано.

Постари пациенти треба да се третираат само во случај на оневозможувачка псоријаза и кај нив бубрежната функција треба да се следи со посебна внимателност.

Бенигната лимфоденопатија често е асоцирана со влошување на atopичниот дерматитис и исчезнува спонтано или со генерално подобрување на болеста. Лимфаденопатијата забележана за време на третман со циклоспорин треба да се следи. Лимфаденопатијата која перзистира и покрај подобрување на болеста треба да се испита со биопсија за да се исклучи лимфом.

Пред да се започне со третман со Sandimmun Neoral треба да се исчисти активена херпес симплекс инфекција, но доколку се појави за време на третман не е неопходно да се прекине со терапија, со исклучок на тешка инфекција.

Инфекции на кожа со *Staphylococcus aureus* не се апсолутна контраиндикација за терапија за Sandimmun Neoral, но треба да се третираат со соодветни антибактериски лекови. Орално примен еритромицин има потенцијал да ја зголеми концентрацијата на циклоспоринот во крвта (види дел 4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции) па поради тоа треба да се избегнува или доколку нема друга алтернатива се препорачува да се следи концентрацијата на циклоспорин во крвта, бубрежната функција и несаканите ефекти од циклоспоринот.

Пациентите кои примаат Sandimmun Neoral не треба да дополнително да се зрачат со ултравиолетови Б зраци или да подлежат на ПУВА фотохемотерапија.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ

Интеракции со храна

Објавено е дека сок од гребфрут, земен заедно со лекот, ја зголемува биорасположливоста на циклоспоринот.

Интеракции со лекови

Од многуте пријавени лекови кои што влијаат на циклоспоринот, подолу се наведени тие што се адекватно докажани и имаат клиничко значање.

Се знае дека најразлични лекови или го зголемуваат или го намалуваат нивото на циклоспорин во плазмата или целокупната крв преку инхибирање или индукција на ензими вклучени во метаболизмот на циклоспорин, конкретно CYP3A4. Циклоспоринот исто така е инхибитор на CYP3A4 и P-гликопротеин и може да го зголеми нивото на придружните лекови кои се супстрат на овој ензим и/или транспортер.

Лекови кои го намалуваат нивото на циклоспорин

Барбитурати, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин; нафцилин, сулфадимидин и.в.; рифампицин, октреотид, пробукол, орлистат, кантарионово масло, тиклопидин, сулфинпиразон, тербинафин, босентан

Лекови кои го зголемуваат нивото на циклоспорин

Макролидни антибиотици (пр.еритромицин, азитромицин и кларитромицин), кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол; дилтиазем, никардипин, верапамил, метоклопрамид; орални контрацептиви, даназол, метилпреднизолон



(високи дози); алопуринол, амиодарон, холична киселина и нејзини деривати, протеаза инхибитори; иматиниб; колхицин; нефазодон.

Други релевантни интеракции со лекови

Циклоспоринот внимателно треба да се зема со други лекови кои покажуваат нефротоксична синергија, како шт се: аминогликозиди (вклучувајќи гентамицин, тобрамицин), амфотерицин Б, ципрофлоксацин, ванкомицин, триметоприм (+сулфаметоксазол); нестероидни антиинфламаторни лекови (вклучувајќи диклофенак, напроксен, сулиндак); мелфалан, хистамин H₂ рецептор антагонист (пр. циметидин, ранитидин); метотрексат (види дел 4.4 Посебни мерки на претпазливост и предупредување).

Треба да се избегнува земање на циклоспорин заедно со такролимус поради тоа што го зголемува потенцијалот за нефротоксичност.

Истовремена администрација на нифедипин и циклоспорин може да резултира со зголемена стапка на гингивална хиперплазија во споредба со кога циклоспоринот се дава сам.

После администрирање на циклоспорин заедно со лерканидипин , AUC на лерканидипин се зголемило 3 пати, а AUC на циклоспорин за 21%. Поради тоа се препорачува големо внимание кога се ко-администрира циклоспорин со лерканидипин (види дел 4.4 Посебни мерки на претпазливост и предупредување).

Циклоспоринот е моќен P_{gp} инхибитор и може да го зголеми нивото, во крв, на придружните лекови кои се супстрати на P_{gp}, како што е алискирен. После администрирање на циклоспорин со алискирен, C_{max} на алискирен се зголемил за околу 2.5 пати и AUC околу 5 пати. Меѓутоа, фармакокинетичките карактеристики на циклоспоринот не биле значајно изменети. Поради тоа се препорачува големо внимание кога се ко-администрира циклоспорин со алискирен (види дел 4.4 Посебни мерки на претпазливост и предупредување).

Придружена администрација на циклоспорин со диклофенак резултирала со сигнификантно зголемување на биорасположливоста на диклофенак проследена со реверзибилно нарушување на бубрежната функција. Зголемување на биорасположливоста на диклофенакот највероватно е предизвикано со намалување на ефектите на прв премин. Доколку нестероидните антиинфламаторни лекови со низок ефект на прв премин (пр. ацетилсалицилна киселина) се дадени заедно со циклоспорин, не се очекува покачување на нивната биорасположливост.

Циклоспоринот може да го намали клиренсот на дигоксинот, колхицнот, преднизолонот, HMG-CoA редуктаза инхибитори (статици) и етопосид.

Кај неколку пациенти кои земале дигоксин , после неколку дена од почеток на терапијата се развила тешка форма на токсичност од дигоксинот. Исто така објавено е дека циклоспоринот има потенцијал да ги зголеми токсичните ефекти на колхицинот како што се миопатија и неуропатија, особено кај пациенти со бубрежна дисфункција. Доколку дигоксинот или колхицинот се користат заедно со циклоспоринот, потребна е претпазливост како рано би се детектирале токсичните манифестации на дигоксинот или колхицинот и би се намалиле или прекинале дозите.



Литературата и постмаркетинските објавени случаи за миотоксичност, вклучувајќи болка во мускулите и слабост, миозитис и рабдомиолиза после придружна администрација на циклоспорин со ловастатин, симвастатин, аторвастатин, правастатин и ретко флувастатин. Кога овие лекови се даваат заедно со циклоспорин треба да се намалат нивните дози според препораките. Терапијата со статини треба привремено да се прекине кај пациенти со знаци или симптоми за миопатија или кај тие со ризик фактори за тешка форма на бубрежно оштетување, вклучувајќи бубрежна слабост секундарно од рабдомиолиза.

Во студиите за користење на еверолимус или сиролимус во комбинација со полна доза на циклоспорин за микроемулзија забележано е покачување на вредностите на серумскиот креатинин. Еверолимус и сиролимусот имаат минимални ефекти врз фармакокинетиката на циклоспоринот. Ко-администрацијата на циклоспорин, сигнификантно ги покачува нивоата на еверолимус и сиролимус во крвта.

Потребна е претпазливост за придружно користење на лекови кои штедат калиум (пр. диуретици кои штредат калиум, АКЕ инхибитори, ангиотензин II рецептор антагонисти) или лекови кои задржуваат калиум поради тоа што можат да предизвикаат значајно покачување на серумскиот калиум (види дел 4.4 Посебни мерки на претпазливост и предупредување).

Циклоспоринот можа да ја зголеми плазма концентрацијата на рапаглинид со што го зголемува ризикот од хипогликемија.

Препораки

Доколку не може да се избегне употребата на лековите кои се во интеракција со циклоспоринот, тогаш треба да се следат следниве препораки:

За време на придружната терапија со *лекови кои можат да манифестираат нефротоксичната синергија*, треба да се следи бубрежната функција (конкретно серумскиот креатинин). Доколку дојде до значајно нарушување на бубрежната функција, дозата на ко-администрираниот лек треба да се намали или да се даде алтернативен третман.

Кај реципиенти на графт изолирани се случаи на големо но реверзибилно нарушување на бубрежната функција (со покачување на серумскиот креатинин) после придружна администрација на деривати на фибрична киселина (пр. беафибрат, фенофибрат). Поради тоа кај овие пациенти мора да се следи функцијата на бубрегот. Доколку се појават знаци за сигнификантно нарушување на бубрежната функција ко-медираментите треба да се прекинат.

Лекови кои ја намалуваат или зголемуваат биорасположливоста на циклоспоринот: кај трансплантирани пациент треба често да се мери нивото на циклоспорин и доколку е неопходно потребно е подесување на дозата, особено за време на воведување или исклучување на ко-медираментот. Кај не-трансплантирани пациенти дискутабилно е мониторирањето на циклоспоринот во крвта поради тоа што кај овие пациенти односот помеѓу нивото во крвта и клиничките ефекти не е доволно докажан. Доколку се знае дека лекот кој се дава го покачува нивото на циклоспорин во крвта, потребно е често испитување на



бубрежната функција и внимателно следење на циклоспорин-поврзани несакани ефекти кои може да бидат посоодветни во споредба со мерење на нивото во крв.

Придружната употреба на *нифедипин* треба да се избегнува кај пациенти со гингивална хиперплазија како несакан ефект на циклоспоринот.

Нестероидните антиинфламаторни лекови можат да претрпат јак метаболизам на прв премин (пр.диклофенак) па поради тоа треба да се даваат во помали доза отколку кај пациенти кои не примаат циклоспорин.

Доколку дигоксинот, колхицинот или HMG-CoA редуктаза инхибитори се употребуваат во исто време со циклоспорин, потребно е клинчко следење како рано би се детектирале токсичните манифестации на лекот и би се намалиле или прекинале дозите.

4.6 БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Бременост

Студиите на животни покажале репродуктивна токсичност кај стаорци и зајаци (види дел 5.3. Претклинички безбедносни податоци)

Искуството со Sandimmun кај бремени жени е ограничено. Бремените жени кои примаат имunosупресивна терапија после трансплантација, вклучувајќи циклоспорин и други терапии кои вклучуваат имаат ризик за предвремено пораѓање (<37 недела).

Достапни се ограничен број на случаи на деца изложени на циклоспорин отприлика до 7 години. Кај овие деца забележана е нормална бубрежна функција и нормален крвен притисок.

Како и да е, нема адекватни и добро контролирани студии кај бремени жени и поради тоа Sandimmun Neoral не треба да се користи за време на бременост освен ако бенефитот на мајката е поголем од потенцијалниот ризик за фетусот.

Доење

Циклоспоринот преминува во мајчиното млеко. Мајките кои се на третман на Sandimmun Neoral не треба да дојат.

4.7 ЕФЕКТИ НА ЛЕКОТ ВРЗ УПРАВУВАЊЕ СО МОТОРНО ВОЗИЛО ИЛИ МАШИНА

Нема податоци за ефектот на Sandimmun Neoral врз способноста за управување со моторно возило или машина.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Многу од несаканите ефекти кои се поврзани со циклоспоринот се дозно зависни и се повлекуваат со намалување на дозата. Во многуте индикации, големиот спектар на несакани ефекти генерално е ист, но како и да е постојат разлики во инциденцата и тежината. Значајна е висока иницијална доза и долгото одржување



на терапијата потребна после трансплантација, па поради тоа кај трансплантираните пациенти несаканите ефекти се многу почести и потешки во споредба со пациентите со други индикации.

Забележана е анафилактична реакција после и.в. администрација (види дел 4.4 Посебни мерки на претпазливост и предупредување).

Инфекции и инфестации

Пациентите кои примаат имуносупресивна терапија, вклучувајќи циклоспорин и други терапии кои вклучуваат циклоспорин имаат зголемен ризик за инфекции (вирусни, бактериски, габични, паразитски). Може да се јават генерализирани и локализирани инфекции. Инфекциите кои постоеле претходно можат да се влошат и може да се реактивира Полиомавирусот и да доведе до Полиомавирус поврзана нефропатија (PVAN) или JC вирусот да доведе до JC поврзана прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (PML). Пријавени се и сериозни и/или фатални исходи.

Бенигни, малигни и неспецифични неоплазми (вклучувајќи цисти и полипи)

Пациентите кои примаат имуносупресивна терапија, вклучувајќи циклоспорин и други терапии кои вклучуваат циклоспорин имаат зголемен ризик за развој на лимфоми и лимфопролиферативни нарушувања и други малигноми, особено на кожата. Честото на малигност се зголемува со интензитетот и времетраењето на терапијата (види дел 4.4 Посебни мерки на претпазливост и предупредување). Некој малигни заболувања можат да бидат и фатални.

Несаканите дејства се подредени според честотата, почнувајќи од најчестите, на следниов начин: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10.000$), вклучувајќи и изолирани случаи.

Табела 1

Нарушувања во крвта и лимфниот систем	
Помалку чести	Анемија, тромбоцитопенија
Ретки	Микроангиопатска хемолитичка анемија, хемолитичен уремичен синдром
Нарушувања во метаболизам и исхрана	
Многу чести	Хиперлипидемија
Чести	Анорексија, хиперурикемија, хиперкалемија, хипомагнезиемија
Ретки	Хипергликемија
Нарушувања на нервниот систем	
Многу чести	Тремор, главоболка вклучувајќи мигрена
Чести	Парестезии
Помалку чести	Знаци за енцефалопатија како што се конвулзии, конфузија, дезорентација, намалена контактибилност, агитираност, несоница, нарушувања на видот, кортикално слепило, кома, пареза, церебеларна атаксија
Ретки	Моторна полиневропатија
Многу ретки	Едем на оптички диск вклучувајќи



	папилоедем, визуелни нарушувања секундарно од бенигна интракранијакна хипертензија
Васкуларни нарушувања	
Многу чести	Хипертензија
Гастроинтестинални нарушувања	
Чести	Гадење, повраќање, абдоминална болка, дијареа, гигвинална хиперплазија
Ретки	Панкреатитис
Хепатобилјарни нарушувања	
Чести	Абнормална хепатална функција
Кожни и поткожни нарушувања	
Чести	Хипертрихозис
Помалку чести	Алергиски исип
Мускулноскелетни и сврзно ткивни нарушувања	
Чести	Грчеви, миалгија
Ретки	Слабост, миопатиа
Ренални и уринарни нарушувања	
Многу чести	Ренална дисфункција
Нарушувања во репродуктивниот систем и на дојки	
Ретки	Менстроални нарушувања, гинекомастиа
Општи нарушувања и на место на апликација	
Чести	Замор
Помалку чести	Едем, покачување на телесна тежина

Други несакани реакции од пост-маркетински искуства

Пријавени се пост-маркетиншки спонтани случаи на хепатотоксичност и оштетување на црниот дроб вклучувајќи холестаза, жолтица, хепатитис и хепатална слабост кај пациенти третирани со циклоспорин. Повеќето пријавени вклучуваат пациенти со ко-морбидитети, скриени состојби и други штетни фактори вклучувајќи инфективни компликации и комедикаменти со хепатоксичен потенцијал. Во некои случаи, главно трансплантирани пациенти, пријавени се и фатални исходи (види дел 4.4 Посебни мерки на претпазливост и предупредување).

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

LD50 на циклоспорин, примен орално, е 2,329 мг/кг кај глвци, 1,480 мг/кг кај стаорци и >1,000 мг/кг кај зајаци. За и.в. циклоспорин LD50 е 148 мг/кг кај глвци, 104 мг/кг кај стаорци и 46 мг/кг кај зајаци.

Симптоми

Искуставата со акутно предозирање со циклоспорин се ограничени. Орална доза на циклоспорин до 10г (околу 150мг/кг) се толерира со релативно мали клинички последици како што се повраќање, спаност, главоболка, тахикардија и кај неколку пациенти тешко реверзибилно нарушување на бубрежната функција. Меѓутоа сериозни симптоми на интоксикација се пријавени после ненамерно парентерално предозирање со циклоспорин кај предвремено новородени.



Третман

Во сите случаи на предозирање треба да се следат општите мерки за претпазливост и да се примени симптоматски третман. Во првите неколку часа после орално труење потребно е форсирано повраќање или гастрична лаважа. Циклоспоринот не се дијализира во голема количина ниту се прочистува со јаглена хемоперфузија.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: имуносупресив, калцинеурин инхибитор. АТС код: L04A D01.

Циклоспорин (исто така познат како Циклоспорин А) е цикличен полипептид составен од 11 аминокиселини. Тој е моќен имуносупресив, кој кај животните го продолжува живеењето на алогениот трансплантат на кожа, срце, бубрег, панкреас, коскена срцевина, тенко црево или бел дроб. Студиите покажале дека циклоспоринот го инхибира развојот на клеточно посредуваните реакции, вклучувајќи имунизација на алогофотот, одложена кожна преосетливост, експериментален алергичен енцефаломиелитис, Freund-ов артритис, графт – домакин болест (GVHD) и Т-клеточно зависна антителиво продукција. На клеточно ниво тој ја инхибира продукцијата и ослободувањето на лимфокините, вклучувајќи го и интерлеукин 2 (Т-клеточен фактор на раст, TCGF). Циклоспоринот ги блокира лимфоцитите во G0 или G1 фазата од клеточниот циклус и го инхибира ослободувањето на лимфокините од активиратните Т-клетки.

Сите достапни докази сугерираат дека циклоспоринот делува специфично и реверзибилно на лимфоцитите. За разлика од цитотоксичните лекови тој не ја намалува хематопоезата и нема ефект врз функцијата на фагоцитите. Пациентите третирани со Sandimmun се помалку склони кон инфекции за разлика од пациентите кои примаат друга имуносупресивна терапија.

Изведени се успешни трансплантации на солидни органи и коскени срцевини користејќи Sandimmun како превенција за отфрлање на орган или графт против домакин реакција-GVHD. Циклоспоринот бил успешно користен и кај Хепатитис С вирус (HCV) позитивни и HCV негативни реципиенти.

Корисните ефекти на Sandimmun исто тај се покажани во различни состојби кој се познати или може да се смета дека имаат автоимунско потекло.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Кога се аплицира Sandimmun Neoral обезбедува подобрена дозажна линеарност во експозицијата на циклоспоринот (AUC_B), поконстантна апсорпција и помало влијание од внесената храна и од дневниот ритам во споредба со Sandimmun. Овие карактеристики се обединети со помала варијабилност во фармакикинетиката на циклоспоринот и со посилената корелација помеѓу ниските нивоа на концентрацијата и вкупната експозиција (AUC_B). Како резултат на овие дополнителни предности, не е важно дали Sandimmun Neoral ќе се зема пред или после јадење. Дополнително, Sandimmun Neoral произведува униформно



изложување на циклоспорин преку ден, и од ден на ден на терапија за одржување.

Sandimun Neoral меките желатинозни капсули и Sandimun Neoral растворот за орална употреба се биеквивалентни. Достапните податоци индицираат дека од 1:1 преминати од Sandimmun на Sandimmun Neoral, најниско ниво на концентрации во целокупната крв се споредливи со што остануваат во посакуваната терапевтска граница. Во споредба со Sandimmun (кај кој пик концентрацијата се постигнува за 1 до 6 часа), Sandimmun Neoral се апсорбира побрзо (со среден t_{max} 1 час порано и среден C_{max} 59% повисок) и покажува средно 29% повисока биорасположливост.

Циклоспоринот во најголем дел е дистрибуиран надвор од крвниот волумен. Во крвта од 33 до 47% е во плазмата, 4 до 9% во лимфоцитите, 5 до 12% во гранулоцитите и 41 до 58% во еритроцитите. Во плазмата, околу 90% е врзан за протеините, најмногу за липопротеините.

Циклоспоринот се трансформира во околу 15 метаболити. Нема единствен главен метаболитен пат. Елиминацијата е главно преку билијарните патишта со само 6% од орално примената доза се екскретира преку урината, а само 0,1% се екскретира преку урината како непроменет лек.

Има висока варијабилност во достапните податоци за терминалниот полуживот на циклоспоринот во зависност применетите испитувања и од целната популација. Терминалниот полуживот е во граници од 6.3 часа кај здрави волонтери до 20.4 часа кај пациенти со тешка форма на црно дробна долест.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Нема докази дека циклоспоринот има мутагени или тератогени ефекти во стандардните тестови со орална апликација (стаорци до 17мг/кг и зајаци до 30 мг/кг дневно). На токсични дози (стаорци на 30мг/кг и зајаци на 100мг/кг дневно, орално) циклоспоринот бил ембрио и фетотоксичен што упатува на зголемена инциденца на пренатален и постнатален морталитет и намалена тежина на фетусот поврзано со успорено растење на скелетот.

Во две објавени студии, зајците изложени на циклоспорин ин утеро (10мг/кг/ден поткожно), демонстрирале намален број на нефрони, ренална хипертрофија, системска хипертензија и прогресивна ренална инсуфициенција на 35 недела.

Бремените стаорци кои примале 12мг/кг/ден интравенски циклоспорин (два пати од препорачаната доза за интравенска употреба кај луѓе) имале фетус со зголемена инциденца од вентрикуларен септален дефект.

Овие пронајдоци не се забележани кај други видови и нивната значајност кај луѓето не е позната.

Биле изведени и карциногените студии на машки и женски стаорци и глвци. Во 78-неделна студија на глвци, на доза од 1, 4, и 16 мг/кг на ден, забележан е значаен статистички тренд на лимфоцитни лимфоми кај женки и инциденца на хепатоцелуларен карцином на средни дози кај мажи кои ја преминуваат контролната вредност. Во 24-месечна студија спроведена со 0,5, 2 и 8мг/кг на ден, аденом на островските клетки на панкреас значајно ја преминало контролната стапка на ниски нивоа. Хепатоцелуларниот карцином и аденом на островските клетки на панкреасот не се поврзани со дозата.

Во студиите кај мачки и женски стаорици не е забележано опаѓање на фертилноста.



Циклоспоринот нема мутаген/генотоксичен ефект во Ames тест, v79-hgprt тест, микронуклеарен тест кај глувци и кинески хрчаци, тест за хромозомски-аберации кај коскена срцевина на кинески хрчаци, испитувања за смртноста на глувците со тест за корекција на ДНК во спермата кај третирани глувци. Студијата која ги анализира индукција на размена на сестрински хроматиди (SCE) од циклоспорин со употреба на хумани лимфоцити *in vitro* дале индикација за позитивен ефект (индукција на SCE) при високи концентрации во овој систем.

Зголемената инциденца на малигнитет е како компликација од имunosупресијата кај пациенти кои примиле орган. Најчеста форма на неоплазма е не-Хочинг ломфом и карцином на кожа. Ризикот за малигнитет за време на имunosупресивен третман е повисок во споредба со нормалната, здравата, популација, но е ист со тој кај пациентите кои примаат друга имunosупресивна терапија. Објавено е дека намалување и прекинување на терапијата може да доведе до подобрување на лезиите.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНТИ

Меки желатинозни капсули

Содржина на капсулата: DL-алфа- токоферол, анхидриран етанол, пропилен гликол, пченкарно масло моно-ди-триглицериди, макроголглицерол хидроксистеарат (Ph.Eur)/ полиоксил 40 хидрогенирано животинско масло (NF).

Капсула: железо оксид црно (E 172) (25- и 100-мг капсули), титаниум диоксид (E171), глицерол 85%, пропилен гликол, желатин.

Отпачаток: карминична киселина (E 120).

Само за Јапонија: 25мг мека желатинозна капсула: отстапување во составот на школката на капсулата.

Раствор за орална употреба

DL-алфа-токоферол, анхидриран етанол, пропилен гликол, пченкарно масло моно-ди-триглицериди, макроголглицерол хидроксистеарат (Ph.Eur)/ полиоксил 40 хидрогенирано животинско масло (USP).

Sandimmun концентрат за раствор за инфузија

Анхидриран етанол, макроголглицерол рицинолеат (Ph.Eur)/ полиоксилирано животинско масло (USP).

(Види дел 4.4 Посебни мерки на претпазливост и предупредување)

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Sandimmun концентратот за раствор за инфузија содржи полиетоксилирано животинско масло, кое може да предизвика фталатно одвојување од ПВЦ. Доколку е достапно треба да се користи стаклен контејнер за инфузија. Пластичните шишиња може да се користат само ако се соодветни на барањата на Европската Фармакопеа „Стерилен пластичен контејнер за крв и крвни компоненти“ односно „Празни стерилни контејнери од пластифициран поли(винил хлорид) за крв и крвни продукти“. Контејнерите и стоперите треба да бидат ослободени од силиконско масло или масни супстанции.



6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

Меки желатинозни капсули: три (3) години.

Раствор за орална употреба: три (3) години.

Sandimmun концентрат за раствор за инфузија: четири (4) години.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Sandimmun Neoral капсулите може да се чуваат на собна температура до 25°C. Повремено зголемување на температурата до 30°C не влијае на квалитетот на продуктот.

Sandimmun Neoral капсулите треба да се чуваат во блистер пакување се до нивната употреба. Кога ќе се отвори блистерот се чувствува карактеристичен мирис. Ова е нормално и не значи дека нешто не е во ред со капсулите.

Sandimmun Neoral растворот за орална употреба треба да се употреби за 2 месеци од неговото отварање и да се чува на температура од 15 до 30°C, за подолг период не треба да се чува под 20°C поради тоа што содржи компоненти од масло од природно потекло кои имаат тенденција за зацврстување на ниски температури. Желатинозно-слична формација може да се формира на температура под 20°C но таа е реверзибилна на температура од 30°C. Може да се појават и мали снегулки и малку талог. Овие феномени не влијаат на ефикасноста и безбедноста на продуктот и дозирањето со пипета останува веродостојно.

6.5 ПАКУВАЊЕ

Sandimmun Neoral меки желатинозни капсули: блистер пакување со двостран алуминиум

Sandimmun Neoral раствор за орална употреба: 50мл шише од килибарско стакло со алуминиумско капаче и гумен стопер. Исто така достапен е и сет.

Sandimmun концентрат за раствор за инфузија: 1мл и 5мл безбојни стаклени ампули.

6.6 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА/ПАКУВАЊЕ НА SANDIMMUN NEORAL РАСТВОР ЗА ОРАЛНА УПОТРЕБА

Sandimmun Neoral раствор за орална употреба се дава заедно со два шприца за мерење на дозите. 1мл шприц се користи за мерење на дози помали или еднакви на 1мл (секоја цртка на 0.05мл одговара на 5мг циклоспорин). 4мл шприц се користи за мерки поголеми од 1мл до 4мл (секоја цртка на 0.1мл одговара на 10мг циклоспорин).

Прва употреба на Sandimmun Neoral раствор за орална употреба

1. Повлечете го капачето од центарот на металнит затварач.
2. Целосно отстранете го металниот затварач.
3. Отстрането го црниот стопер и фрлете го.
4. Притиснете ја цевката со белиот стопер, силно во вратот на шишето.
5. Изберете шприц во зависност од препишаниот волумен. За волумен помал или еднаков на 1мл, земете го шприцот од 1мл. За волумен поголем од 1мл,



земете го шприцот од 4мл. Ставете го шприцот во белиот стопер.

6. Од растворот повлечете го препишаниот волумен (долниот дел од клипот на шприцот поставете го на цртичката која одговара на препишаниот волумен).
7. Исфрлете ги големите балончиња, со неколку пати спуштање и кревање на клипот од шприцот, пред да го извадите шприцот кои го содржи препишаниот волумен. Присуството на неколку мали балончиња не е важно и не ја нарушува дозата.
8. Истиснете го лекот од шприцот во мала стаклена чаша во која има некаква течност, но не и сок од грејпфрут. Избегнувајте било каков контакт помеѓу шприцот и течноста во чашата. Лекот треба да се измеше веднаш пред употреба. Измешајте ја и испијте ја целата течност одеднаш. Земете го лекот веднаш после подготовката.
9. После употреба, избришете го шприцот од надвор со сува хартија и затворете го со неговата опаковка. Белиот стопер и цевката треба да останат внатре во шишето. Затворот го шишето со капачето кое ви е достапно.

Наредно користење

Започенете од точка 5.

Sandimmun Neoral треба да се чува подалеку од дофат и поглед на деца.

7.0 ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ

NOVARTIS Pharma AG, Швајцарија

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

10.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

