

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, LÉKOVÉ FORMY, KONCENTRACE,
ZPŮSOBY PODÁNÍ, DRŽITELÉ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH
STÁTECH**

Členský stát EU/EEA	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání	Obsah (koncentrace)
Rakousko	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 AT-1020 Wien Austria	Sandimmun 50 mg – Konzentrat zur Infusionsbereitung	50 mg/ml	Konzentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50mg/ml
Belgie	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, bus 1 B-1800 Vilvoorde Belgium	SANDIMMUN	50 mg/ml	Konzentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Česká republika	Novartis s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Prague 4 - Nusle Czech Republic	Sandimmun	50 mg/ml	Konzentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Dánsko	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Denmark	Sandimmun	50 mg/ml	Konzentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Finsko	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finland	Sandimmun	50 mg/ml	Konzentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Francie	Novartis Pharma S.A.S. 2-4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, France	SANDIMMUN	25 mg	Měkká tobolka	Perorální podání	

Členský stát EU/EEA	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání	Obsah (koncentrace)
Francie	Novartis Pharma S.A.S. 2-4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, France	SANDIMMUN	50 mg	Měkká tobolka	Perorální podání	
Francie	Novartis Pharma S.A.S. 2- 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, France	SANDIMMUN	100 mg	Měkká tobolka	Perorální podání	
Francie	Novartis Pharma S.A.S. 2- 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, France	SANDIMMUN	100 mg/ml	Perorální roztok	Perorální podání	100 mg/ml
Francie	Novartis Pharma S.A.S. 2- 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, France	SANDIMMUN	50 mg/ml	Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	Sandimmun 25 mg Weichkapseln	25 mg	Měkká tobolka	Perorální podání	
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	Sandimmun 100 mg Weichkapseln	100 mg	Měkká tobolka	Perorální podání	

Členský stát EU/EEA	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání	Obsah (koncentrace)
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	Sandimmun 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen	100 mg/ml	Perorální roztok	Perorální podání	100 mg/ml
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	Sandimmun 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	50 mg/ml	Konzentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	Immunosporin 25 mg Weichkapseln	25 mg	Měkká tobolka	Perorální podání	
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	Immunosporin 50 mg Weichkapseln	50 mg	Měkká tobolka	Perorální podání	
Německo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	Immunosporin 100 mg Weichkapseln	100 mg	Měkká tobolka	Perorální podání	
Řecko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens Greece	SANDIMMUN	250 mg/ 5ml amp	Konzentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml

Členský stát EU/EEA	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání	Obsah (koncentrace)
Řecko	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens Greece	SANDIMMUN	50 mg/ml amp	Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Maďarsko	Novartis Hungária Kft. Pharma részlege Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Hungary	Sandimmun 50 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz	50 mg/ml	Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Island	Novartis Healthcare A/S Edward Thomsens Vej 14 2003 København S Denmark	Sandimmun	50 mg/ml	Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Irsko	Novartis Pharmaceuticals UNITED KINGDOM Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Sandimmun	25 mg	Měkká tobolka	Perorální podání	
Irsko	Novartis Pharmaceuticals UNITED KINGDOM Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Sandimmun	50 mg	Měkká tobolka	Perorální podání	

Členský stát EU/EEA	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání	Obsah (koncentrace)
Irsko	Novartis Pharmaceuticals UNITED KINGDOM Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Sandimmun	100 mg	Měkká tobolka	Perorální podání	
Irsko	Novartis Pharmaceuticals UNITED KINGDOM Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Sandimmun	100 mg/ml	Perorální roztok	Perorální podání	100 mg/ml
Irsko	Novartis Pharmaceuticals UNITED KINGDOM Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Sandimmun	50 mg/1 ml	Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Itálie	Novartis Europharm Limited Wimblehurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB United Kingdom	SANDIMMUN	25 mg	Měkká tobolka	Perorální podání	

Členský stát EU/EEA	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání	Obsah (koncentrace)
Itálie	Novartis Europharm Limited Wimblehurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB United Kingdom	SANDIMMUN	50 mg	Měkká tobolka	Perorální podání	
Itálie	Novartis Europharm Limited Wimblehurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB United Kingdom	SANDIMMUN	100 mg	Měkká tobolka	Perorální podání	
Itálie	Novartis Europharm Limited Wimblehurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB United Kingdom	SANDIMMUN	100 mg/ml	Perorální roztok	Perorální podání	100 mg/ml
Itálie	Novartis Europharm Limited Wimblehurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB United Kingdom	SANDIMMUN	50 mg/ml	Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Lucembursko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	Sandimmun 25 mg Weichkapseln	25 mg	Měkká tobolka	Perorální podání	

Členský stát EU/EEA	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání	Obsah (koncentrace)
Lucembursko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	Sandimmun 100 mg Weichkapseln	100 mg	Měkká tobolka	Perorální podání	
Lucembursko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	Sandimmun 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen	100 mg/ml	Perorální roztok	Perorální podání	100 mg/ml
Lucembursko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	Sandimmun 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	50 mg/ml	Konzentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Nizozemsko	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem The Netherlands	Sandimmune, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie 50 mg/ml	50 mg/ml	Konzentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Norsko	Novartis Norge AS Nydalen Alle 37A P.O Box 4284 Nydalen, N-0401 Oslo Norway	Sandimmun	50 mg/ml	Konzentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Polsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	Sandimmun	50 mg/ml	Konzentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml

Členský stát EU/EEA	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání	Obsah (koncentrace)
Portugalsko	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edificio 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra Portugal	Sandimmun	50 mg/ml	Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Slovenská republika	Novartis s.r.o. Na Pankráci 1724/129 Prague 140 00 Czech Republic	Sandimmun 50 mg/ml	50 mg/ml	Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Slovinsko	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	Sandimmun 50 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje	50 mg/ml	Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona Spain	Sandimmun 50 mg/ml concentrado para solución para perfusión	50 mg/ml	Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Španělsko	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona Spain	Sandimmun 250 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión	250 mg/5 ml	Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml

Členský stát EU/EEA	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyslený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání	Obsah (koncentrace)
Švédsko	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B / Box 1150 SE-183 11 Täby Sweden	Sandimmun	50 mg/ml	Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml
Spojené království	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	SANDIMMUN Soft Gelatin Capsules 25mg	25 mg	Měkká tobolka	Perorální podání	
Spojené království	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	SANDIMMUN Soft Gelatin Capsules 50mg	50 mg	Měkká tobolka	Perorální podání	
Spojené království	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	SANDIMMUN Soft Gelatin Capsules 100mg	100 mg	Měkká tobolka	Perorální podání	
Spojené království	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	SANDIMMUN Oral Solution	100 mg/ml	Perorální roztok	Perorální podání	100 mg/ml

Členský stát EU/EEA	Držitel rozhodnutí o registraci	Smyšlený název	Koncentrace	Léková forma	Způsob podání	Obsah (koncentrace)
Spojené království	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	SANDIMMUN Concentrate for Solution for Infusion 50mg/ml	50 mg/ml	Koncentrát pro infuzní roztok	Intravenózní podání	50 mg/ml

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

Celkové závěry vědeckého hodnocení přípravku Sandimmun a přípravků souvisejících názvů (viz příloha I)

Sandimmun je léková forma cyklosporinu na olejové bázi. Cyklosporin je silné imunosupresivum používané při transplantaci lidských solidních orgánů a kostní dřevě k prevenci rejekce štěpu a při onemocnění vyvolané reakcí štěpu proti hostiteli (GVHD). Dále se používá u celé řady stavů, o nichž je známo nebo lze předpokládat, že jsou autoimunitního původu (endogenní uveitida, nefrotický syndrom, revmatoidní artritida, psoriáza a atopická dermatitida).

V porovnání s přípravkem Sandimmun (forma cyklosporinu na bázi oleje), se Sandimmun Neoral (mikroemulzní forma) vyznačuje lepší linearitou vztahu mezi dávkou a expozicí cyklosporinu a stabilnějším absorpčním profilem a je méně ovlivňován současným příjmem potravy a denním rytmem. Celkově vedou tyto vlastnosti k menší variabilitě farmakokinetiky cyklosporinu mezi jednotlivými pacienty a silnější korelaci mezi údoľní koncentrací a celkovou expozicí. Díky těmto dalším výhodám může být přípravek Sandimmun Neoral podáván nezávisle na době jídla. Dále je s přípravkem Sandimmun Neoral dosaženo rovnoměrnější expozice cyklosporinu při udržovacím režimu v průběhu dne i mezi jednotlivými dny.

Sandimmun Neoral byl registrován poprvé v Německu v únoru 1993 a v Evropské unii se dodává ve formě měkkých želatinových tobolek 10 mg, 25 mg, 50 mg a 100 mg a perorálního roztoku 100 mg/ml. Podkladem pro registraci přípravku Sandimmun Neoral byly údaje o účinnosti a bezpečnosti z klinických studií provedených s přípravkem na bázi oleje (Sandimmun), který byl poprvé registrován ve Švýcarsku v prosinci 1982. Na podporu registrace byly s léčivým přípravkem Sandimmun Neoral provedeny další farmakokinetické a farmakodynamické studie i neklinické zkoušky.

V Evropské unii (EU) jsou přípravky Sandimmun a Sandimmun Neoral registrovány národními postupy. Přípravek Sandimmun Neoral se dodává jako Sandimmun Neoral měkké želatinové tobolky (10 mg, 25 mg, 50 mg a 100 mg) a Sandimmun Neoral perorální roztok 100 mg/ml. Přípravek Sandimmun se dodává jako Sandimmun měkké želatinové tobolky (25 mg, 50 mg a 100 mg), Sandimmun perorální roztok 100 mg/ml a Sandimmun koncentrát pro infuzní roztok 50 mg/ml. V jednotlivých zemích nemusejí být registrovány všechny síly či lékové formy. V jednotlivých zemích nemusejí být také schváleny všechny indikace.

V říjnu 2010 byl Sandimmun Neoral zařazen na seznam přípravků, u nichž je třeba na základě požadavku koordinační skupiny pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMD(h)) v souladu s čl. 30 odst. 2 směrnice 2001/83/ES v platném znění provést harmonizaci souhrnů údajů o přípravku. S ohledem na rozdíly v rozhodnutích jednotlivých členských států ve věci registrace přípravku Sandimmun Neoral (a přípravků souvisejících názvů) uvědomila Evropská komise (EK) sekretariát EMA/CHMP o úředním postoupení podle čl. 30 odst. 2 směrnice 2001/83/ES v platném znění za účelem urovnání rozdílů mezi souhrny údajů o přípravku Sandimmun Neoral schválenými v jednotlivých státech EU/EHP.

• **Klinické aspekty**

K dosažení harmonizovaného souhrnu údajů o přípravku použil držitel rozhodnutí o registraci znění, které je ve většině členských států v národních souhrnech údajů o přípravku stejné, svůj Základní datový list (Core Data Sheet, CDS) k přípravku Sandimmun Neoral (ze dne 13. února 2012) i předložené související studie a odkazy na literaturu. Dále použil také odsouhlasený Základní bezpečnostní profil (Core Safety profile, CSP) z posledního postupu sdílení prací PSUR (pravidelně aktualizovaná zpráva o bezpečnosti) 13 (EE/H/PSUR/0007/001) a veřejnou zprávu o hodnocení pro studie u dětí předkládané podle článku 45 (CZ/W/04/pdWS/01, 2010).

Řada rozcházejících se částí Informací o přípravku byla posouzena následujícím způsobem:

Bod 4.1 – Terapeutické indikace

Indikace při transplantacích

- *Transplantace solidních orgánů:*

V souladu s výše nastíněnou celkovou strategií navrhl držitel rozhodnutí o registraci znění indikace, které je již schválené podle návrhu v 21 národních dokumentech v EU.

Výbor CHMP zpochybnil zdůvodnění držitele rozhodnutí o registraci, pokud jde o uvádění seznamu transplantací konkrétních orgánů v indikaci. Držitel rozhodnutí o registraci souhlasil s výborem CHMP v tom, že by se v bodě 4.1 neměly uvádět žádné konkrétní transplantace orgánů, pokud je použití vhodné. Znění bylo v souladu s tím upraveno.

Pokud jde o léčbu rejekce, týkaly se hlavní pochybnosti výboru CHMP přechodu z takrolimu, léčby humorální rejekce cyklosporinem a jeho podávání v případě chronického poškození alotransplantátu, které bylo pozorováno u chronické rejekce. Výbor CHMP držitele rozhodnutí o registraci vyzval, aby shromáždil všechny dostupné údaje o přechodu na cyklosporin v případě rejekce transplantovaného orgánu při používání jakékoli jiné imunosupresivní látky, nejenom takrolimus. Držitel rozhodnutí o registraci tento požadavek splnil a výbor CHMP na základě předložených údajů souhlasil s držitelem rozhodnutí o registraci v tom, že přechod na jiný přípravek je v případě rejekce běžnou praxí. A nakonec bylo také diskutováno zařazení výrazu „buněčná“ rejekce, protože diagnóza příhod humorální rejekce je sporná. Výbor CHMP je toho názoru, že na základě mechanismu účinku kalcineurinových inhibitorů (CNI) je zavedení přípravku Sandimmun k léčbě rejekce štěpu vhodné spíše při buněčné než při humorální rejekci. Držitel rozhodnutí o registraci s názorem výboru CHMP souhlasí. Navrhované znění bylo v tomto smyslu přezkoumáno a odsouhlaseno.

- *Transplantace kostní dřeně*

Všechny členské státy mimo Norsko mají indikace transplantace kostní dřeně a GVHD schváleny.

Účinnost cyklosporinu u příjemců transplantované kostní dřeně byla prokázána v osmi studiích provedených v Evropě a v USA a zahrnujících celkem 227 pacientů. Sedm studií se zaměřovalo na prevenci onemocnění z reakce štěpu proti hostiteli (GVHD) a jedna na léčbu akutního GVHD. Držitel rozhodnutí o registraci je toho názoru, že účinnost cyklosporinu při transplantaci kostní dřeně a GVHD je na základě údajů v původní žádosti o registraci, publikovaných klinických studií a rozsáhlého klinického používání dobře prokázána.

Nicméně výbor CHMP poměr přínosů a rizik cyklosporinu při „prevenci rejekce štěpu po transplantaci kostní dřeně“ zpochybnil: výbor CHMP držitele rozhodnutí o registraci vyzval, aby předložil údaje potvrzující příznivý poměr přínosů a rizik cyklosporinu z hlediska četnosti přihojení kmenových buněk / selhání štěpu mimo jeho poměr přínosů a rizik v předtransplantační přípravě. Ve své odpovědi držitel rozhodnutí o registraci potvrdil, že údaje z těchto studií i rozsáhlé klinické zkušenosti podporují indikaci cyklosporinu „Prevence rejekce štěpu“. Výbor CHMP s tímto názorem držitele rozhodnutí o registraci souhlasí.

Dále si výbor CHMP vyžádal vyjasnění poměru přínosu a rizik cyklosporinu při prevenci rejekce štěpu po nemyeloablativní transplantaci kmenových buněk; výbor CHMP přezkoumal názor držitele rozhodnutí o registraci a považoval za nezbytné, aby byla v indikaci cyklosporinu specifikována myeloablativní a nemyeloablativní transplantace kmenových buněk.

Nakonec výbor CHMP také držitele rozhodnutí o registraci vyzval k prodiskutování, zda by nadpis „transplantace kostní dřeně“ neměl být aktualizován na „alogenní transplantace kmenových buněk“, tj. nezávisle na zdroji (jiného než ne-hostitel) kmenových a prekurzorových buněk. Držitel rozhodnutí o registraci se obavami výboru CHMP zabýval; výbor CHMP je toho názoru, že klinické zkušenosti navrhované doplnění indikace podporují. Znění bylo v tomto smyslu upraveno.

- Sandimmun a přípravky souvisejících názvů koncentrát pro infuzní roztok 50 mg/ml

Výbor CHMP uvedl, že rozhodnutí o registraci přípravku Sandimmun a přípravků souvisejících názvů koncentrát pro infuzní roztok 50 mg/ml jsou udělena pouze pro výše uvedené transplantační indikace (tj. transplantace solidních orgánů a transplantace kostní dřeně). To bylo potvrzeno v rámci postupu podle článku 30.

Indikace mimo transplantace

- *Endogenní uveitida*

Znění indikace v případě uveitidy a Behçetovy uveitidy navržené držitelem rozhodnutí o registraci je schválené ve 14 zemích EU.

Byla přezkoumána původní dokumentace k přípravku Sandimmun na hlavních trzích, jako je Francie, USA a Spojené království, ta obsahuje klinické výsledky celkem 15 globálních studií. Dokumentace k přípravku Sandimmun posloužila jako základ k přezkumu, protože dokumentace podporující schválení nové lékové formy cyklosporinu (přípravku Sandimmun Neoral) vycházela z hodnocení farmakokinetiky, jež prokázalo ekvivalenci obou forem cyklosporinu (přípravku na bázi oleje a přípravku ve formě mikroemulze). Také byly vyhledány a přezkoumány studie předložené při prodlužování registrace v EU.

V době předložení lékové formy cyklosporinu na bázi oleje, přípravku Sandimmun, v roce 1987, byl k dispozici celkový souhrn klinických údajů o endogenní uveitidě (Nussenblatt 1987). K hodnocení účinnosti cyklosporinu při léčbě závažné zrak ohrožující střední a zadní uveitidy byly provedeny dva typy studií – otevřené a kontrolované s maskováním.

Výbor CHMP konstatoval, že ve všech zprávách byla léčba cyklosporinem u většiny pacientů přínosná. I když u některých pacientů došlo k nežádoucím účinkům, zejména nefrotoxicitě, hypertenzi a metabolickým poruchám, výbor CHMP konstatoval, že tyto nežádoucí účinky jsou známé a lze je v závislosti na dávce potlačovat.

Na základě poskytnutých i dalších publikovaných údajů došel výbor CHMP k závěru, že poměr přínosů a rizik cyklosporinu při léčbě refrakterní endogenní uveitidy, včetně Behçetovy uveitidy, je příznivý.

Výbor CHMP také vznesl otázku týkající se rizika zhoršení neurologických projevů Behçetovy nemoci účinkem cyklosporinu. Držitel rozhodnutí o registraci je na základě literatury a podpůrných údajů toho názoru, že předložené údaje dosvědčují u této indikace příznivý poměr přínosů a rizik, a doporučuje používat cyklosporin jako systémovou terapii jak neinfekční uveitidy, tak očních projevů Behçetovy nemoci u pacientů bez neurologických projevů. Znění bylo v tomto smyslu upraveno.

- *Nefrotický syndrom*

Znění indikace v případě nefrotického syndromu navržené držitelem rozhodnutí o registraci je schválené v 16 zemích EU.

Účinnost přípravku Sandimmun (lékové formy cyklosporinu na bázi oleje) byla prokázána ve 4 randomizovaných kontrolovaných studiích a 5 nekontrolovaných studiích. Klinické výsledky těchto 9 klinických studií byly analyzovány za použití hromadných údajů ze všech těchto studií (kontrolovaných i nekontrolovaných). Souběžně s těmito 9 provedenými studiemi bylo třeba předčasně ukončit 2 dvojité zaslepené placebem kontrolované multicentrické studie a 1 multicentrickou studii porovnávající cyklosporin s cyklofosfamidem u pacientů rezistentních ke steroidům, protože chyběli vhodní pacienti, kteří by souhlasili s tím, že budou dostávat placebo nebo cytostatikum.

Byly také předloženy údaje z kontrolovaných a nekontrolovaných studií u dětských pacientů. V době, kdy byly údaje předloženy, se jako „děti“ kvalifikovali pacienti do 17 let.

Při zvážení výše uvedeného souboru údajů došel výbor CHMP k závěru, že účinnost přípravku Sandimmun (léková forma cyklosporinu na bázi oleje) byla prokázána ve 4 randomizovaných

kontrolovaných studiích a 5 nekontrolovaných studiích i ve studiích provedených u dětských pacientů. Také nedávné studie potvrdily přínos přípravku Sandimmun u různých forem nefrotického syndromu u dětí i dospělých.

Výbor CHMP však soudil, že současná indikace je příliš široká, protože použití při sekundární glomerulonefritidě je sporné. Proto výbor CHMP držitele rozhodnutí o registraci vyzval, aby prokázal příznivý poměr přínosů a rizik u všech nefrotických stavů mimo primární glomerulonefritidu s minimálními změnami, primární fokálně segmentální glomerulosklerózu a primární membranózní glomerulonefritidu. Výbor CHMP je toho názoru, že se indikace má omezit na případy primární glomerulonefritidy, jak jsou uvedeny výše. Držitel rozhodnutí o registraci se s názorem výboru CHMP ztotožnil a znění bylo v tomto smyslu odsouhlaseno.

- *Revmatoidní artritida*

Znění indikace v případě revmatoidní artritidy navržené držitelem rozhodnutí o registraci je schválené ve 13 zemích EU.

Zdůvodnění podané držitelem rozhodnutí o registraci pro navrhovanou indikaci vychází z těchto údajů: při výchozí pilotní studii u aktivní revmatoidní artritidy byla používána dávka 10 mg/kg/den, což byla polovina dávky používané v té době při transplantaci solidních orgánů. Slibný přínos převážila renální dysfunkce a hypertenze. Následné studie, v nichž byly používány nižší dávky, prokázaly příznivější poměr přínosů a rizik. V evropských dvojité zaslepených kontrolovaných studiích se používala dávka 5 mg/kg/den, která umožňovala titraci směrem dolů ke zjištění maximální tolerované dávky. Pokud se začalo s dávkou 2,5 mg/kg/den, představovala renální dysfunkce nad kritický práh, definovaný jako zvýšení kreatininu o 30–50 % nad hodnotu před léčbou, jen menší problém. Pacienti v kontrolních skupinách užívali placebo, azathioprin nebo D-penicillamin. Tyto údaje, ve spojení se zkušenostmi s cyklosporinem u dalších onemocnění bez transplantace, pomohly v USA a Kanadě při naplánování čtyř stěžejních dvojité zaslepených placebem kontrolovaných studií přípravku Sandimmun (SIM) u pacientů s těžkou revmatoidní artritidou.

Držitel rozhodnutí o registraci předložil výsledky klinické účinnosti získané při studiích provedených v USA, v Kanadě a poté v Evropě.

Revmatoidní artritida je terapeutická indikace schválená ve všech zemích EU. Cyklosporin byl rozsáhlým způsobem zkoumán v několika klinických studiích u pacientů s revmatoidní artritidou, u nichž je konvenční léčba neúčinná nebo nevhodná, a také v mnoha publikovaných studiích, v nichž je použití cyklosporinu u této indikaci popisováno. Výbor CHMP je toho názoru, že dostupné údaje potvrzují používání cyklosporinu v této indikaci: „*Léčba těžké aktivní revmatoidní artritidy.*“

- *Psoriáza*

Psoriáza je schválená terapeutická indikace ve všech zemích EU. Na základě celkového souhrnu klinických údajů o psoriáze a odkazů předložených držitelem rozhodnutí o registraci považuje výbor CHMP argumentaci podanou držitelem rozhodnutí o registraci za přijatelnou, a proto souhlasí se zněním, jež držitel rozhodnutí o registraci navrhuje.

- *Atopická dermatitida*

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl u této indikace znění: „*Přípravek Sandimmun je indikován u pacientů s těžkou atopickou dermatitidou, kteří vyžadují systémovou terapii.*“ Znění indikace v případě atopické dermatitidy navržené držitelem rozhodnutí o registraci je schváleno v 15 zemích EU.

Cyklosporin jako lék proti atopické dermatitidě byl zkoumán v několika klinických studiích, které jsou ovšem z hlediska moderních standardů považovány za malé. V 15 zemích EU se již používá etiketa přesně odpovídající navrženému znění, a tam, kde je znění odlišné, nejsou odchylky považovány za velké. Proto na základě souhrnu klinických údajů o atopické dermatitidě a odkazů předložených

držitelem rozhodnutí o registraci považuje výbor CHMP argumentaci podanou držitelem rozhodnutí o registraci za přijatelnou a s výše uvedeným zněním souhlasí.

- *Aplastická anemie*

Indikace aplastická anemie je schválena pouze ve Francii. Jak je uvedeno v zápisu z jednání před přezkoumáním, které se konalo dne 27. července 2011 a týkalo se přístupu k harmonizaci dokumentů, souhlasila Agentura s návrhem držitele rozhodnutí o registraci používat znění souhrnu údajů o přípravku, které je společně ve většině členských států, a CDS přípravků Sandimmun a Sandimmun Neoral odůvodněného na základě přezkoumání starších studií a odkazů na literaturu.

V souladu s tímto postojem nezařadil držitel rozhodnutí o registraci indikaci aplastické anemie do harmonizovaných dokumentů přípravků Sandimmun a Sandimmun Neoral, jelikož tato indikace je schválena pouze v jednom z 27 členských států a není uvedena v CDS ani přípravku Sandimmun, ani přípravku Sandimmun Neoral. Výbor CHMP s tímto návrhem souhlasí.

Bod 4.2 – Dávkování a způsob podání

Tento bod obsahuje obecné části i samostatné podbody pro jednotlivé indikace. Níže je přezkoumán celý bod 4.2, podbod po podbodu.

Dávkování:

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl pro dávkování toto znění: „*Rozmezí dávek uvedená pro perorální podání mají sloužit pouze jako vodítko. Denní dávka přípravku Sandimmun by měla být vždy podávána ve dvou rozdělených dávkách.*“ Větu držitele rozhodnutí o registraci „*Rozmezí dávek uvedená pro perorální podání mají sloužit pouze jako vodítko.*“ výbor CHMP schvaluje. Větu „*Denní dávka přípravku Sandimmun by měla být vždy podávána ve dvou rozdělených dávkách.*“ však výbor CHMP schvaluje pouze částečně s tím, že slovo „*vždy*“ by se mělo vypustit (v některých případech může být nutné podávání třikrát denně).

Dále výbor CHMP držitele rozhodnutí o registraci vyzval, aby v souhrnu údajů o přípravku uvedl, zda se přípravek Sandimmun / Sandimmun Neoral má podávat s jídlem nebo mimo jídlo, případně zda je jeho podání možné bez ohledu na jídlo. S ohledem na úzké terapeutické okno cyklosporinu výbor CHMP držitele rozhodnutí o registraci vyzval, aby zvážil příjem cyklosporinu za účelem snížení variability u daného jedince. Držitel rozhodnutí o registraci uvedl, že potrava má vliv na vstřebávání cyklosporinu z přípravku Sandimmun a v menší míře i z přípravku Sandimmun Neoral. Ve své odpovědi držitel rozhodnutí o registraci uvedl, že absolutní změny lze považovat za malé, avšak s přihlédnutím k úzkému terapeutickému oknu cyklosporinu by ke snížení variability u daného jedince bylo standardizované užívání ve vztahu k příjmu potravy vhodné. Proto držitel rozhodnutí o registraci souhlasil s tím, že znění reviduje tak, aby obsahovalo doporučení podávat přípravek Sandimmun podle pevného denního rozvrhu ve vztahu k jídlům takto: „*Denní dávku přípravku Sandimmun respektive Sandimmun Neoral je třeba ~~vždy~~ podávat ve dvou samostatných dávkách rovnoměrně rozdělených v průběhu dne, ~~užívaných ve stejnou denní dobu, například ráno a večer.~~ Doporučuje se přípravek Sandimmun podávat podle pevného rozvrhu s ohledem na denní dobu a na doby jídla.*“ Toto znění bylo výborem CHMP odsouhlaseno.

Nakonec s ohledem na skutečnost, že cyklosporin je silná léčivá látka spojená s vážnými bezpečnostními obavami, byl výbor CHMP toho názoru, že by v bodě o dávkování mělo být jasně uvedeno, že Sandimmun / Sandimmun Neoral je přípravek, s nímž má zacházet pouze odborník v příslušném lékařském oboru; obecné znění bylo odsouhlaseno a příslušným způsobem do bodu 4.2 zařazeno.

Všeobecné sledování dávkování.

Výbor CHMP soudil, že chybí obecné upozornění na význam monitorování při usměrňování dávkování. Tento druh informace je v souladu se souhrny údajů o přípravku několika členských států.

Výbor CHMP se pozastavil nad tím, že držitel rozhodnutí o registraci navrhl různé přístupy k monitorování v případě pacientů s transplantací a bez transplantace, aniž by byly brány v úvahu výsledky krevních rozborů u netransplantačních indikací. V reakci na výzvu výboru CHMP držitel rozhodnutí o registraci informaci upravil tak, že ji doplnil upozorněním na možnosti sledování hladin látek v krvi u netransplantačních indikací, a dodatečně zdůraznil nutnost dodržovat protokol v případě transplantačních indikací. Tento přístup byl pro výbor CHMP přijatelný a příslušné konečné znění bodů 4.2 a 4.4. bylo odsouhlaseno.

Indikace při transplantacích:

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl pro každý odstavec o transplantaci dvě různá znění:

- *Transplantace solidních orgánů*

Na základě nejrozšířenějšího znění schváleného v členských státech a poslední verze firemního základního datového listu (CDS) ze dne 13. února 2012 navrhl držitel rozhodnutí o registraci znění, které je již schválené ve 13 členských státech EU.

V původních studiích s přípravkem Sandimmun se počáteční dávky pohybovaly v rozmezí 14–18 mg/kg/den; ty byly následně sníženy na udržovací dávky v rozmezí 6–10 mg/kg/den. Podávání přípravku začalo 2–20 hodin před chirurgickým výkonem. Jelikož přípravek Sandimmun Neoral vykazoval v porovnání s přípravkem Sandimmun vyšší hodnoty C_{max} a AUC, byly výsledné individualizované dávky přípravku Sandimmun Neoral v porovnání s přípravkem Sandimmun v průměru nižší. Tato skutečnost tedy podporuje nižší dávky navrhované pro Sandimmun Neoral v navrhovaném souhrnu údajů o přípravku. Jelikož však jsou studie uvedené v původní dokumentaci přípravku Sandimmun starého data, a proto je dávkování, které z nich vychází, v porovnání se současnými transplantačními režimy zastaralé, byl výbor CHMP toho názoru, že také dávkování by se mělo řídit sledovanými hladinami cyklosporinu v krvi. Držitel rozhodnutí o registraci souhlasil s názorem výboru CHMP, a proto odpovídajícím způsobem dávkování v indikaci transplantace solidních orgánů upravil.

- *Transplantace kostní dřevě*

Držitel rozhodnutí o registraci poskytl rozsáhlé informace, včetně dávek použitých v rámci klinických studií, jež sloužily jako podklad při schvalování přípravků Sandimmun a Sandimmun Neoral v indikacích transplantace kostní dřevě. Po přezkoumání tohoto souboru údajů výbor CHMP usoudil, že navrhované dávkování v indikaci transplantace kostní dřevě, jak bylo v 16 členských státech EU schváleno, je přijatelné.

Indikace mimo transplantace:

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl nové obecné znění, v němž se jako obecné doporučení zavádí odstavec o jiných indikacích, než jsou transplantace. Výbor CHMP souhlasil s tím, že je vhodné zařadit obecné informace platné pro všechny tyto indikace. Usoudil však, že by tento odstavec měl být doplněn doporučením provádět další kontroly, například sledovat jaterní funkce, bilirubin, elektrolyty v séru a krevní tlak, a že je vhodnější používat rychlost glomerulární filtrace (stanovenou některou spolehlivou a reprodukovatelnou metodou) než hladinu kreatininu v séru. Dále byl výbor CHMP toho názoru, že vedle důkladnějšího sledování renální funkce je u těchto indikací také vhodné příležitostně kontrolovat hladinu cyklosporinu v krvi. Držitel rozhodnutí o registraci znění v tomto smyslu upravil tak, aby obsahovalo doporučení, jež výbor CHMP požaduje.

Nakonec držitel rozhodnutí o registraci doporučil, aby v indikacích mimo transplantace byl přípravek podáván perorálně, protože o intravenózním podávání neexistuje dostatek údajů a hrozí zde potenciální nebezpečí anafylaktických reakcí; s tím se výbor CHMP ztotožnil. Ovšem v případě dlouhodobější neschopnosti užívat cyklosporin perorálně by se mělo intravenózní užívání cyklosporinu zvážit, s tím, že je třeba podávat přiměřenou i.v. dávku. Držitel rozhodnutí o registraci tedy navrhl a výbor CHMP schválil znění, které tuto záležitost řeší.

Po tomto úvodním odstavci o indikacích mimo transplantace navrhl držitel rozhodnutí o registraci dávkování pro jednotlivé indikace této skupiny (tj. pro endogenní uveitidu, nefrotický syndrom, revmatoidní artritidu, psoriázu a atopickou dermatitidu). Po posouzení návrhu držitele rozhodnutí o registraci, odpovědi na seznam dotazů a seznam nevyřešených záležitostí a po projednání v rámci výboru se výbor CHMP shodl na příslušném harmonizovaném znění bodu 4.2 pro indikace mimo transplantace.

Převedení od přípravku Sandimmun na přípravek Sandimmun Neoral

Doporučení pro převedení od přípravku Sandimmun na přípravek Sandimmun Neoral navrhl držitel rozhodnutí o registraci ve znění, které je schválené v 9 zemích. Jelikož ne všechny země mají tento nebo podobný text ve svých národních dokumentech a v některých zemích je k dispozici pouze Sandimmun Neoral, doporučil držitel rozhodnutí o registraci navrhovaný text zkrátit. Výbor CHMP se s tímto přístupem ztotožnil a v tomto smyslu bylo následně dohodnuto revidované znění.

Převedení mezi různými formami perorálního cyklosporinu

Znění navržené držitelem rozhodnutí o registraci je již schválené ve 24 zemích a v řadě dalších zemí mají informace velmi podobné. Držitel rozhodnutí o registraci usoudil, že informace zahrnuté v navrhovaném harmonizovaném dokumentu poskytují předepisujícímu lékaři dostatek informací k tomu, aby mohl léčbu pacienta optimalizovat. S ohledem na pochybnosti výboru CHMP však držitel rozhodnutí o registraci původně navrhovaný text revidoval a zestručnil; takto vzniklé konečné znění výbor CHMP odsouhlasil.

Zvláštní populace

Podobně jako v případě „indikací mimo transplantace“, navrhl držitel rozhodnutí o registraci dávkování pro jednotlivé zvláštní populace (tj. pacienty s poruchou ledvin, pacienty s poruchou jater, pediatrikou populaci, starší populaci). Po posouzení návrhu držitele rozhodnutí o registraci, odpovědi na seznam dotazů a seznam nevyřešených záležitostí a po projednání v rámci výboru se výbor CHMP shodl na příslušném harmonizovaném znění bodu 4.2 pro zvláštní populace.

Způsob podání

Ke způsobu perorálního podání navrhl držitel rozhodnutí o registraci znění, které je schválené ve 12 zemích EU. Navržené znění bylo pro výbor CHMP přijatelné.

Body 4.3 až 4.9 – od „Kontraindikace“ po „Předávkování“

Přístup, který držitel rozhodnutí o registraci uplatnil, aby vytvořil návrh harmonizovaného souhrnu údajů o přípravku, pokud jde o body týkající bezpečnosti (body 4.3 až 4.9), spočíval v tom, že jako základ použil poslední znění svého Základního datového listu (CDS) přípravku Sandimmun Neoral ze dne 13. února 2012 (podložené přezkoumáním předložených starších studií a uvedených odkazů na literaturu) a konečný Základní bezpečnostní profil (CSP) z posledního postupu sdílení prací (WS) PSUR 13 (EE/H/PSUR/0007/001).

Podle pokynů EU k uplatnění výsledku postupu sdílení prací PSUR WS předložilo 29 zemí EU ve čtyřměsíčním časovém rámci po vydání CSP úpravu, která by měla být zanesena do odsouhlaseného CSP. S ohledem na to, že harmonizovaný dokument byl ve společenství EU v únoru 2011 postupem sdílení prací PSUR 13 WS schválen, použil držitel rozhodnutí o registraci celý schválený CSP (tj. bez dalších změn). V listopadu 2011 bylo zahájeno plné přezkoumání firemních dokumentů (CDS přípravků Sandimmun i Sandimmun Neoral). Výsledkem tohoto plného přezkoumání byla finalizace obou CDS, které pak byly ke dni 13. února 2012 vydány. V této souvislosti provedl držitel rozhodnutí o registraci důkladné porovnání informací ve schváleném CSP z února 2011 a bezpečnostních bodů nově vydaných CDS. Aby bylo zajištěno, že Základní bezpečnostní informace v aktualizovaných CDS jsou i nadále v souladu s informacemi ve schváleném CSP, navrhl držitel rozhodnutí o registraci, aby

bezpečnostní informace nově začleněné do CDS byly začleněny i do odsouhlaseného CSP, tedy i do bodů týkajících se bezpečnosti v harmonizovaném souhrnu údajů o přípravku. Harmonizované znění bodu týkajícího se bezpečnosti v souhrnu údajů o přípravku, které držitel rozhodnutí o registraci navrhl, vycházelo tedy z odsouhlaseného CSP a bylo rozšířeno o některé doplněné informace z plného přezkoumání firemních CDS.

Výbor CHMP se s přístupem držitele rozhodnutí o registraci ztotožnil.

Body 4.3 – Kontraindikace

Jak je uvedeno výše, navrhl držitel rozhodnutí o registraci na základě znění použitého v CDS a CSP pro výše uvedený odstavec následující znění.

Cyklosporin je kontraindikován u některých inhibitorů HMG-CoA reduktázy (statinů) kvůli jeho inhibičnímu potenciálu pro CYP3A4 a/nebo Pgp. Držitel rozhodnutí o registraci projednal u cyklosporinu nutnost kontraindikace statinů a dalších léčivých přípravků / bylinných přípravků.

Výbor CHMP se domnívá, že podávání přípravků s *Hypericum perforatum* (třezalka tečkovaná) při léčbě mírných depresí nevyvažuje možné riziko akutní rejeckce orgánu, které třezalka vyvolává, a proto výbor CHMP požadoval příslušnou kontraindikaci zařadit. Co se však týče inhibitorů HMG-CoA reduktázy (statinů), souhlasil výbor CHMP s tím, že striktní kontraindikace nemusí být odůvodněná, že by však příslušná informace v bodě 4.4 měla být více zdůrazněna.

Výbor CHMP dále soudil, že by se s cyklosporinem neměly kombinovat substráty pro CYP3A4 a/nebo P-gp (například dabigatran etexilát, bosentan, aliskiren), které při zvýšené koncentraci v plazmě vyvolávají vážné obavy ohledně bezpečnosti. Držitel rozhodnutí o registraci souhlasil s tím, že výše uvedené kontraindikace do souhrnu údajů o přípravku zařadí. Znění bylo v tomto smyslu upraveno.

Bod 4.4 – Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pokud jde o odstavce týkající se *lékařského dohledu, lymfomů a jiných malignit, starších pacientů, hyperkalemie, hypomagnezémie a hyperurikémie a zvláštních pomocných látek*, navrhl držitel rozhodnutí o registraci jako harmonizovaný text souhrnu údajů o přípravku znění CSP. Výbor CHMP znění navržené držitelem rozhodnutí o registraci odsouhlasil.

Pokud jde o podbody týkající se *infekcí, renální toxicity a hepatotoxicity, monitorování hladin cyklosporinu u nemocných po transplantaci, hypertenze, zvýšení krevních lipidů, živých atenuovaných vakcín a interakcí*, navrhl držitel rozhodnutí o registraci znění, která byla důkladně projednána a podle požadavků výboru CHMP upravena.

Podobně jako v případě bodu 4.2 byla výborem CHMP a držitelem rozhodnutí o registraci společně projednána a odsouhlasena znění všech podbodů pro jednotlivé indikace mimo transplantace.

Bod 4.5 – Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl znění podbodů „*Potravinové interakce, Lékové interakce, Léky snižující hladinu cyklosporinu, Léky zvyšující hladinu cyklosporinu, Jiné lékové interakce, Doporučení, Pediatrická populace a Jiné lékové interakce*“.

Jako harmonizovaný text souhrnu údajů o přípravku navrhl držitel rozhodnutí o registraci znění CSP rozšířené o text o interakcích s bosentanem/ambriśentanem a antracyklinovými antibiotiky.

Výbor CHMP se zněním navrhovaným v tomto bodě držitelem rozhodnutí o registraci nesouhlasil. Výbor CHMP poskytl držiteli rozhodnutí o registraci podrobný návrh s jasnější strukturou a v tomto smyslu navrhl úpravy textu. Dále výbor CHMP na držiteli rozhodnutí o registraci požadoval, aby poskytl podrobnější informace, jež by pomohly při úpravách dávkování. Nakonec byl výbor CHMP toho názoru, že by bylo vhodné doplnit seznam látek vykazujících interakce na základě

aktualizovaného přehledu. Nakonec byl držitel rozhodnutí o registraci vyzván, aby tento bod aktualizoval doplněním dalších informací o inhibičním účinku cyklosporinu i na jiné přenašeče než P-gp. V tomto smyslu držitel rozhodnutí o registraci požadované údaje a objasnění poskytl. Proto bylo dohodnuto harmonizované znění.

Bod 4.6 – Těhotenství a kojení

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl znění, se kterým výbor CHMP souhlasil až na jednu drobnou poznámku, kterou pak vzal držitel rozhodnutí o registraci v úvahu. Znění bylo v tomto smyslu upraveno.

Bod 4.7 – Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl harmonizovat souhrn údajů o přípravku podle dohodnutého CSP. Výbor CHMP znění navržené držitelem rozhodnutí o registraci odsouhlasil.

Bod 4.8 – Nežádoucí účinky

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl znění podbodů *Souhrnný bezpečnostní profil, Dávky / nežádoucí účinky, Infekce a infestace a Novotvary a Jiné nežádoucí účinky zjištěné po uvedení přípravku na trh.*

Pokud jde o podbod *Souhrnný bezpečnostní profil*, navrhl držitel rozhodnutí o registraci zařadit celkový souhrn hlavních nežádoucích účinků, které byly v klinických studiích hlášeny nejčastěji. Výbor CHMP doplněk navržený držitelem rozhodnutí o registraci odsouhlasil.

Pokud jde o podbody *Dávky / nežádoucí účinky, Infekce a infestace a Novotvary a Jiné nežádoucí účinky zjištěné po uvedení přípravku na trh*, navrhl držitel rozhodnutí o registraci sladit harmonizovaný text souhrnu údajů o přípravku s dohodnutým CSP. Výbor CHMP s tímto přístupem a příslušnými navrženými zněními držitele rozhodnutí o registraci souhlasil.

Pokud jde o znění podbodu *Souhrnná tabulka nežádoucích účinků*, provedl držitel rozhodnutí o registraci jeho úplnou revizi a změnil mnoho údajů o četnosti účinků, většinou s ohledem na skutečnost, že řada údajů byla získána až po uvedení přípravku na trh a pro odhad četnosti chyběl jmenovatel. Při revizi návrhu držitele rozhodnutí o registraci výbor CHMP s ohledem na pokyny pro souhrn údajů o přípravku usoudil, že kategorie „není známo“ by se měla používat jen ve výjimečných případech; proto byl držitel rozhodnutí o registraci vyzván, aby se – pokud není patřičně odůvodněné jiné zařazení – držel klasifikace podle CSP. Konkrétněji, pokud jde o četnosti nežádoucích účinků v klinických studiích, výbor CHMP držitele rozhodnutí o registraci vyzval, aby uvedl důvody, proč použil jiné hodnoty četnosti než ty, které byly vypočítány, a aby v tomto smyslu provedl změny u některých nežádoucích účinků, jako jsou *hyperglykemie, bolesti hlavy, migréna, bolesti břicha a hyperplazie dásní*. Držitel rozhodnutí o registraci návrh upravit nežádoucí účinky tak, jak to výbor CHMP naznačil, přijal.

Byly provedeny i další změny, včetně několika navržených snížení klasifikací; výbor si vyžádal zdůvodnění, které držitel rozhodnutí o registraci následně poskytl. Dále držitel rozhodnutí o registraci na základě požadavku vysvětlil, proč nejsou do tabulky nežádoucích účinků zařazeny konjunktivitida, deprese a ztráta sluchu.

V tomto smyslu navrhl držitel rozhodnutí o registraci upravené znění, které výbor CHMP odsouhlasil.

Nakonec navrhl držitel rozhodnutí o registraci k tomuto bodu dva doplňky, a to ve formě dvou nových podbodů nazvaných *Akutní a chronická nefrotoxicita a Pediatrická populace*. Tyto odstavce nebyly v CSP obsaženy. Výbor CHMP se ztotožnil s názorem, že navrhovaný text je vhodný, a proto znění navržené držitelem rozhodnutí o registraci odsouhlasil.

Bod 5.1 – Farmakodynamické vlastnosti

Znění, které držitel rozhodnutí o registraci navrhl, bylo v souladu s celkovou strategií navrhnout takové harmonizované znění, které vychází z nejběžnějšího schváleného dokumentu ve společenství EU. Proto výbor CHMP přístup držitele rozhodnutí o registraci odsouhlasil. Výbor však soudí, že údaje o používání u dětí s nefrotickým syndromem patří pod název *Pediatrická populace*. Držitel rozhodnutí o registraci se touto otázkou zabýval a bylo dohodnuto odpovídající znění.

Dále výbor CHMP držitele rozhodnutí o registraci vyzval, aby poskytl jasné zdůvodnění, proč se v souhrnech údajů o přípravku Sandimmun (perorálním i injekčním) a o přípravku Sandimmun Neoral bod týkající se farmakodynamiky poněkud liší. Držitel rozhodnutí o registraci souhlasil s tím, že tyto body opraví, a navrhl pro oba přípravky – Sandimmun i Sandimmun Neoral – znění, které bylo pro výbor CHMP přijatelné.

Bod 5.2 – Farmakokinetické vlastnosti

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl znění podbodů „Absorpce, Distribuce, Biotransformace a Eliminace, Zvláštní populace a Pediatrická populace“ vycházející z harmonizovaného textu, který již byl ve 13 zemích EU schválen. Znění, které držitel rozhodnutí o registraci navrhl, bylo v souladu s celkovou strategií navrhnout takové harmonizované znění, které vychází z nejběžnějšího schváleného znění tohoto dokumentu ve společenství EU. Toto znění bylo výborem CHMP schváleno, až na určité požadavky na objasnění, které následně spolu s podpůrnými údaji držitel rozhodnutí o registraci poskytl.

Držitel rozhodnutí o registraci věnoval celý podbod porovnání přípravků Sandimmun a Sandimmun Neoral. To bylo podpořeno, protože ve státech, ve kterých se používají obě lékové formy, je to důležité.

Bod 5.3 – Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl znění, které bylo schválené v 18 až 24 členských státech, v závislosti na jednotlivých podbodech. Přestože byl již navrhovaný text ve většině zemí EU schválený, byl výbor CHMP toho názoru, že jsou zapotřebí určité strukturální úpravy. Dále, jelikož cyklosporin je z neklinického hlediska dobře známá sloučenina, vyzval výbor CHMP držitele rozhodnutí o registraci, aby vyřadil odstavec týkající se údajů o klinické bezpečnosti při rozvoji zhoubných novotvarů.

Držitel rozhodnutí o registraci se tímto problémem zabýval a navrhl pro tento bod konečné znění, které výbor CHMP odsouhlasil.

Bod 6.3 – Doba použitelnosti

Výbor CHMP držitele rozhodnutí o registraci vyzval, aby vysvětlil rozpor u doby použitelnosti; nebylo mu totiž jasné, proč jsou tyto doby rozdílné. Držitel rozhodnutí o registraci vysvětlil, že doby použitelnosti nejsou harmonizované, a navrhl uplatnit nejbezpečnější přístup, tedy u přípravku Sandimmun (stanovit dobu použitelnosti na 36 měsíců) a u přípravku Sandimmun Neoral použít naposledy zkrácenou dobu použitelnosti, která je v zemích EU schválená postupem pro změny. Výbor CHMP se s návrhem držitele rozhodnutí o registraci ztotožnil.

Bod 6.4 – Zvláštní opatření pro uchovávání

Držitel rozhodnutí o registraci potvrdil, že podmínky pro uchovávání v souhrnech údajů o přípravku Sandimmun měkké želatinové tobolky a perorální roztoky jsou již sladěny s požadavky stanovenými v Pokynech k prohlášení o podmínkách pro uchovávání (CPMP/QWP/609/96/Rev 2 ze dne 19. listopadu 2007).

Dále držitel rozhodnutí o registraci navrhl – rovněž v souladu s výše uvedenými pokyny – v souhrnu údajů o přípravku Sandimmun koncentrát pro infuzní roztok 50 mg/ml opravu znění odstavce „Zvláštní opatření pro uchovávání“. Držitel rozhodnutí o registraci potvrdil, že byly provedeny studie

stability v dlouhodobých podmínkách při teplotě 25 °C a 60% relativní vlhkosti a ve zrychlených podmínkách také při teplotě 40 °C a 75% relativní vlhkosti. I při těchto zkušebních podmínkách splňovaly výsledky kritéria přijatelnosti a prokázaly stabilitu přípravku. Proto se držitel rozhodnutí o registraci v souladu s pokyny držel v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci formulace „*Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky pro uchovávání*“. Držitel rozhodnutí o registraci navrhl nové znění, které výbor CHMP odsouhlasil.

Doporučení

Závěrem, na základě posouzení návrhu držitele rozhodnutí o registraci a odpovědí na seznam otázek a seznam nedořešených záležitostí a po následném projednání výbor CHMP odsouhlasil a přijal harmonizovaný soubor dokumentů s informacemi o přípravku pro různé formy přípravku Sandimmun a přípravků souvisejících názvů.

Na základě výše uvedeného považuje výbor CHMP poměr přínosů a rizik u přípravku Sandimmun za příznivý s tím, že harmonizované informace o přípravku lze schválit.

Zdůvodnění potřebných úprav v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci

Vzhledem k tomu, že:

- důvodem pro přezkoumání bylo sjednocení souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace,
- souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace předložené držitelem/držiteli rozhodnutí o registraci byly přezkoumány na základě předložené dokumentace a vědecké diskuze v rámci výboru,

výbor CHMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci přípravku Sandimmun a přípravků souvisejících názvů. Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou uvedeny v příloze III (viz příloha I).

PŘÍLOHA III
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU,
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Poznámka:

Tato verze souhrnu údajů o přípravku, údajů na obalech a příbalové informace je platná v době vydání rozhodnutí komise.

Národní kompetentní autority tuto informaci o přípravku aktualizují po vydání rozhodnutí komise dle požadavků.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sandimmun a související názvy (viz Příloha I) 25 mg měkké tobolky
Sandimmun a související názvy (viz Příloha I) 50 mg měkké tobolky
Sandimmun a související názvy (viz příloha I) 100 mg měkké tobolky
[viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje 25 mg ciclosporinum.

Pomocné látky se známým účinkem:

Ethanol: Sandimmun 25 mg měkké tobolky obsahuje 12,8 % v/v ethanolu (10,2 % m/v).

Každá tobolka obsahuje 50 mg ciclosporinum.

Pomocné látky se známým účinkem:

Ethanol: Sandimmun 50 mg měkké tobolky obsahuje 12,8 % v/v ethanolu (10,2 % m/v).

Každá tobolka obsahuje 100 mg ciclosporinum.

Pomocné látky se známými účinkem

Ethanol: Sandimmun 100 mg měkké tobolky obsahuje 12,8 % v/v ethanolu (10,2 % m/v).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka

Růžové, oválné měkké želatinové tobolky.

Tmavě žluté, podlouhlé měkké želatinové tobolky.

Starorůžové, podlouhlé měkké želatinové tobolky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Transplantace

Transplantace parenchymatózniích orgánů

Prevence odmítnutí transplantátů parenchymatózniích orgánů.

Léčba buněčné rejekce transplantátu u nemocných léčených dříve jinými imunosupresivy.

Transplantace kostní dřeně

Prevence odmítnutí transplantátů po alogenní transplantaci kostní dřeně a transplantaci kmenových buněk.

Prevence nebo léčba choroby z reakce mezi transplantátem a příjemcem (GVHD).

Jiné indikace než transplantace

Endogenní uveitida

Léčba ohrožení zraku způsobeného střední nebo zadní uveitidou neinfekční etiologie, když konvenční léčba nestačí nebo má nepřijatelné nežádoucí účinky.

Léčba Behčetrovy uveitidy s opakovanými zánětlivými atakami postihujícími sítnici u pacientů bez neurologických manifestací.

Nefrotický syndrom

Steroid-dependentní a steroid-rezistentní nefrotický syndrom vzniklý v důsledku primárního poškození glomerulů jako je nefropatie s minimálními změnami, ložisková a segmentální glomeruloskleróza nebo membranózní glomerulonefritida.

Sandimmun lze použít k navození a udržení remise a také k udržení remise dosažené steroidy, což dovoluje i jejich vysazení.

Revmatoidní artritida

Léčba těžké aktivní revmatoidní artritidy.

Psoriáza

Léčba těžké psoriázy u pacientů, u nichž je konvenční léčba nevhodná nebo neúčinná.

Atopická dermatitida

Sandimmun je indikován k léčbě pacientů s těžkou atopickou dermatitidou, kteří vyžadují systémovou terapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dané dávkovací rozmezí pro perorální podání slouží pouze jako doporučení.

Denní dávka přípravku Sandimmun by měla být rozdělena do dvou dávek rovnoměrně podaných během dne. Doporučuje se, aby byl Sandimmun podáván v pevném režimu s ohledem na denní dobu a vztah k jídlu.

Sandimmun může být předepsán pouze lékařem se zkušeností s imunosupresivní terapií a/nebo transplantací orgánů nebo v úzké spolupráci s ním.

Transplantace

Transplantace parenchymatózních orgánů

Léčba přípravkem Sandimmun musí být zahájena nejpozději 12 hodin před operací dávkou 10-15 mg/kg/den rozdělenou do dvou dílčích dávek. Tato dávka se podává denně po dobu 1-2 týdnů po operaci a dále se dávka postupně snižuje podle hladin cyklosporinu v krvi a v souladu s místním imunosupresivním protokolem až na udržovací dávku asi 2-6 mg/kg rozdělenou do dvou dílčích dávek.

Pokud je Sandimmun podáván s jinými imunosupresivy (např. kortikosteroidy nebo jako součást troj- nebo čtyřkombinace), mohou být použity pro zahájení terapie nižší dávky (např. 3 až 6 mg/kg/den podávané opět rozdělené do 2 dílčích dávek pro zahajovací léčbu).

Transplantace kostní dřeně

Počáteční dávka se podává den před transplantací. Ve většině případů se dává přednost intravenózní infuzi (Sandimmun koncentrát pro infuzní roztok). Doporučená intravenózní dávka cyklosporinu je 3-5 mg/kg/den. V této dávce se pokračuje formou infuzí během bezprostředního období po transplantaci po dobu až dvou týdnů, než se přejde na perorální udržovací léčbu přípravkem Sandimmun v denní dávce asi 12,5 mg/kg rozdělenou do dvou dílčích dávek.

V udržovací léčbě se pokračuje po dobu alespoň 3 měsíců (raději 6 měsíců), než se dávka postupně sníží během jednoho roku po transplantaci na nulu.

Jestliže se k zahájení terapie použije Sandimmun, doporučuje se den před transplantací podat denní dávku 12,5-15 mg/kg rozdělenou do dvou dílčích dávek.

Při gastrointestinálních obtížích, které mohou snížit vstřebávání, může být nutné podávat vyšší perorální dávky přípravku Sandimmun nebo použít intravenózní léčbu (Sandimmun koncentrát pro infuzní roztok).

U některých nemocných dojde po vynechání léčby cyklosporinem k rozvoji choroby z reakce mezi transplantátem a příjemcem (GVHD), ale odpověď na opětovné zavedení léčby je obvykle příznivá. V takových případech je zahajovací perorální dávka 10-12,5 mg/kg/den s následným denním podáváním udržovací perorální dávky, která prokázala při předchozím podání dostatečnou účinnost. K léčbě mírné chronické GVHD je možné podávat nízké dávky přípravku Sandimmun.

Dávkování u jiných indikací než transplantací

Pokud se Sandimmun používá u jiných indikací než transplantací, je nutné dodržovat následující obecná pravidla:

Před zahájením léčby je nutné stanovit výchozí hodnotu renálních funkcí, a to pomocí minimálně dvou měření. Pro odhad glomerulární filtrace (eGFR) u dospělých pacientů se může použít rovnice MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), u pediatrických pacientů by měl být k odhadu eGFR použit vzorec vhodný pro děti. Vzhledem k tomu, že Sandimmun může zhoršit renální funkce, je třeba tyto funkce často kontrolovat. Pokud eGFR klesne o více než 25 % pod výchozí hodnotu při více než jednom měření, musí se dávka přípravku Sandimmun snížit o 25-50 %. Pokud eGFR klesne pod výchozí hodnotu o více než 35 %, je nutné zvážit další redukci dávky přípravku Sandimmun. Tato doporučení platí i tehdy, jsou-li hodnoty kreatininu ještě v normálním laboratorním rozmezí. Pokud snížení dávky není dostačující a eGFR se nezlepší během jednoho měsíce, měla by být léčba přípravkem Sandimmun přerušena (viz bod 4.4).

Je nutné pravidelné sledování krevního tlaku.

Před zahájením terapie je nutné stanovit sérový bilirubin a parametry, které určují funkci jater, a během léčby je nutné tyto hodnoty pečlivě sledovat. Před zahájením léčby a pravidelně během léčby se rovněž doporučuje stanovit a sledovat sérové lipidy, draslík, hořčík a kyselinu močovou.

U jiných indikací než transplantací je vhodné občas sledovat hladinu cyklosporinu v krvi, např. pokud je Sandimmun podáván současně s látkami, které mohou ovlivnit farmakokinetiku cyklosporinu nebo v případě neobvyklé klinické odpovědi (např. nízká účinnost nebo vyšší intolerance při renální dysfunkci).

Obvyklý způsob podání je ústy. Pokud je používán koncentrát pro přípravu infuzního roztoku, je třeba věnovat velkou pozornost podání adekvátní intravenózní dávky odpovídající perorální dávce. Doporučuje se konzultovat lékaře zkušeného v podávání cyklosporinu.

Celková denní dávka nesmí nikdy přesáhnout 5 mg/kg, s výjimkou pacientů se zrak ohrožující endogenní uveitidou a dětí s nefrotickým syndromem.

Pro udržovací léčbu musí být individuálně stanovena nejnižší účinná a dobře tolerovaná dávka.

U pacientů, u kterých není během stanovené doby (bližší informace viz níže) dosaženo uspokojivého zlepšení nebo účinná dávka není v souladu se stanovenými bezpečnostními doporučeními, by měla být léčba přípravkem Sandimmun přerušena.

Endogenní uveitida

K navození remise se doporučuje podávat perorálně dávku 5 mg/kg/den rozdělenou do dvou dávek, a to až do dosažení remise aktivního uveálního zánětu a zlepšení ostrosti zraku. U refrakterních případů může být dávka po omezenou dobu zvýšena až na 7 mg/kg/den.

Jestliže se onemocnění nepodařilo zvládnout dostatečně samotným přípravkem Sandimmun, lze k dosažení remise nebo k překonání zánětlivých očních příhod přidat systémovou léčbu kortikosteroidy v denních dávkách 0,2-0,6 mg/kg prednisonu nebo jeho ekvivalentu. Po třech měsících může být dávka kortikosteroidů snížena na nejnižší účinnou dávku.

Při udržovací léčbě musí být dávky postupně sníženy na nejnižší účinné množství, které v období remise nesmí přesáhnout 5 mg/kg/den.

Před použitím imunosupresiv musí být vyloučena infekční příčina uveitidy.

Nefrotický syndrom

K navození remise se doporučuje denní dávku rozdělit do dvou dílčích dávek perorálně.

Jsou-li (s výjimkou proteinurie) renální funkce v normě, doporučená denní dávka je:

- dospělí: 5 mg/kg,
- děti: 6 mg/kg.

U nemocných se zhoršenými renálními funkcemi nesmí počáteční dávka přesáhnout 2,5 mg/kg/den.

Není-li účinek samotného přípravku Sandimmun dostatečný, zejména u steroid-rezistentních pacientů, doporučuje se kombinace přípravku Sandimmun s nízkými perorálními dávkami kortikosteroidů.

Doba do zlepšení se pohybuje od 3 do 6 měsíců v závislosti na typu glomerulopatie. Není-li po této době dosaženo uspokojivého terapeutického účinku, musí být léčba přípravkem Sandimmun ukončena.

Dávkování je nutné individuálně upravit dle účinnosti (proteinurie) a bezpečnosti. Dávky by však neměly u dospělých překročit 5 mg/kg za den, u dětí 6 mg/kg za den.

Pro udržovací léčbu musí být dávka pozvolna snižována až na nejnižší účinnou dávku.

Revmatoidní artritida

Po dobu prvních 6 týdnů léčby se doporučuje dávka 3 mg/kg/den rozdělená do dvou dílčích dávek. Pokud není během této doby účinek léčby dostatečný, je možné denní dávku postupně zvyšovat podle individuální tolerance nemocného, nesmí však přesáhnout 5 mg/kg. K dosažení plné účinnosti může léčba přípravkem Sandimmun vyžadovat až 12 týdnů.

Pro udržovací léčbu musí být dávka individuálně titrována podle snášenlivosti až na nejnižší účinnou dávku.

Sandimmun lze podávat v kombinaci s nízkou dávkou kortikosteroidů a/nebo nesteroidních antiflogistik (NSAID; viz bod 4.4). Sandimmun je možné podávat v kombinaci s nízkou týdenní dávkou methotrexátu pacientům, jejichž terapeutická odpověď na samotný methotrexát není dostatečná. V takových případech se podává počáteční dávka přípravku Sandimmun 2,5 mg/kg/den rozdělená do dvou dávek. Toto množství lze podle snášenlivosti zvýšit.

Psoriáza

Léčba přípravkem Sandimmun smí být zahájena pouze lékařem se zkušeností v diagnostice a léčbě psoriázy. Léčba musí být individualizována tak, aby odpovídala variabilitě onemocnění. K navození remise se doporučuje počáteční dávka 2,5 mg/kg/den rozdělená do dvou dílčích dávek. Nedojde-li po jednom měsíci léčby ke zlepšení, je možné denní dávku postupně zvyšovat, ale neměla by překročit 5 mg/kg/den. U nemocných, u nichž nebylo v průběhu 6 týdnů při dávce 5 mg/kg/den dosaženo uspokojivého zlepšení psoriatických lézí, nebo u těch pacientů, u kterých není účinná dávka v souladu s bezpečnostními doporučeními, by měla být léčba přípravkem Sandimmun přerušena (viz bod 4.4).

U nemocných, jejichž stav vyžaduje rychlé zlepšení, je možné podávat počáteční dávky 5 mg/kg/den. Jakmile je dosaženo uspokojivého léčebného efektu, je možné léčbu přípravkem Sandimmun přerušit a v případě následného relapsu je možné léčbu přípravku Sandimmun znovu zahájit dříve účinnou dávkou. U některých pacientů je však nezbytná kontinuální udržovací terapie.

Pro udržovací léčbu je nutné dávky individuálně titrovat na nejnižší účinnou dávku. Dávky nesmí přesáhnout 5 mg/kg za den.

Atopická dermatitida

Léčba přípravkem Sandimmun smí být zahájena pouze lékařem se zkušeností v diagnostice a léčbě atopické dermatitidy. Léčba musí být přísně individuální, odpovídající variabilitě onemocnění. Doporučené denní dávky se pohybují v rozmezí mezi 2,5 mg-5,0 mg/kg/den a podávají se rozdělené do dvou dílčích dávek. Pokud není počáteční dávkou 2,5 mg/kg/den dosaženo během dvou týdnů uspokojivého léčebného efektu, je možné dávku rychle zvýšit na maximální dávku 5,0 mg/kg/den. U zvláště závažných případů je možné dosáhnout rychlého terapeutického účinku, pokud je terapie zahájena hned dávkou 5,0 mg/kg/den. Po dosažení odpovídajícího terapeutického účinku by měla být dávka postupně snižována, a pokud to stav onemocnění dovoluje, měl by být Sandimmun úplně vysazen. Případný relaps je možné zvládnout další léčebnou kúrou přípravkem Sandimmun.

Pro dosažení uspokojivého terapeutického účinku stačí někdy léčba po dobu 8 týdnů, ale pro dosažení léčebného výsledku byla dobře tolerována i léčba trvající jeden rok (za předpokladu dodržení doporučení pro monitorování hladin cyklosporinu v průběhu podávání přípravku Sandimmun, viz výše).

Přechod mezi perorálními formami cyklosporinu

Přechod z jedné perorální formy cyklosporinu na druhou by měl být proveden za dohledu lékaře, včetně monitorování hladiny cyklosporinu v krvi u transplantovaných pacientů.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Všechny indikace

Cyklosporin podléhá minimální renální eliminaci a jeho farmakokinetika není významně ovlivněna poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2). Avšak vzhledem k jeho nefrotoxickému potenciálu (viz bod 4.8), se doporučuje pečlivé monitorování renálních funkcí (viz bod 4.4).

Jiné indikace než transplantace

Pacienti s poruchou funkce ledvin (vyjma nefrotického syndromu) by neměli dostávat cyklosporin (viz odstavec Upozornění pro jiné indikace než transplantace, bod 4.4). U pacientů s nefrotickým syndromem a poruchou funkce ledvin by počáteční dávka neměla překročit 2,5 mg/kg/den.

Pacienti s poruchou funkce jater

Cyklosporin je extenzivně metabolizován v játrech. U pacientů s poruchou funkce jater může být pozorováno přibližně 2-3násobné zvýšení expozice cyklosporinu. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater může být nutné snížení dávky k udržení hladin cyklosporinu v krvi v doporučeném cílovém rozmezí (viz body 4.4 a 5.2) a doporučuje se hladiny cyklosporinu v krvi sledovat až do dosažení stabilních hodnot.

Pediatriká populace

Klinických studií se účastnily děti starší 1 roku. V několika studiích vyžadovala léčba dětí vyšší dávky na kg tělesné hmotnosti, než se používají u dospělých. Toto množství bylo přesto dobře tolerováno.

Použití přípravku Sandimmun u dětí pro netransplantační indikace jiné, než je nefrotický syndrom se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Starší pacienti (65 let a více)

U starších pacientů jsou s léčbou přípravkem Sandimmun omezené zkušenosti.

V klinických studiích u revmatoidní artritidy s cyklosporinem byla u pacientů ve věku 65 let a starších větší pravděpodobnost, že se během léčby objeví systolická hypertenze, a po 3 až 4 měsících léčby bylo častěji pozorováno zvýšení sérového kreatininu o $\geq 50\%$ proti výchozí hodnotě.

Dávka pro starší pacienty by měla být stanovena opatrně, obvyklá počáteční dávka by měla být na spodní hranici dávkového rozmezí, vzhledem k vyššímu výskytu snížení jaterních, renálních nebo

srdčních funkcí, souběžných onemocnění nebo podávání jiných léků a zvýšené náchylnosti k infekcím.

Způsob podání

Perorální podání

Sandimmun tobolky musí být užívány vcelku.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Kombinace s přípravky obsahujícími *Hypericum perforatum* (třezalku tečkovanou) (viz bod 4.5).

Kombinace s látkami, jež jsou substráty efluxního transportního systému P-glykoproteinu mnoha léků nebo transportních proteinů organických aniontů (OATP) a u kterých zvýšené plazmatické koncentrace mohou způsobit závažné a/nebo život ohrožující stavy, jako je bosentan, dabigatran-etexilát a aliskiren (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Lékařský dohled

Sandimmun mohou předepisovat pouze lékaři se zkušeností s imunosupresivní léčbou, kteří mohou náležitě sledovat nemocného, včetně pravidelného celkového fyzikálního vyšetření, měření krevního tlaku a kontroly laboratorních bezpečnostních parametrů. Nemocní po transplantaci mají být léčeni v zařízeních s náležitým laboratorním vybavením a dalším pomocným zdravotnickým vybavením. Lékař odpovědný za udržovací léčbu musí dostat úplné informace potřebné pro sledování nemocného.

Lymfomy a jiné malignity

Podobně jako jiná imunosupresiva zvyšuje cyklosporin riziko vzniku lymfomů a jiných malignit postihujících zejména kůži. Zdá se, že zvýšené riziko souvisí spíše s mírou a délkou imunosuprese než s určitým použitým přípravkem.

Z tohoto důvodu je nutné opatrně používat léčebný režim s kombinací více imunosupresiv (včetně cyklosporinu), protože může vést ke vzniku lymfoproliferativních onemocnění nebo nádorových onemocnění solidních orgánů, z nichž některé, jak bylo zaznamenáno, skončily fatálně.

S ohledem na potenciální riziko malignit kůže by pacienti léčení přípravkem Sandimmun, zejména léčení pro psoriázu nebo atopickou dermatitidu, měli být upozorněni, že se nemají vystavovat přímému slunečnímu záření a nesmí být současně léčení UVB ozařováním nebo PUVA fotochemoterapií.

Infekce

Podobně jako u jiných imunosupresiv predisponuje léčba cyklosporinem pacienty k rozvoji různých bakteriálních, mykotických, parazitárních a virových infekcí, často oportunními patogeny. U pacientů užívajících cyklosporin byla zjištěna aktivace latentních polyomavirových infekcí, které mohou vést k polyomavirové nefropatii (PVAN), zejména BK virus nefropatii (BKVN) nebo JC virové progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML). Tyto stavy jsou často spojené s vysokou celkovou imunosupresivní zátěží a měly by být brány v potaz při diferenciální diagnostice imunosuprimovaných pacientů se zhoršenou funkcí ledvin nebo neurologickými příznaky. Byly hlášené vážné a/nebo fatální následky. Proto musí být, zejména u nemocných dlouhodobě užívajících kombinovanou imunosupresivní léčbu, učiněna efektivní preventivní a léčebná opatření.

Renální toxicita

Jako častá a potenciálně závažná komplikace se může během léčby přípravkem Sandimmun vyskytnout zvýšení sérového kreatininu a močoviny. Tyto funkční změny jsou závislé na dávce a jsou zpočátku reverzibilní, obvykle reagují na snížení dávky. Během dlouhodobé léčby mohou u některých nemocných nastat strukturální změny ledvin (např. intersticiální fibróza), které musí být u nemocných

po transplantaci ledvin odlišeny od změn vzniklých v důsledku chronických rejekcí. Je proto nutné v této souvislosti pravidelně kontrolovat renální funkce v souladu s místními předpisy (viz body 4.2 a 4.8).

Hepatotoxicita

Sandimmun může také v závislosti na dávce způsobit reverzibilní zvýšení sérového bilirubinu a jaterních enzymů (viz bod 4.8). U pacientů léčených cyklosporinem došlo v období po registraci k vyžádaným a spontánním hlášením hepatotoxicity a poškození jater, které zahrnovaly cholestázu, žloutenku, hepatitidu a selhání jater. Nejvíce případů bylo u pacientů s významnými komorbiditami, základními onemocněními a dalšími ovlivňujícími faktory včetně komplikací infekcemi a současně léčby léky s hepatotoxickým potenciálem. V některých případech, především u transplantovaných pacientů, byly hlášeny fatální následky (viz bod 4.8). Je třeba pečlivě sledovat hodnoty vyšetření funkčních hepatálních testů. Při abnormálních hodnotách může být nutné snížit dávkování (viz body 4.2 a 5.2).

Starší pacienti (65 let a více)

U starších pacientů je nutno zvláště pečlivě monitorovat funkci ledvin.

Monitorování hladin cyklosporinu (viz bod 4.2)

U pacientů po transplantaci, kteří užívají Sandimmun, je rutinní monitorování hladin cyklosporinu důležitým bezpečnostním opatřením. K monitorování hladin cyklosporinu v plné krvi se dává přednost metodám používajícím specifických monoklonálních protilátek (měření hladin původního léku). Ke stejnému účelu (měření hladiny původního léku) lze použít i metody vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC). Při použití plazmy nebo séra je nezbytné dodržovat standardní protokol separace (čas a teplotu). Počáteční monitorování pacientů po transplantaci jater je možné provádět buď specifickými monoklonálními protilátkami nebo současným hodnocením jak specifickými, tak i nespecifickými monoklonálními protilátkami, aby bylo stanoveno dávkování zajišťující adekvátní imunosupresi.

U jiných indikací než transplantací se doporučuje občasné sledování hladin cyklosporinu v krvi, např. pokud je Sandimmun podáván současně s látkami, které mohou ovlivnit farmakokinetiku cyklosporinu nebo v případě neobvyklé klinické odpovědi (např. nízká účinnost nebo vyšší intolerance při renální dysfunkci).

Koncentrace cyklosporinu v krvi, plazmě a séru je pouze jedním z mnoha faktorů určujících klinický stav nemocného, a proto jsou tyto výsledky v souvislosti s jinými klinickými a laboratorními parametry pouze vodítkem při úpravě dávkování.

Hypertenze

Při léčbě přípravkem Sandimmun je nutné pravidelné sledování krevního tlaku, pokud se vyvine hypertenze, musí být zahájena vhodná antihypertenzní léčba. Přednost by měla mít antihypertenziva, která nenarušují farmakokinetiku cyklosporinu, např. isradipin (viz bod 4.5).

Zvýšené krevní lipidy

Vzhledem k tomu, že v ojedinělých případech bylo popsáno, že Sandimmun působí nepatrné reverzibilní zvýšení krevních lipidů, doporučuje se před léčbou a po prvním měsíci léčby stanovit hladinu lipidů v krvi. Dojde-li k jejich zvýšení, je třeba zvážit možnost zahájení diety s omezením tuků, případně by měla být zvážena redukce dávky cyklosporinu.

Hyperkalémie

Cyklosporin zvyšuje riziko hyperkalémie, zejména u nemocných s poruchou funkce ledvin. Zvýšená opatrnost je nutná při současném podávání cyklosporinu a kalium šetřících léků (např. kalium šetřících diuretik, inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), blokátorů receptorů angiotenzinu II), léků obsahujících kalium, jakož i u pacientů, kteří jsou na dietě s vysokým obsahem kalia. V těchto případech se doporučuje kontrolovat kalémii.

Hypomagnezémie

Cyklosporin zvyšuje vylučování hořčiku. To může vést k symptomatické hypomagnezémii, zejména v období kolem transplantace. Doporučuje se proto v peritransplantačním období kontrolovat sérové hladiny hořčiku, zejména u nemocných s přítomností neurologických symptomů. Je-li to považováno za nutné, měl by být podán hořčík jako doplňková léčba.

Hyperurikémie

Zvýšená opatrnost je vyžadována při léčbě nemocných s hyperurikémií.

Živé atenuované vakcíny

Během léčby cyklosporinem může být vakcinace méně účinná; je nutné se vyvarovat očkování živou atenuovanou vakcínou (viz bod 4.5).

Interakce

Pozornost je třeba věnovat současnému podávání cyklosporinu s léky, které podstatně zvyšují nebo snižují hladiny cyklosporinu v plazmě inhibicí nebo indukci CYP3A4 a/nebo P-glykoproteinu (viz bod 4.5).

Při zahájení souběžného užívání cyklosporinu s aktivními látkami, které zvyšují hladiny cyklosporinu nebo s látkami se synergickým nefrotoxickým účinkem, je nutno monitorovat renální toxicitu (viz bod 4.5).

Cyklosporin a takrolimus nemají být užívány současně (viz bod 4.5).

Cyklosporin je inhibitor CYP3A4, efluxního transportního systému P-glykoproteinu mnoha léků a transportních proteinů organických aniontů (OATP) a může zvýšit plazmatické hladiny současně podávaných látek, které jsou substráty tohoto enzymu a/nebo transportéru. Při současném podávání cyklosporinu s takovými léky je třeba opatrnosti nebo by současné užívání mělo být vyloučeno (viz bod 4.5). Cyklosporin zvyšuje expozici inhibitorů HMG-CoA reductázy (statiny). Pokud jsou statiny souběžně podávány s cyklosporinem, měla by být jejich dávka snížena nebo by se současnému užití s určitými statiny mělo zabránit podle doporučení uvedených v jejich informacích o přípravku. U pacientů s příznaky nebo projevy myopatie, nebo u těch se zvýšenými rizikovými faktory s predispozicí k závažnému poškození ledvin, včetně renálního selhání způsobeného rhabdomyolýzou, je nutné léčbu statiny dočasně vysadit nebo přerušit (viz bod 4.5).

Při současném užívání cyklosporinu a lerkandipinu došlo k 3násobnému zvýšení AUC lerkandipinu a AUC cyklosporinu se zvýšila o 21 %. Proto by se cyklosporin neměl užívat ve stejnou dobu s lerkandipinem. Podání cyklosporinu 3 hodiny po lerkandipinu nezpůsobilo změnu AUC lerkandipinu, ale AUC cyklosporinu vzrostla o 27 %. Tuto kombinaci je proto třeba podávat opatrně a s intervalem mezi podáním lerkandipinu a cyklosporinu minimálně 3 hodiny.

Zvláštní pomocné látky: hydrogenricinomakrogol

Sandimmun obsahuje hydrogenricinomakrogol 2000, který může způsobit žaludeční problémy a průjem.

Zvláštní pomocné látky: ethanol

Sandimmun obsahuje asi 12 % obj. ethanolu. Dávka 500 mg přípravku Sandimmun obsahuje 500 mg ethanolu, což odpovídá téměř 15 ml piva nebo 5 ml vína. To může být škodlivé u alkoholiků, je třeba to vzít v úvahu u těhotných nebo kojících žen, u pacientů s jaterním onemocněním nebo epilepsií anebo u dětí.

Zvláštní pomocné látky: sorbitol

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy by přípravek Sandimmun neměli užívat kvůli přítomnosti sorbitolu.

Upozornění pro jiné indikace než transplantace

Pacienti s poruchou funkce ledvin (vyjma nefrotického syndromu s přijatelným stupněm poškození ledvin), nekontrolovanou hypertenzí, nekontrolovanými infekcemi nebo zhoubnými nádory nesmějí dostávat cyklosporin.

Před zahájením léčby je nutné stanovit výchozí hodnotu renálních funkcí, a to pomocí minimálně dvou měření eGFR. Renální funkce musí být kontrolovány opakovaně během léčby, aby bylo možné upravovat dávku (viz bod 4.2).

Upozornění při léčbě endogenní uveitidy

Sandimmun by měl být podáván s opatrností u pacientů s neurologickou manifestací Behçetova syndromu. Neurologický stav těchto pacientů musí být pečlivě sledován.

S použitím přípravku Sandimmun u dětí s endogenní uveitidou jsou pouze omezené zkušenosti.

Upozornění při léčbě nefrotického syndromu

U pacientů s abnormálními hodnotami renálních funkcí již před zahájením léčby by měla být léčba zahájena dávkou 2,5 mg/kg/den. Tito pacienti musejí být velmi pečlivě monitorováni.

U některých pacientů může být obtížné odlišit renální dysfunkci vyvolanou přípravkem Sandimmun od změn souvisejících se samotným nefrotickým syndromem. To vysvětluje, proč byly ve vzácných případech popsány při léčbě přípravkem Sandimmun strukturální změny v ledvinách, při nichž nedošlo ke zvýšení sérového kreatininu. U pacientů se steroid-dependentní nefropatií s minimálními změnami, kteří užívají Sandimmun déle než jeden rok, je nutné zvážit biopsii ledvin.

U pacientů s nefrotickým syndromem léčených imunosupresivou (včetně cyklosporinu) byl ojediněle popsán výskyt malignit (včetně Hodgkinova lymfomu).

Upozornění při léčbě revmatoidní artritidy

Po 6 měsících léčby je třeba kontrolovat renální funkce v intervalu 4-8 týdnů, v závislosti na stabilitě onemocnění, dalších souběžných onemocněních a souběžně užívaných lécích. Častější kontroly jsou nezbytné, pokud se zvýší dávka přípravku Sandimmun nebo při zahájení souběžného podávání nesteroidních antiflogistik či zvýšení jejich dávky. Přerušeni léčby je nezbytné i tehdy, pokud nelze hypertenzi vzniklou během léčby přípravkem Sandimmun upravit vhodnou antihypertenzní léčbou.

Stejně jako při dlouhodobé léčbě jinými imunosupresivou je nutno mít na paměti zvýšené riziko výskytu lymfoproliferativních onemocnění. Zvýšenou opatrnost je třeba dodržovat při kombinované léčbě přípravkem Sandimmun a methotrexátem, a to z důvodu synergického nefrotoxického účinku.

Upozornění při léčbě psoriázy

Přerušeni léčby je nezbytné, pokud nelze hypertenzi vzniklou během léčby přípravkem Sandimmun upravit vhodnou léčbou.

Starší pacienti by měli být léčeni pouze při invalidizující psoriáze a renální funkce by u nich měly být kontrolovány zvláště pečlivě.

S použitím přípravku Sandimmun u dětí s psoriázou jsou pouze omezené zkušenosti.

Při léčbě cyklosporinem, stejně jako při konvenční léčbě imunosupresivou, byl u nemocných s psoriázou popsán výskyt malignit (zejména kožních). Při kožních lézích netypických pro lupenku nebo při podezření na malignitu nebo premalignitu je nezbytné před zahájením léčby přípravkem Sandimmun provést jejich bioptické vyšetření. Nemocní s maligními nebo premaligními změnami může se směřit léčbu přípravkem Sandimmun pouze po odpovídající léčbě těchto lézí a pokud pro úspěšnou léčbu psoriázy neexistuje jiná možnost.

U několika nemocných s psoriázou léčených přípravkem Sandimmun se vyskytly lymfoproliferativní poruchy. Reagovaly však příznivě na okamžité přerušeni léčby.

Pacienti užívající Sandimmun nesmí být současně léčeni UVB ozařováním nebo PUVA fotochemoterapií.

Upozornění při léčbě atopické dermatitidy

Přerušeni léčby je nezbytné, pokud nelze hypertenzi vzniklou během léčby přípravkem Sandimmun upravit vhodnou antihypertenzní léčbou.

Zkušenosti s použitím přípravku Sandimmun u dětí s atopickou dermatitidou jsou omezené.

Starší pacienti by měli být léčeni pouze při invalidizující atopické dermatidě a renální funkce by u nich měly být kontrolovány zvláště pečlivě.

Exacerbace atopické dermatitidy jsou doprovázeny benigními lymfadenopatiemi, které vždy vymizí spontánně nebo při celkovém zlepšení onemocnění.

Lymfadenopatie zjištěná při léčbě cyklosporinem by měla být pravidelně kontrolována.

Lymfadenopatie perzistující i při ústupu aktivity onemocnění by měla být preventivně biopsicky vyšetřena, aby bylo možné vyloučit lymfom.

Aktivní infekci *Herpes simplex* je vhodné nechat před zahájením léčby přípravkem Sandimmun odeznít. Objeví-li se během podávání přípravku Sandimmun a pokud nejde o infekci se závažným průběhem, není to nezbytný důvod k přerušeni léčby.

Kožní infekce kmenem *Staphylococcus aureus* není absolutní kontraindikací pro léčbu přípravkem Sandimmun, ale měla by být upravena vhodným antibiotikem. Perorální podávání erytromycinu není vhodné, protože může vyvolat zvýšení koncentrace cyklosporinu v krvi (viz bod 4.5). Pokud není jiná alternativa léčby, doporučuje se pečlivě monitorovat hladinu cyklosporinu v krvi, renální funkce a nežádoucí účinky cyklosporinu.

Pacienti užívající Sandimmun by neměli být současně léčeni UVB ozařováním nebo PUVA fotochemoterapií.

Pediatrické užití při jiných indikacích než transplantačních

Odpovídající zkušenosti s použitím přípravku Sandimmun nejsou s výjimkou léčby nefrotického syndromu dostupné; proto jeho použití u dětí mladších 16 let pro netransplantační indikace s výjimkou nefrotického syndromu nelze doporučit.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Lékové interakce

Z množství léků se zaznamenanou interakcí s cyklosporinem, jsou v následujícím výčtu uvedeny ty léky, u nichž je interakce řádně doložena a má klinický význam.

U mnoha přípravků je známo, že zvyšují nebo snižují hladinu cyklosporinu v plazmě nebo krvi, obvykle inhibicí nebo indukci enzymů zapojených do metabolismu cyklosporinu, zejména CYP3A4.

Cyklosporin je také inhibitor CYP3A4, efluxního transportního systému P-glykoproteinu mnoha léků a transportních proteinů organických aniontů (OATP) a může zvýšit plazmatické hladiny současně podávaných látek, které jsou substráty tohoto enzymu a/nebo transportérů.

Léky, o nichž je známo, že snižují nebo zvyšují biologickou dostupnost cyklosporinu: u transplantovaných pacientů se vyžaduje časté stanovování hladin cyklosporinu a v nezbytných případech úprava dávky cyklosporinu, zejména při zahájení nebo vysazení současně podávaného léku. U netransplantovaných pacientů není vztah mezi hladinou cyklosporinu v krvi a klinickým účinkem jasně stanoven. U léků, které zvyšují hladinu cyklosporinu a jsou podávány současně, je vhodnější

pečlivě sledovat funkce ledvin a možné nežádoucí účinky cyklosporinu, než monitorovat hladiny cyklosporinu v krvi.

Léky snižující hladinu cyklosporinu

Předpokládá se, že všechny induktory CYP3A4 a/nebo P-glykoproteinu snižují hladiny cyklosporinu. Příkladem léků, které snižují hladinu cyklosporinu, jsou:

Barbituráty, karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin; nafcilin, sulfadimidin i.v., probukol, orlistat, Hypericum perforatum (třezalka tečkovaná), tiklopidin, sulfinpyrazon, terbinafin, bosentan.

Přípravky obsahující *Hypericum perforatum* (třezalku tečkovanou) nesmějí být užívány současně s přípravkem Sandimmun kvůli zvýšenému riziku snížení sérových hladin cyklosporinu a tím sníženému účinku cyklosporinu (viz bod 4.3).

Rifampicin indukují metabolismus cyklosporinu ve střevě a v játrech. Při současném podávání může být nutné zvýšit dávky cyklosporinu 3-5krát.

Oktreotid snižuje absorpci cyklosporinu po perorálním podání a proto může být nutné 50% zvýšení dávků cyklosporinu nebo přechod na intravenózní podávání cyklosporinu.

Léky zvyšující hladinu cyklosporinu v krvi

Všechny inhibitory CYP3A4 a/nebo P-glykoproteinu mohou vést ke zvýšení hladin cyklosporinu. Příkladem jsou:

Nikardipin, metoklopramid, perorální kontraceptiva, metylprednisolon (ve vysokých dávkách), alopurinol, kyselina cholová a její deriváty, inhibitory proteázy, imatinib; kolchicin, nefazodon.

Makrolidová antibiotika: erytromycin může zvýšit expozici cyklosporinu 4-7krát, což někdy vede k nefrotoxicitě. Bylo zaznamenáno, že klaritromycin zdvojnásobuje expozici cyklosporinu. Azitromycin zvyšuje hladiny cyklosporinu o přibližně 20 %.

Azolová antibiotika: *ketokonazol, flukonazol, itraconazol a vorikonazol* mohou více než zdvojnásobit expozici cyklosporinu.

Verapamil zvyšuje koncentraci cyklosporinu v krvi 2-3krát.

Současné podávání s *telaprevirem* vede k přibližně 4,64násobnému zvýšení normalizované expozice cyklosporinu (AUC).

Amiodaron významně zvyšuje koncentraci cyklosporinu v plazmě souběžně se zvýšením sérového kreatininu. Tato interakce se může objevit dlouhou dobu po vysazení amiodaronu, což je způsobeno jeho velmi dlouhým poločasem (asi 50 dní).

Bylo zaznamenáno, že *danazol* zvyšuje koncentraci cyklosporinu v krvi o přibližně 50 %.

Diltiazem (v dávce 90 mg/den) může zvýšit koncentraci cyklosporinu v plazmě až o 50 %.

Imatinib může zvýšit expozici cyklosporinu a c_{max} o přibližně 20 %.

Potravinové interakce

Při současném užívání grapefruitové šťávy bylo zaznamenáno zvýšení biologické dostupnosti cyklosporinu.

Kombinace se zvýšeným rizikem nefrotoxicity

Při užívání cyklosporinu s jinými léky je třeba věnovat zvýšenou pozornost lékům, které mají synergický nefrotoxický účinek, jako jsou aminoglykosidy (vč. gentamicinu, tobramycinu), amfotericin B, ciprofloxacin, vankomycin, trimetoprim (+ sulfametoxazol); fibráty (např. bezafibrát, fenofibrát); nesteroidní antiflogistika (vč. diklofenaku, naproxenu, sulindaku); melfalan, antagonisté H_2 receptorů (např. cimetidin, ranitidin); methotrexát (viz bod 4.4).

Během současného podávání léků s možným synergickým nefrotoxickým účinkem musí být prováděno pečlivé monitorování renálních funkcí. Při významném zhoršení renálních funkcí je nutné snížit dávku současně podávaného léku anebo zvážit alternativní způsob léčby.

Vzhledem ke zvýšenému riziku nefrotoxicity a farmakokinetické interakci via CYP3A4 a/nebo P-gp nemají být cyklosporin a takrolimus užívány současně (viz bod 4.4).

Účinek cyklosporinu na jiné léky

Cyklosporin je inhibitor CYP3A4, efluxního transportního systému P-glykoproteinu mnoha léků (P-gp) a transportních proteinů organických aniontů (OATP). Současné podávání léků, které jsou substráty CYP3A4, P-gp a OATP s cyklosporinem může vést ke zvýšení plazmatických hladin současně podávaných léků, které jsou substráty tohoto enzymu a/nebo transportéru.

Některé příklady jsou uvedeny níže:

Cyklosporin může snižovat clearance digoxinu, kolchicinu, statinů (inhibitorů HMG-CoA reductázy) a etoposidu. Pokud je některý z těchto léků podáván současně s cyklosporinem, vyžaduje se pečlivé sledování klinického stavu, aby se včas odhalily toxické projevy léku, vyžadující snížení jeho dávky nebo jeho vysazení. Pokud jsou statiny souběžně podávány s cyklosporinem, měla by být jejich dávka snížena a současnému užití s určitými statiny by se mělo zabránit podle doporučení uvedených v jejich informacích o přípravku (Tabulka 1). U pacientů s příznaky nebo projevy myopatie, zvýšených rizikových faktorů s predispozicí k závažnému poškození ledvin, včetně renálního selhání způsobeného rhabdomyolýzou, je nutné léčbu statiny dočasně vysadit nebo přerušit.

Tabulka 1 Souhrn změn v expozici běžně užívaných statinů při současném užívání s cyklosporinem

Statin	Dávkovací rozmezí	Násobek změny v expozici při současném užívání s cyklosporinem
Atorvastatin	10-80 mg	8-10
Simvastatin	10-80 mg	6-8
Fluvastatin	20-80 mg	2-4
Lovastatin	20-40 mg	5-8
Pravastatin	20-80 mg	5-10
Rosuvastatin	5-40 mg	5-10
Pitavastatin	1-4 mg	4-6

Při současném podávání cyklosporinu a lerkandipinu se doporučuje zvláštní opatrnost (viz bod 4.4).

Při současném podávání cyklosporinu a P-gp substrátu aliskirenu se c_{max} aliskirenu zvýšila přibližně 2,5krát a AUC přibližně 5krát. Farmakokinetický profil cyklosporinu však nebyl významně změněn. Současné podání cyklosporinu a aliskirenu se nedoporučuje (viz bod 4.3).

Současné podávání s dabigatran-etexilátem se nedoporučuje vzhledem k inhibičnímu účinku cyklosporinu na P-gp (viz bod 4.3).

Současné podávání *nifedipinu* s cyklosporinem může vést ke zvýšenému výskytu hyperplazie dásní v porovnání s jejím výskytem pozorovaným při podávání samotného cyklosporinu.

Při současném podávání *diklofenaku* a cyklosporinu dochází ke zvýšení biologické dostupnosti *diklofenaku*, což může vést ke vzniku reverzibilní poruchy renálních funkcí. Zvýšení biologické dostupnosti *diklofenaku* je nejspíše způsobeno snížením jeho vysoké biotransformace při prvním průchodu játry („first-pass“ efektem). Při současném podávání cyklosporinu s *nesteroidními*

antiflogistiky s nízkou biotransformací při prvním průchodu játry („first-pass“ efektem), např. kyselina acetylsalicylová, lze očekávat, že jejich biologická dostupnost nebude zvýšena.

Zvýšené hladiny kreatininu v séru byly pozorovány ve studiích, kdy byl užíván everolimus nebo sirolimus v kombinaci s plnou dávkou cyklosporinu pro mikroemulzi. Při snížení dávky cyklosporinu je tento účinek často reverzibilní. Everolimus a sirolimus mají pouze minimální vliv na farmakokinetiku cyklosporinu. Souběžná aplikace cyklosporinu signifikantně zvyšuje hladiny everolimu a sirolimu v krvi.

Opatrnost je nutná při současném podávání *přípravků šetřících draslík* (např. *draslík šetřící diuretika, ACE inhibitory, antagonisté receptorů angiotensinu II*) nebo *přípravků obsahujících draslík*, protože po jejich podání může dojít k významnému vzestupu hladiny draslíku v séru (viz bod 4.4).

Cyklosporin může zvyšovat plazmatické koncentrace *repaglinidu* a tím zvyšovat riziko hypoglykémie.

Při současném podávání *bosentanu* a cyklosporinu zdravým dobrovolníkům došlo k několikanásobnému zvýšení expozice *bosentanu* a expozice cyklosporinu se snížila o 35 %. Současné podávání cyklosporinu a *bosentanu* se nedoporučuje (viz část Léky snižující hladinu cyklosporinu a bod 4.3).

Opakované dávky *ambrisentanu* a cyklosporinu u zdravých dobrovolníků mělo za následek přibližně 2násobné zvýšení působení *ambrisentanu*, zatímco působení cyklosporinu bylo zvýšeno nepatrně (přibližně o 10 %).

Při souběžném podávání antracyklinových antibiotik i.v. a velmi vysokých dávek cyklosporinu u onkologických pacientů bylo pozorováno výrazné zvýšení expozice *antracyklinových antibiotik* (např. *doxorubicin, mitoxantron, daunorubicin*).

Během léčby cyklosporinem může být vakcinace méně účinná a je nutné se vyvarovat očkování živou atenuovanou vakcínou.

Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu u potkanů a králíků.

Zkušenosti s přípravkem Sandimmun u těhotných žen jsou omezené. U těhotných transplantovaných pacientek léčených imunosupresivou po transplantaci, včetně cyklosporinu a léčebných režimů s cyklosporinem, existuje zvýšené riziko předčasného porodu (<37 týdnů).

O dětech vystavených cyklosporinu *in utero* a až do věku cca 7 let, je omezený počet údajů. Renální funkce a krevní tlak u těchto dětí byly normální. Nicméně neexistují adekvátní kontrolované klinické studie u těhotných žen, proto se Sandimmun nesmí užívat v těhotenství, pokud potenciální přínos pro matku neodůvodní potenciální riziko pro plod. Také obsah ethanolu v přípravku Sandimmun musí být u těhotných vzat v potaz (viz bod 4.4).

Kojení

Cyklosporin přechází do mateřského mléka. U žen, které kojí, je taktéž třeba vzít v úvahu obsah ethanolu v přípravku Sandimmun (viz bod 4.4). Matky užívající Sandimmun by neměly kojit, protože Sandimmun může způsobit závažné nežádoucí účinky u kojeného novorozence/kojence. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání léčivého přípravku.

Fertilita

Existují pouze omezená data o vlivu přípravku Sandimmun na lidskou plodnost (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

O vlivu přípravku Sandimmun na schopnost řídit a obsluhovat stroje neexistují žádná data.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Hlavní nežádoucí účinky související s podáváním cyklosporinu v klinických studiích zahrnují renální dysfunkci, třes, hirsutismus, hypertenzi, průjem, nechutenství, nevolnost a zvracení.

Mnoho nežádoucích účinků spojených s podáváním cyklosporinu je závislých na dávce a reagují příznivě na její snížení. V různých indikacích je celkové spektrum nežádoucích účinků v podstatě stejné. Jsou zde však rozdíly v jejich incidenci a závažnosti. Důsledkem vyšších počátečních dávek a delší udržovací léčby u pacientů po transplantaci jsou nežádoucí účinky častější a obvykle závažnější než u pacientů léčených pro jiné indikace.

Po i.v. podání byly pozorovány anafylaktoidní reakce (viz bod 4.4).

Infekční a parazitární onemocnění

Pacienti s imunosupresivní léčbou, včetně cyklosporinu a léčebných režimů s cyklosporinem, mají zvýšené riziko infekcí (virových, bakteriálních, mykotických, parazitárních) (viz bod 4.4). Vyskytují se infekce celkové i lokální. Mohou se zhoršit i již probíhající infekce a reaktivace polyomavirových infekcí může vést k polyomavirové nefropatii (PVAN) nebo k JC virové progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML). Byly hlášeny i vážné a/nebo fatální případy.

Nádory benigní, maligní a nespecifikované (včetně cyst a polypů)

Pacienti s imunosupresivní léčbou, včetně cyklosporinu a léčebných režimů s cyklosporinem, mají zvýšené riziko rozvoje lymfomů nebo lymfoproliferativních onemocnění a dalších zhoubných nádorů, zvláště kožních. Četnost malignit se zvyšuje s intenzitou a trváním léčby (viz bod 4.4). Některé malignity mohou být fatální.

Přehledný souhrn nežádoucích účinků v klinických hodnoceních

Nežádoucí účinky v klinických studiích (Tabulka 1) jsou řazeny podle MedDRA. Nežádoucí účinky v každém orgánovém systému jsou řazeny podle četnosti, s nejčastějšími účinky jako prvními. Nežádoucí účinky jsou řazeny podle klesající závažnosti. Pro frekvenci výskytu nežádoucích účinků bylo použito následující hodnocení (CIOMS III): velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) velmi vzácné ($< 1/10,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky z klinických studií

Poruchy krve a lymfatického systému	
Časté	Leukopenie
Méně časté	Trombocytopenie, anémie
Vzácné	Hemolyticko-uremický syndrom, mikroangiopatická hemolytická anémie
Není známo*	Trombotická mikroangiopatie, trombotická trombocytopenická purpura
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Hyperlipidémie
Časté	Hyperglykémie, anorexie, hyperurikémie, hyperkalémie, hypomagnezémie
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Třes, bolesti hlavy
Časté	Křeče, parestezie
Méně časté*	Encefalopatie včetně posteriorního reverzibilního encefalopatického syndromu

	(PRES), známky a symptomy jako jsou křeče, zmatenost, dezorientace, snížená schopnost reakcí, agitovanost, nespavost, poruchy vidění, kortikální slepota, kóma, paréza, cerebelární ataxie
Vzácné	Motorická polyneuropatie
Velmi vzácné	Edém oční čočky včetně papily zrakového nervu se zhoršením zraku sekundární k benigní intrakraniální hypertenzi
Není známo*	Migréna
Cévní poruchy	
Velmi časté	Hypertenze
Časté	Návaly horka
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Nauzea, zvracení, bolesti břicha, průjem, hyperplazie dásní, žaludeční vřed
Vzácné	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté	Abnormální funkce jater (viz bod 4.4)
Není známo*	Hepatotoxicita a poškození jater včetně cholestázy, žloutenky, hepatitidy a jaterního selhání s fatálním koncem (viz bod 4.4)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Velmi časté	Hirsutismus
Časté	Akné, hypertrichóza
Méně časté	Alergická vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Časté	Myalgie, svalové křeče
Vzácné	Svalová slabost, myopatie
Poruchy ledvin a močových cest	
Velmi časté	Renální dysfunkce (viz bod 4.4)
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Vzácné	Poruchy menstruace, gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Horečka, únava
Méně časté	Edém, zvýšení tělesné hmotnosti

* Nežádoucí účinky hlášené po uvedení na trh, kde frekvence nežádoucích účinků není známa z důvodů nedostatku skutečného jmenovatele.

Další nežádoucí lékové účinky hlášené po uvedení přípravku na trh

U pacientů léčených cyklosporinem došlo v období po registraci k vyžádaným a spontánním hlášením hepatotoxicity a poškození jater, které zahrnovaly cholestázu, žloutenku, hepatitidu a selhání jater. Nejvíce případů bylo u pacientů s významnými komorbiditami, základními onemocněními a dalšími ovlivňujícími faktory včetně komplikací infekcemi a současné léčby léky s hepatotoxickým potenciálem. V některých případech, především u transplantovaných pacientů, byly hlášeny fatální následky (viz bod 4.4).

Akutní a chronická nefrotoxicita

Pacienti užívající inhibitory kalcineurinu (CNI), včetně cyklosporinu a léčebných režimů s cyklosporinem, jsou vystaveni zvýšenému riziku akutní nebo chronické nefrotoxicity. Z klinických studií a po uvedení na trh se vyskytla hlášení související s užíváním přípravku Sandimmun. Případy hlášení akutní nefrotoxicity zahrnovaly poruchy iontové homeostázy, jako je hyperkalémie a

hypomagnezémie a hyperurikémie. Případy hlášení chronických morfologických změn zahrnovaly arteriolární hyalinózu, tubulární atrofii a intersticiální fibrózu (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Klinické studie zahrnovaly děti od 1 roku věku s použitím standardního dávkování cyklosporinu se srovnatelným bezpečnostním profilem jako u dospělých osob.

4.9 Předávkování

Perorální LD₅₀ cyklosporinu je 2 329 mg/kg u myší, 1 480 mg/kg u potkanů a > 1 000 mg/kg u králíků. Po i.v. podání je LD₅₀ cyklosporinu 148 mg/kg u myší, 104 mg/kg u potkanů a 46 mg/kg u králíků.

Příznaky

S akutním předávkováním cyklosporinem je jen málo zkušeností. Po perorálním podávání byly dávky až do 10 g (přibližně 150 mg/kg) poměrně dobře snášeny, s relativně minimálními klinickými projevy, jako je zvracení, ospalost, bolesti hlavy, tachykardie a u několika pacientů se objevila středně závažná, reverzibilní porucha ledvinných funkcí. Avšak závažné případy intoxikace byly popsány u nezralých novorozenců po náhodném parenterálním předávkování cyklosporinem.

Léčba

U všech případů předávkování by měla být aplikována celková podpůrná a symptomatická léčba. Do několika hodin po perorálním požití může být účinný výplach žaludku a vyvolání zvracení. Cyklosporin není významnou měrou dialyzovatelný ani odstranitelný z těla hemoperfuzí s použitím aktivního uhlí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory kalcineurinu; ATC kód: L04ADA01.

Cyklosporin (známý také jako cyklosporin A) je cyklický polypeptid složený z 11 aminokyselin. Je to silné imunosupresivum prodlužující u zvířat přežívání alogenních transplantátů kůže, srdce, ledvin, pankreatu, kostní dřeně, tenkého střeva a plic. Studie ukazují, že cyklosporin tlumí reakce zprostředkované buňkami, včetně imunity vůči alotransplantátu, dále opožděnou kožní přecitlivělost, experimentální alergickou encefalomyelitidu, Freundovu adjuvantní artritidu, reakce mezi transplantátem a příjemcem (GVHD) a také tvorbu protilátek T lymfocyty. Na buněčné úrovni tlumí tvorbu a uvolňování lymfokinů včetně interleukinu-2 (růstového faktoru T lymfocytů-TCGF). Zdá se, že cyklosporin blokuje klidové lymfocyty ve fázi G₀ nebo G₁ buněčného cyklu a tlumí antigenem vyvolané uvolňování lymfokinů z aktivovaných T lymfocytů.

Všechny dostupné důkazy naznačují, že cyklosporin působí na lymfocyty specificky a reverzibilně. Na rozdíl od cytostatik nesnižuje cyklosporin hemopoézu a neovlivňuje funkci fagocytů.

U člověka byly provedeny úspěšné transplantace parenchymatózních orgánů a kostní dřeně s použitím cyklosporinu k prevenci a k léčbě rejekce a GVHD. Cyklosporin byl úspěšně použit u hepatitidy C (HCV) pozitivních a HCV negativních příjemců transplantátů jater. Léčebné účinky cyklosporinu byly prokázány také u různých stavů, o nichž se ví nebo předpokládá, že jsou autoimunního původu.

Pediatrická populace: byla prokázána účinnost cyklosporinu u steroid-dependentního nefrotického syndromu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání přípravku Sandimmun je vrcholových koncentrací dosaženo během 1-6 hodin. Absolutní biologická dostupnost cyklosporinu po perorálním podání přípravku Sandimmun je 20-50 %. Vstřebávání cyklosporinu je variabilní a může být ovlivněno současným příjmem jídla. Jestliže byl Sandimmun podán spolu s tučným jídlem, byl pozorován vzestup AUC a c_{\max} asi o 37 %. V terapeutickém rozmezí jsou vrcholové plazmatické koncentrace a plocha pod křivkou koncentrace v plazmě/čas proporcionální k dávce; nicméně, pro plnou krev je vztah nelineární. Sandimmun perorální roztok a měkké tobolky jsou bioekvivalentní. Inter- a intraindividuální variabilita je mezi 18-74 %.

Distribuce v organismu

Cyklosporin se distribuuje hlavně mimo krevní objem, s průměrným zdánlivým distribučním objemem 3,5 l/kg. V krvi je 33-47 % cyklosporinu obsaženo v plazmě, 4-9 % v lymfocytech, 5-12 % v granulocytech a 41-58 % v erytrocytech. Přibližně 90 % cyklosporinu se v plazmě váže na proteiny, především na lipoproteiny.

Biotransformace

Cyklosporin je extenzivně metabolizován na přibližně 15 metabolitů. Metabolismus probíhá převážně v játrech prostřednictvím cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) a hlavní cestou metabolismu je mono- a dihydroxylace a N-demetylace na různých místech molekuly. Doposud všechny známé metabolity obsahují intaktní peptidovou strukturu mateřské látky. Některé mají slabou imunosupresivní aktivitu (až 1/10 aktivity nezměněné mateřské látky).

Eliminace z organismu

Údaje o konečném poločase cyklosporinu se velmi liší, záleží na použité metodě stanovení a vzorku populace. Terminální poločas se pohybuje v rozmezí mezi 6,3 hodin u zdravých pacientů až 20,4 hodin u pacientů se závažným poškozením jater. Cyklosporin je vylučován především žlučí, pouze 6 % je vylučováno močí a méně než 1 % je vylučováno močí v nezměněné formě (viz body 4.2 a 4.4). Eliminační poločas u pacientů po transplantaci ledvin byl přibližně 11 hodin s rozmezím mezi 4-25 hodinami.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Ve studii u pacientů s terminálním renálním selháním byla systémová clearance přibližně dvě třetiny průměrné systémové clearance u pacientů s normální funkcí ledvin. Méně než 1 % dávky je odstraněno dialýzou.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater může být pozorováno 2-3násobné zvýšení expozice cyklosporinu. Ve studii prováděné u pacientů s těžkým onemocněním jater s biopsicky prokázanou jaterní cirhózou byl terminální poločas 20,4 hodin (rozmezí mezi 10,8-48,0 hodinami) ve srovnání s 7,4-11,0 hodinami u zdravých jedinců.

Pediatrická populace

Farmakokinetické údaje od pediatrických pacientů, kterým byl podáván Sandimmun Neoral nebo Sandimmun, jsou velmi omezené. U 15 pacientů po transplantaci ledvin ve věku 3-16 let byla po intravenózní aplikaci Sandimmunu clearance cyklosporinu z plné krve $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg (metoda: Cyclo-trac specific RIA). Ve studii se 7 pacienty po transplantaci ledvin ve věku 2-16 let byla clearance cyklosporinu v rozmezí 9,8-15,5 ml/min/kg. U 9 pacientů po transplantaci jater ve věku 0,6-5,6 let byla clearance cyklosporinu $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (metoda: HPLC). V porovnání s dospělými pacienty po transplantaci, jsou u dětí rozdíly v biologické dostupnosti mezi přípravky Sandimmun a Sandimmun Neoral srovnatelné s rozdíly pozorovanými u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Mutagenní nebo teratogenní účinky cyklosporinu nebyly potvrzeny v žádném ze standardních testovacích systémů při perorálním podání (potkani do 17 mg/kg a králíci do 30 mg/kg denně p.o.). Při toxických perorálních dávkách (30 mg/kg u potkanů a 100 mg/kg u králíků denně p.o.) byl

cyklosporin embryo- a fetotoxický, pro což svědčí zvýšená prenatální a postnatální mortalita, jakož i snížená hmotnost plodu spolu s opožděným vývojem kostry.

Ve dvou publikovaných výzkumných studiích se u králíků vystavených cyklosporinu *in utero* (10 mg/kg/den subkutánně) vyskytoval snížený počet nefronů, renální hypertrofie, systémová hypertenze a progresivní renální insuficience až do 35 týdnů věku. Březí samice potkanů, které dostávaly 12 mg/kg/den cyklosporinu intravenózně (dvojnásobek doporučené lidské intravenózní dávky), měly plody se zvýšenou incidencí defektů komorové přepážky. Tyto nálezy se neprojevily u jiných druhů a jejich význam pro člověka není znám. Ve studiích u samců ani samic potkanů nebyly zjištěny poruchy fertility.

Cyklosporin byl testován v mnoha *in vitro* a *in vivo* testech na genotoxicitu a klinicky relevantní mutagenní potenciál nebyl prokázán.

Studie kancerogenity byly prováděny u samců i samic potkanů i myší. V 78týdenní studii na myších byl při dávkách 1, 4 a 16 mg/kg/den zaznamenán statisticky významný trend k lymfocytárním lymfomům u samic a incidence hepatocelulárního karcinomu při středních dávkách byla, v porovnání s kontrolami, významně zvýšená u samců. Ve 24měsíční studii na potkanech byl, v porovnání s kontrolami, při dávkách 0,5, 2 a 8 mg/kg/den zaznamenán významně zvýšený výskyt pankreatického adenomu při nízkých dávkách. Incidence hepatocelulárního karcinomu a pankreatického adenomu nebyla závislá na dávkách cyklosporinu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Bezvodý ethanol
Kukuřičný olej esterifikovaný
Čištěný kukuřičný olej

Obal tobolky

Červený oxid železitý (E172)
Oxid titaničitý (E 171)
Glycerol 85%
Sorbitolový sirup
Želatina

Obsah tobolky

Bezvodý ethanol
Kukuřičný olej esterifikovaný
Čištěný kukuřičný olej

Obal tobolky

Černý oxid železitý (E172)
Oxid titaničitý (E171)
Glycerol 85%
Sorbitolový sirup
Želatina

Obsah tobolky

Bezvodý ethanol
Kukuřičný olej esterifikovaný
Čištěný kukuřičný olej

Obal tobolky

Červený oxid železitý (E172)
Oxid titaničitý (E171)
Glycerol 85%
Sorbitolový sirup
Želatina

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tobolky uchovávejte až do doby užití v uzavřeném blistru při teplotě nepřesahující 30 °C. Po otevření blistru je patrný charakteristický zápach, který je normální a neznamena snížení kvality přípravku.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistr (hliníková folie na spodní i vrchní straně blistru).

[Doplní se na národní úrovni]

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz příloha I – Doplní se na národní úrovni]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[Doplní se na národní úrovni]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

[Doplní se na národní úrovni]

10. DATUM REVIZE TEXTU

[Doplní se na národní úrovni]

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách {název členského státu/ název národní agentury}

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sandimmun a související názvy (viz Příloha I) 100 mg/ml perorální roztok
[viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml perorálního roztoku obsahuje 100 mg ciclosporinum.

Pomocné látky se známým účinkem:

Ethanol: 100 mg/ml. Sandimmun perorální roztok obsahuje 12,6 % v/v ethanolu (10,0 % m/v).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok

Žlutý až hnědožlutý roztok, čirý nebo s malým množstvím jemného sedimentu.

4.1 Terapeutické indikace

Transplantace

Transplantace parenchymatózniích orgánů

Prevence odmítnutí transplantátů parenchymatózniích orgánů.

Léčba buněčné rejekce transplantátu u nemocných léčených dříve jinými imunosupresivy.

Transplantace kostní dřeně

Prevence odmítnutí transplantátů po alogenní transplantaci kostní dřeně a transplantaci kmenových buněk.

Prevence nebo léčba choroby z reakce mezi transplantátem a příjemcem (GVHD).

Jiné indikace než transplantace

Endogenní uveitida

Léčba ohrožení zraku způsobeného střední nebo zadní uveitidou neinfekční etiologie, když konvenční léčba nestačí nebo má nepřijatelné nežádoucí účinky.

Léčba Behčetoovy uveitidy s opakovanými zánětlivými atakami postihujícími sítnici u pacientů bez neurologických manifestací.

Nefrotický syndrom

Steroid-dependentní a steroid-rezistentní nefrotický syndrom vzniklý v důsledku primárního poškození glomerulů jako je nefropatie s minimálními změnami, ložisková a segmentální glomeruloskleróza nebo membranózní glomerulonefritida.

Sandimmun lze použít k navození a udržení remise a také k udržení remise dosažené steroidy, což dovoluje i jejich vysazení.

Revmatoidní artritida

Léčba těžké aktivní revmatoidní artritidy.

Psoriáza

Léčba těžké psoriázy u pacientů, u nichž je konvenční léčba nevhodná nebo neúčinná.

Atopická dermatitida

Sandimmun je indikován k léčbě pacientů s těžkou atopickou dermatitidou, kteří vyžadují systémovou terapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dané dávkovací rozmezí pro perorální podání slouží pouze jako doporučení.

Denní dávka přípravku Sandimmun by měla být rozdělena do dvou dávek rovnoměrně podaných během dne. Doporučuje se, aby byl Sandimmun podáván v pevném režimu s ohledem na denní dobu a vztah k jídlu.

Sandimmun může být předepsán pouze lékařem se zkušeností s imunosupresivní terapií a/nebo transplantací orgánů nebo v úzké spolupráci s ním.

Transplantace

Transplantace parenchymatózních orgánů

Léčba přípravkem Sandimmun musí být zahájena nejpozději 12 hodin před operací dávkou 10-15 mg/kg/den rozdělenou do dvou dílčích dávek. Tato dávka se podává denně po dobu 1-2 týdnů po operaci a dále se dávka postupně snižuje podle hladin cyklosporinu v krvi a v souladu s místním imunosupresivním protokolem až na udržovací dávku asi 2-6 mg/kg rozdělenou do dvou dílčích dávek.

Pokud je Sandimmun podáván s jinými imunosupresivy (např. kortikosteroidy nebo jako součást troj- nebo čtyřkombinace), mohou být použity pro zahájení terapie nižší dávky (např. 3 až 6 mg/kg/den podávané opět rozdělené do 2 dílčích dávek pro zahajovací léčbu).

Transplantace kostní dřevě

Počáteční dávka se podává den před transplantací. Ve většině případů se dává přednost intravenózní infuzi (Sandimmun koncentrát pro infuzní roztok). Doporučená intravenózní dávka cyklosporinu je 3-5 mg/kg/den. V této dávce se pokračuje formou infuzí během bezprostředního období po transplantaci po dobu až dvou týdnů, než se přejde na perorální udržovací léčbu přípravkem Sandimmun v denní dávce asi 12,5 mg/kg rozdělenou do dvou dílčích dávek.

V udržovací léčbě se pokračuje po dobu alespoň 3 měsíců (raději 6 měsíců), než se dávka postupně sníží během jednoho roku po transplantaci na nulu.

Jestliže se k zahájení terapie použije Sandimmun, doporučuje se den před transplantací podat denní dávku 12,5-15 mg/kg rozdělenou do dvou dílčích dávek.

Při gastrointestinálních obtížích, které mohou snížit vstřebávání, může být nutné podávat vyšší perorální dávky přípravku Sandimmun nebo použít intravenózní léčbu (Sandimmun koncentrát pro infuzní roztok).

U některých nemocných dojde po vynechání léčby cyklosporinem rozvoji choroby z reakce mezi transplantátem a příjemcem (GVHD), ale odpověď na opětovné zavedení léčby je obvykle příznivá. V takových případech je zahajovací perorální dávka 10-12,5 mg/kg/den s následným denním podáváním udržovací perorální dávky, která prokázala při předchozím podání dostatečnou účinnost. K léčbě mírné chronické GVHD je možné podávat nízké dávky přípravku Sandimmun.

Dávkování u jiných indikací než transplantací

Pokud se Sandimmun používá u jiných indikací než transplantací, je nutné dodržovat následující obecná pravidla:

Před zahájením léčby je nutné stanovit výchozí hodnotu renálních funkcí, a to pomocí minimálně dvou měření. Pro odhad glomerulární filtrace (eGFR) u dospělých pacientů se může použít rovnice MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), u pediatrických pacientů by měl být k odhadu eGFR použit vzorec vhodný pro děti. Vzhledem k tomu, že Sandimmun může zhoršit renální funkce, je třeba tyto funkce často kontrolovat. Pokud eGFR klesne o více než 25 % pod výchozí hodnotu při více než jednom měření, musí se dávka přípravku Sandimmun snížit o 25-50 %. Pokud eGFR klesne pod výchozí hodnotu o více než 50 %, je nutné zvážit další redukci dávky přípravku Sandimmun. Tato doporučení platí i tehdy, jsou-li hodnoty kreatininu ještě v normálním laboratorním rozmezí. Pokud snížení dávky není dostačující a eGFR se nezlepší během jednoho měsíce, měla by být léčba přípravkem Sandimmun přerušena (viz bod 4.4).

Je nutné pravidelné sledování krevního tlaku.

Před zahájením terapie je nutné stanovit sérový bilirubin a parametry, které určují funkci jater, a během léčby je nutné tyto hodnoty pečlivě sledovat. Před zahájením léčby a pravidelně během léčby se rovněž doporučuje stanovit a sledovat sérové lipidy, draslík, hořčík a kyselinu močovou.

U jiných indikací než transplantací je vhodné občas sledovat hladinu cyklosporinu v krvi, např. pokud je Sandimmun podáván současně s látkami, které mohou ovlivnit farmakokinetiku cyklosporinu nebo v případě neobvyklé klinické odpovědi (např. nízká účinnost nebo vyšší intolerance při renální dysfunkci).

Obvyklý způsob podání je ústy. Pokud je používán koncentrát pro přípravu infuzního roztoku, je třeba věnovat velkou pozornost podání adekvátní intravenózní dávky odpovídající perorální dávce. Doporučuje se konzultovat lékaře zkušeného v podávání cyklosporinu.

Celková denní dávka nesmí nikdy přesáhnout 5 mg/kg, s výjimkou pacientů se zrak ohrožující endogenní uveitidou a dětí s nefrotickým syndromem.

Pro udržovací léčbu musí být individuálně stanovena nejnižší účinná a dobře tolerovaná dávka.

U pacientů, u kterých není během stanovené doby (bližší informace viz níže) dosaženo uspokojivého zlepšení nebo účinná dávka není v souladu se stanovenými bezpečnostními doporučeními, by měla být léčba přípravkem Sandimmun přerušena.

Endogenní uveitida

K navození remise se doporučuje podávat perorálně dávku 5 mg/kg/den rozdělenou do dvou dávek, a to až do dosažení remise aktivního uveálního zánětu a zlepšení ostrosti zraku. U refrakterních případů může být dávka po omezenou dobu zvýšena až na 7 mg/kg/den.

Jestliže se onemocnění nepodařilo zvládnout dostatečně samotným přípravkem Sandimmun, lze k dosažení remise nebo k překonání zánětlivých očních příhod přidat systémovou léčbu kortikosteroidy v denních dávkách 0,2-0,6 mg/kg prednisonu nebo jeho ekvivalentu. Po třech měsících může být dávka kortikosteroidů snížena na nejnižší účinnou dávku.

Při udržovací léčbě musí být dávky postupně sníženy na nejnižší účinné množství, které v období remise nesmí přesáhnout 5 mg/kg/den.

Před použitím imunosupresiv musí být vyloučena infekční příčina uveitidy.

Nefrotický syndrom

K navození remise se doporučuje denní dávku rozdělit do dvou dílčích dávek perorálně.

Jsou-li (s výjimkou proteinurie) renální funkce v normě, doporučená denní dávka je:

- dospělí: 5 mg/kg,
- děti: 6 mg/kg.

U nemocných se zhoršenými renálními funkcemi nesmí počáteční dávka přesáhnout 2,5 mg/kg/den.

Není-li účinek samotného přípravku Sandimmun dostatečný, zejména u steroid-rezistentních pacientů, doporučuje se kombinace přípravku Sandimmun s nízkými perorálními dávkami kortikosteroidů.

Doba do zlepšení se pohybuje od 3 do 6 měsíců v závislosti na typu glomerulopatie. Není-li po této době dosaženo uspokojivého terapeutického účinku, musí být léčba přípravkem Sandimmun ukončena.

Dávkování je nutné individuálně upravit dle účinnosti (proteinurie) a bezpečnosti. Dávky by však neměly u dospělých překročit 5 mg/kg za den, u dětí 6 mg/kg za den.

Pro udržovací léčbu musí být dávka pozvolna snižována až na nejnižší účinnou dávku.

Revmatoidní artritida

Po dobu prvních 6 týdnů léčby se doporučuje dávka 3 mg/kg/den rozdělená do dvou dílčích dávek. Pokud není během této doby účinek léčby dostatečný, je možné denní dávku postupně zvyšovat podle individuální tolerance nemocného, nesmí však přesáhnout 5 mg/kg. K dosažení plné účinnosti může léčba přípravkem Sandimmun vyžadovat až 12 týdnů.

Pro udržovací léčbu musí být dávka individuálně titrována podle snášenlivosti až na nejnižší účinnou dávku.

Sandimmun lze podávat v kombinaci s nízkou dávkou kortikosteroidů a/nebo nesteroidních antiflogistik (NSAID; viz bod 4.4). Sandimmun je možné podávat v kombinaci s nízkou týdenní dávkou methotrexátu pacientům, jejichž terapeutická odpověď na samotný methotrexát není dostatečná. V takových případech se podává počáteční dávka přípravku Sandimmun 2,5 mg/kg/den rozdělená do dvou dávek. Toto množství lze podle snášenlivosti zvýšit.

Psoriáza

Léčba přípravkem Sandimmun smí být zahájena pouze lékařem se zkušeností v diagnostice a léčbě psoriázy. Léčba musí být individualizována tak, aby odpovídala variabilitě onemocnění. K navození remise se doporučuje počáteční dávka 2,5 mg/kg/den rozdělená do dvou dílčích dávek. Nedojde-li po jednom měsíci léčby ke zlepšení, je možné denní dávku postupně zvyšovat, ale neměla by překročit 5 mg/kg/den. U nemocných, u nichž nebylo v průběhu 6 týdnů při dávce 5 mg/kg/den dosaženo uspokojivého zlepšení psoriatických lézí, nebo u těch pacientů, u kterých není účinná dávka v souladu s bezpečnostními doporučeními, by měla být léčba přípravkem Sandimmun přerušena (viz bod 4.4).

U nemocných, jejichž stav vyžaduje rychlé zlepšení, je možné podávat počáteční dávky 5 mg/kg/den. Jakmile je dosaženo uspokojivého léčebného efektu, je možné léčbu přípravkem Sandimmun přerušit a v případě následného relapsu je možné léčbu přípravku Sandimmun znovu zahájit dříve účinnou dávkou. U některých pacientů je však nezbytná kontinuální udržovací terapie.

Pro udržovací léčbu je nutné dávky individuálně titrovat na nejnižší účinnou dávku. Dávky nesmí přesáhnout 5 mg/kg za den.

Atopická dermatitida

Léčba přípravkem Sandimmun smí být zahájena pouze lékařem se zkušeností v diagnostice a léčbě atopické dermatitidy. Léčba musí být přísně individuální, odpovídající variabilitě onemocnění. Doporučované denní dávky se pohybují v rozmezí mezi 2,5 mg-5,0 mg/kg/den a podávají se rozdělené do dvou dílčích dávek. Pokud není počáteční dávkou 2,5 mg/kg/den dosaženo během dvou týdnů uspokojivého léčebného efektu, je možné dávku rychle zvýšit na maximální dávku 5,0 mg/kg/den. U zvláště závažných případů je možné dosáhnout rychlého terapeutického účinku, pokud je terapie zahájena hned dávkou 5,0 mg/kg/den. Po dosažení odpovídajícího terapeutického účinku by měla být dávka postupně snižována, a pokud to stav onemocnění dovoluje, měl by být Sandimmun úplně vysazen. Případný relaps je možné zvládnout další léčebnou kúrou přípravkem Sandimmun.

Pro dosažení uspokojivého terapeutického účinku stačí někdy léčba po dobu 8 týdnů, ale pro dosažení léčebného výsledku byla dobře tolerována i léčba trvajících jeden rok (za předpokladu dodržení doporučení pro monitorování hladin cyklosporinu v průběhu podávání přípravku Sandimmun, viz výše).

Přechod mezi perorálními formami cyklosporinu

Přechod z jedné perorální formy cyklosporinu na druhou by měl být proveden za dohledu lékaře, včetně monitorování hladiny cyklosporinu v krvi u transplantovaných pacientů.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Všechny indikace

Cyklosporin podléhá minimální renální eliminaci a jeho farmakokinetika není významně ovlivněna poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2). Avšak vzhledem k jeho nefrotoxickému potenciálu (viz bod 4.8), se doporučuje pečlivé monitorování renálních funkcí (viz bod 4.4).

Jiné indikace než transplantace

Pacienti s poruchou funkce ledvin (vyjma nefrotického syndromu) by neměli dostávat cyklosporin (viz odstavec Upozornění pro jiné indikace než transplantace, bod 4.4). U pacientů s nefrotickým syndromem a poruchou funkce ledvin by počáteční dávka neměla překročit 2,5 mg/kg/den.

Pacienti s poruchou funkce jater

Cyklosporin je extenzivně metabolizován v játrech. U pacientů s poruchou funkce jater může být pozorováno přibližně 2-3násobné zvýšení expozice cyklosporinu. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater může být nutné snížení dávky k udržení hladin cyklosporinu v krvi v doporučeném cílovém rozmezí (viz body 4.4 a 5.2) a doporučuje se hladiny cyklosporinu v krvi sledovat až do dosažení stabilních hodnot.

Pediatrická populace

Klinických studií se účastnily děti starší 1 roku. V několika studiích vyžadovala léčba dětí vyšší dávky na kg tělesné hmotnosti, než se používají u dospělých. Toto množství bylo přesto dobře tolerováno.

Použití přípravku Sandimmun u dětí pro netransplantační indikace jiné, než je nefrotický syndrom se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Starší pacienti (65 let a více)

U starších pacientů jsou s léčbou přípravkem Sandimmun omezené zkušenosti.

V klinických studiích u revmatoidní artritidy s cyklosporinem byla u pacientů ve věku 65 let a starších větší pravděpodobnost, že se během léčby objeví systolická hypertenze, a po 3 až 4 měsících léčby bylo častěji pozorováno zvýšení sérového kreatininu o $\geq 50\%$ proti výchozí hodnotě.

Dávka pro starší pacienty by měla být stanovena opatrně, obvyklá počáteční dávka by měla být na spodní hranici dávkového rozmezí, vzhledem k vyššímu výskytu snížení jaterních, renálních nebo srdečních funkcí, souběžných onemocnění nebo podávání jiných léků a zvýšené náchylnosti k infekcím.

Způsob podání

Perorální podání

Sandimmun perorální roztok se ředí ve skleněné (ne plastové) nádobě se studeným čokoládovým nápojem, mlékem, ovocným džusem nebo kolou těsně před užitím, důkladně se zamíchá a naráz vypije. Vzhledem k možné interferenci s enzymatickým systémem P450 nesmí být k ředění používána grapefruitová šťáva (viz bod 4.5). Pipeta nesmí přijít do styku s ředicím nápojem. Po vypití se sklenice naplní ještě jednou stejnou tekutinou a znovu se vypije. Tím je zajištěno, že byla podána celá dávka. Při čištění se pipeta nesmí vyplachovat, ale pouze zvenku otřít suchou látkou (viz bod 6.6).

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním
Návod na ředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Kombinace s přípravky obsahujícími *Hypericum perforatum* (třezalku tečkovanou) (viz bod 4.5).

Kombinace s látkami, jež jsou substráty efluxního transportního systému P-glykoproteinu mnoha léků nebo transportních proteinů organických aniontů (OATP) a u kterých zvýšené plazmatické koncentrace mohou způsobit závažné a/nebo život ohrožující stavy, jako je bosentan, dabigatran-etexilát a aliskiren (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Lékařský dohled

Sandimmun mohou předepisovat pouze lékaři se zkušeností s imunosupresivní léčbou, kteří mohou náležitě sledovat nemocného, včetně pravidelného celkového fyzikálního vyšetření, měření krevního tlaku a kontroly laboratorních bezpečnostních parametrů. Nemocní po transplantaci mají být léčeni v zařízeních s náležitým laboratorním vybavením a dalším pomocným zdravotnickým vybavením. Lékař odpovědný za udržovací léčbu musí dostat úplné informace potřebné pro sledování nemocného.

Lymfomy a jiné malignity

Podobně jako jiná imunosupresiva zvyšuje cyklosporin riziko vzniku lymfomů a jiných malignit postihujících zejména kůži. Zdá se, že zvýšené riziko souvisí spíše s mírou a délkou imunosuprese než s určitým použitým přípravkem.

Z tohoto důvodu je nutné opatrně používat léčebný režim s kombinací více imunosupresiv (včetně cyklosporinu), protože může vést ke vzniku lymfoproliferativních onemocnění nebo nádorových onemocnění solidních orgánů, z nichž některé, jak bylo zaznamenáno, skončily fatálně.

S ohledem na potenciální riziko malignit kůže by pacienti léčení přípravkem Sandimmun, zejména léčení pro psoriázu nebo atopickou dermatitidu, měli být upozorněni, že se nemají vystavovat přímému slunečnímu záření a nesmí být současně léčení UVB ozařováním nebo PUVA fotochemoterapií.

Infekce

Podobně jako u jiných imunosupresiv predisponuje léčba cyklosporinem pacienty k rozvoji různých bakteriálních, mykotických, parazitárních a virových infekcí, často oportunními patogeny. U pacientů užívajících cyklosporin byla zjištěna aktivace latentních polyomavirových infekcí, které mohou vést k polyomavirové nefropatii (PVAN), zejména BK virus nefropatii (BKVN) nebo JC virové progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML). Tyto stavy jsou často spojené s vysokou celkovou imunosupresivní zátěží a měly by být brány v potaz při diferenciální diagnostice imunosuprimovaných pacientů se zhoršenou funkcí ledvin nebo neurologickými příznaky. Byly hlášené vážné a/nebo fatální následky. Proto musí být, zejména u nemocných dlouhodobě užívajících kombinovanou imunosupresivní léčbu, učiněna efektivní preventivní a léčebná opatření.

Renální toxicita

Jako častá a potenciálně závažná komplikace se může během léčby přípravkem Sandimmun vyskytnout zvýšení sérového kreatininu a močoviny. Tyto funkční změny jsou závislé na dávce a jsou zpočátku reverzibilní, obvykle reagují na snížení dávky. Během dlouhodobé léčby mohou u některých nemocných nastat strukturální změny ledvin (např. intersticiální fibróza), které musí být u nemocných po transplantaci ledvin odlišeny od změn vzniklých v důsledku chronických rejekcí. Je proto nutné v této souvislosti pravidelně kontrolovat renální funkce v souladu s místními předpisy (viz body 4.2 a 4.8).

Hepatotoxicita

Sandimmun může také v závislosti na dávce způsobit reverzibilní zvýšení sérového bilirubinu a jaterních enzymů (viz bod 4.8). U pacientů léčených cyklosporinem došlo v období po registraci k vyžádaným a spontánním hlášením hepatotoxicity a poškození jater, které zahrnovaly cholestázu, žloutenku, hepatitidu a selhání jater. Nejvíce případů bylo u pacientů s významnými komorbiditami, základními onemocněními a dalšími ovlivňujícími faktory včetně komplikací infekcemi a současně léčby léky s hepatotoxickým potenciálem. V některých případech, především u transplantovaných pacientů, byly hlášeny fatální následky (viz bod 4.8). Je třeba pečlivě sledovat hodnoty vyšetření funkčních hepatálních testů. Při abnormálních hodnotách může být nutné snížit dávkování (viz body 4.2 a 5.2).

Starší pacienti (65 let a více)

U starších pacientů je nutno zvláště pečlivě monitorovat funkci ledvin.

Monitorování hladin cyklosporinu (viz bod 4.2)

U pacientů po transplantaci, kteří užívají Sandimmun, je rutinní monitorování hladin cyklosporinu důležitým bezpečnostním opatřením. K monitorování hladin cyklosporinu v plné krvi se dává přednost metodám používajícím specifických monoklonálních protilátek (měření hladin původního léku). Ke stejnému účelu (měření hladiny původního léku) lze použít i metody vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC). Při použití plazmy nebo séra je nezbytné dodržovat standardní protokol separace (čas a teplotu). Počáteční monitorování pacientů po transplantaci jater je možné provádět buď specifickými monoklonálními protilátkami nebo současným hodnocením jak specifickými, tak i nespecifickými monoklonálními protilátkami, aby bylo stanoveno dávkování zajišťující adekvátní imunosupresi.

U jiných indikací než transplantací se doporučuje občasné sledování hladin cyklosporinu v krvi, např. pokud je Sandimmun podáván současně s látkami, které mohou ovlivnit farmakokinetiku cyklosporinu nebo v případě neobvyklé klinické odpovědi (např. nízká účinnost nebo vyšší intolerance při renální dysfunkci).

Koncentrace cyklosporinu v krvi, plazmě a séru je pouze jedním z mnoha faktorů určujících klinický stav nemocného, a proto jsou tyto výsledky v souvislosti s jinými klinickými a laboratorními parametry pouze vodítkem při úpravě dávkování.

Hypertenze

Při léčbě přípravkem Sandimmun je nutné pravidelné sledování krevního tlaku, pokud se vyvine hypertenze, musí být zahájena vhodná antihypertenzní léčba. Přednost by měla mít antihypertenziva, která nenarušují farmakokinetiku cyklosporinu, např. isradipin (viz bod 4.5).

Zvýšené krevní lipidy

Vzhledem k tomu, že v ojedinělých případech bylo popsáno, že Sandimmun působí nepatrné reverzibilní zvýšení krevních lipidů, doporučuje se před léčbou a po prvním měsíci léčby stanovit hladinu lipidů v krvi. Dojde-li k jejich zvýšení, je třeba zvážit možnost zahájení diety s omezením tuků, případně by měla být zvážena redukce dávky cyklosporinu.

Hyperkalémie

Cyklosporin zvyšuje riziko hyperkalémie, zejména u nemocných s poruchou funkce ledvin. Zvýšená opatrnost je nutná při současném podávání cyklosporinu a kalium šetřících léků (např. kalium šetřících diuretik, inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), blokátorů receptorů angiotenzinu II), léků obsahujících kalium, jakož i u pacientů, kteří jsou na dietě s vysokým obsahem kalia. V těchto případech se doporučuje kontrolovat kalémii.

Hypomagnezémie

Cyklosporin zvyšuje vylučování hořčiku. To může vést k symptomatické hypomagnezémii, zejména v období kolem transplantace. Doporučuje se proto v peritransplantačním období kontrolovat sérové

hladiny hořčiku, zejména u nemocných s přítomností neurologických symptomů. Je-li to považováno za nutné, měl by být podán hořčík jako doplňková léčba.

Hyperurikémie

Zvýšená opatrnost je vyžadována při léčbě nemocných s hyperurikémií.

Živé atenuované vakcíny

Během léčby cyklosporinem může být vakcinace méně účinná; je nutné se vyvarovat očkování živou atenuovanou vakcínou (viz bod 4.5).

Interakce

Pozornost je třeba věnovat současnému podávání cyklosporinu s léky, které podstatně zvyšují nebo snižují hladiny cyklosporinu v plazmě inhibicí nebo indukci CYP3A4 a/nebo P-glykoproteinu (viz bod 4.5).

Při zahájení souběžného užívání cyklosporinu s aktivními látkami, které zvyšují hladiny cyklosporinu nebo s látkami se synergickým nefrotoxickým účinkem, je nutno monitorovat renální toxicitu (viz bod 4.5).

Cyklosporin a takrolimus nemají být užívány současně (viz bod 4.5).

Cyklosporin je inhibitor CYP3A4, efluxního transportního systému P-glykoproteinu mnoha léků a transportních proteinů organických aniontů (OATP) a může zvýšit plazmatické hladiny současně podávaných látek, které jsou substráty tohoto enzymu a/nebo transportéru. Při současném podávání cyklosporinu s takovými léky je třeba opatrnosti nebo by současné užívání mělo být vyloučeno (viz bod 4.5). Cyklosporin zvyšuje expozici inhibitorů HMG-CoA reductázy (statiny). Pokud jsou statiny souběžně podávány s cyklosporinem, měla by být jejich dávka snížena nebo by se současnému užití s určitými statiny mělo zabránit podle doporučení uvedených v jejich informacích o přípravku. U pacientů s příznaky nebo projevy myopatie, nebo u těch se zvýšenými rizikovými faktory s predispozicí k závažnému poškození ledvin, včetně renálního selhání způsobeného rhabdomyolýzou, je nutné léčbu statiny dočasně vysadit nebo přerušit (viz bod 4.5).

Při současném užívání cyklosporinu a lerkandipinu došlo k 3násobnému zvýšení AUC lerkandipinu a AUC cyklosporinu se zvýšila o 21 %. Proto by se cyklosporin neměl užívat ve stejnou dobu s lerkandipinem. Podání cyklosporinu 3 hodiny po lerkandipinu nezpůsobilo změnu AUC lerkandipinu, ale AUC cyklosporinu vzrostla o 27 %. Tuto kombinaci je proto třeba podávat opatrně a s intervalem mezi podáním lerkandipinu a cyklosporinu minimálně 3 hodiny.

Zvláštní pomocné látky: hydrogenricinomakrogol

Sandimmun obsahuje hydrogenricinomakrogol 2000, který může způsobit žaludeční problémy a průjem.

Zvláštní pomocné látky: ethanol

Sandimmun obsahuje asi 12 % obj. ethanolu. Dávka 500 mg přípravku Sandimmun obsahuje 500 mg ethanolu, což odpovídá téměř 15 ml piva nebo 5 ml vína. To může být škodlivé u alkoholiků, je třeba to vzít v úvahu u těhotných nebo kojících žen, u pacientů s jaterním onemocněním nebo epilepsií anebo u dětí.

Upozornění pro jiné indikace než transplantace

Pacienti s poruchou funkce ledvin (vyjma nefrotického syndromu s přijatelným stupněm poškození ledvin), nekontrolovanou hypertenzí, nekontrolovanými infekcemi nebo zhoubnými nádory nesmějí dostávat cyklosporin.

Před zahájením léčby je nutné stanovit výchozí hodnotu renálních funkcí, a to pomocí minimálně dvou měření eGFR. Renální funkce musí být kontrolovány opakovaně během léčby, aby bylo možné upravovat dávku (viz bod 4.2).

Upozornění při léčbě endogenní uveitidy

Sandimmun by měl být podáván s opatrností u pacientů s neurologickou manifestací Behçetova syndromu. Neurologický stav těchto pacientů musí být pečlivě sledován.

S použitím přípravku Sandimmun u dětí s endogenní uveitidou jsou pouze omezené zkušenosti.

Upozornění při léčbě nefrotického syndromu

U pacientů s abnormálními hodnotami renálních funkcí již před zahájením léčby by měla být léčba zahájena dávkou 2,5 mg/kg/den. Tito pacienti musejí být velmi pečlivě monitorováni.

U některých pacientů může být obtížné odlišit renální dysfunkci vyvolanou přípravkem Sandimmun od změn souvisejících se samotným nefrotickým syndromem. To vysvětluje, proč byly ve vzácných případech popsány při léčbě přípravkem Sandimmun strukturální změny v ledvinách, při nichž nedošlo ke zvýšení sérového kreatininu. U pacientů se steroid-dependentní nefropatií s minimálními změnami, kteří užívají Sandimmun déle než jeden rok, je nutné zvážit biopsii ledvin.

U pacientů s nefrotickým syndromem léčených imunosupresivy (včetně cyklosporinu) byl ojediněle popsán výskyt malignit (včetně Hodgkinova lymfomu).

Upozornění při léčbě revmatoidní artritidy

Po 6 měsících léčby je třeba kontrolovat renální funkce v intervalu 4-8 týdnů, v závislosti na stabilitě onemocnění, dalších souběžných onemocněních a souběžně užívaných lécích. Častější kontroly jsou nezbytné, pokud se zvýší dávka přípravku Sandimmun nebo při zahájení souběžného podávání nesteroidních antiflogistik či zvýšení jejich dávky.

Přerušeni léčby je nezbytné i tehdy, pokud nelze hypertenzi vzniklou během léčby přípravkem Sandimmun upravit vhodnou antihypertenzní léčbou.

Stejně jako při dlouhodobé léčbě jinými imunosupresivy je nutno mít na paměti zvýšené riziko výskytu lymfoproliferativních onemocnění. Zvýšenou opatrnost je třeba dodržovat při kombinované léčbě přípravkem Sandimmun a methotrexátem, a to z důvodu synergického nefrotoxického účinku.

Upozornění při léčbě psoriázy

Přerušeni léčby je nezbytné, pokud nelze hypertenzi vzniklou během léčby přípravkem Sandimmun upravit vhodnou léčbou.

Starší pacienti by měli být léčení pouze při invalidizující psoriáze a renální funkce by u nich měly být kontrolovány zvláště pečlivě.

S použitím přípravku Sandimmun u dětí s psoriázou jsou pouze omezené zkušenosti.

Při léčbě cyklosporinem, stejně jako při konvenční léčbě imunosupresivy, byl u nemocných s psoriázou popsán výskyt malignit (zejména kožních). Při kožních lézích netypických pro lupenku nebo při podezření na malignitu nebo premalignitu je nezbytné před zahájením léčby přípravkem Sandimmun provést jejich bioptické vyšetření. Nemocní s maligními nebo premaligními změnami kůže se smějí léčit přípravkem Sandimmun pouze po odpovídající léčbě těchto lézí a pokud pro úspěšnou léčbu psoriázy neexistuje jiná možnost.

U několika nemocných s psoriázou léčených přípravkem Sandimmun se vyskytly lymfoproliferativní poruchy. Reagovaly však příznivě na okamžité přerušeni léčby.

Pacienti užívající Sandimmun nesmí být současně léčení UVB ozařováním nebo PUVA fotochemoterapií.

Upozornění při léčbě atopické dermatitidy

Přerušeni léčby je nezbytné, pokud nelze hypertenzi vzniklou během léčby přípravkem Sandimmun upravit vhodnou antihypertenzní léčbou.

Zkušenosti s použitím přípravku Sandimmun u dětí s atopickou dermatitidou jsou omezené.

Starší pacienti by měli být léčeni pouze při invalidizující atopické dermatitidě a renální funkce by u nich měly být kontrolovány zvláště pečlivě.

Exacerbace atopické dermatitidy jsou doprovázeny benigními lymfadenopatiemi, které vždy vymizí spontánně nebo při celkovém zlepšení onemocnění.

Lymfadenopatie zjištěná při léčbě cyklosporinem by měla být pravidelně kontrolována.

Lymfadenopatie perzistující i při ústupu aktivity onemocnění by měla být preventivně biopsicky vyšetřena, aby bylo možné vyloučit lymfom.

Aktivní infekci *Herpes simplex* je vhodné nechat před zahájením léčby přípravkem Sandimmun odeznít. Objeví-li se během podávání přípravku Sandimmun a pokud nejde o infekci se závažným průběhem, není to nezbytný důvod k přerušení léčby.

Kožní infekce kmenem *Staphylococcus aureus* není absolutní kontraindikací pro léčbu přípravkem Sandimmun, ale měla by být upravena vhodným antibiotikem. Perorální podávání erytromycinu není vhodné, protože může vyvolat zvýšení koncentrace cyklosporinu v krvi (viz bod 4.5). Pokud není jiná alternativa léčby, doporučuje se pečlivě monitorovat hladinu cyklosporinu v krvi, renální funkce a nežádoucí účinky cyklosporinu.

Pacienti užívající Sandimmun by neměli být současně léčeni UVB ozařováním nebo PUVA fotochemoterapií.

Pediatrické užití při jiných indikacích než transplantačních

Odpovídající zkušenosti s použitím přípravku Sandimmun nejsou s výjimkou léčby nefrotického syndromu dostupné; proto jeho použití u dětí mladších 16 let pro netransplantační indikace s výjimkou nefrotického syndromu nelze doporučit.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Lékové interakce

Z množství léků se zaznamenanou interakcí s cyklosporinem, jsou v následujícím výčtu uvedeny ty léky, u nichž je interakce řádně doložena a má klinický význam.

U mnoha přípravků je známo, že zvyšují nebo snižují hladinu cyklosporinu v plazmě nebo krvi, obvykle inhibicí nebo indukci enzymů zapojených do metabolismu cyklosporinu, zejména CYP3A4.

Cyklosporin je také inhibitor CYP3A4, efluxního transportního systému P-glykoproteinu mnoha léků a transportních proteinů organických aniontů (OATP) a může zvýšit plazmatické hladiny současně podávaných látek, které jsou substráty tohoto enzymu a/nebo transportérů.

Léky, o nichž je známo, že snižují nebo zvyšují biologickou dostupnost cyklosporinu: u transplantovaných pacientů se vyžaduje časté stanovování hladin cyklosporinu a v nezbytných případech úprava dávky cyklosporinu, zejména při zahájení nebo vysazení současně podávaného léku. U netransplantovaných pacientů není vztah mezi hladinou cyklosporinu v krvi a klinickým účinkem jasně stanoven. U léků, které zvyšují hladinu cyklosporinu a jsou podávány současně, je vhodnější pečlivě sledovat funkce ledvin a možné nežádoucí účinky cyklosporinu, než monitorovat hladiny cyklosporinu v krvi.

Léky snižující hladinu cyklosporinu

Předpokládá se, že všechny induktory CYP3A4 a/nebo P-glykoproteinu snižují hladiny cyklosporinu. Příkladem léků, které snižují hladinu cyklosporinu, jsou:

Barbituráty, karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin; nafcilin, sulfadimidin i.v., probukol, orlistat, Hypericum perforatum (třezalka tečkovaná), tiklopidin, sulfínpyrazon, terbinafin, bosentan.

Přípravky obsahující *Hypericum perforatum* (třezalku tečkovanou) nesmějí být užívány současně s přípravkem Sandimmun kvůli zvýšenému riziku snížení sérových hladin cyklosporinu a tím sníženému účinku cyklosporinu (viz bod 4.3).

Rifampicin indukují metabolismus cyklosporinu ve střevě a v játrech. Při současném podávání může být nutné zvýšit dávky cyklosporinu 3-5krát.

Oktreotid snižuje absorpci cyklosporinu po perorálním podání a proto může být nutné 50% zvýšení dávky cyklosporinu nebo přechod na intravenózní podávání cyklosporinu.

Léky zvyšující hladinu cyklosporinu:

Všechny inhibitory CYP3A4 a/nebo P- glykoproteinu mohou vést ke zvýšení hladin cyklosporinu.

Příkladem jsou:

nikardipin, metoklopramid, perorální kontraceptiva, metylprednisolon (ve vysokých dávkách), alopurinol, kyselina cholová a její deriváty, inhibitory proteázy, imatinib; kolchicin, nefazodon.

Makrolidová antibiotika: erytromycin může zvýšit expozici cyklosporinu 4-7krát, což někdy vede k nefrotoxicitě. Bylo zaznamenáno, že klaritromycin zdvojnásobuje expozici cyklosporinu. Azitromycin zvyšuje hladiny cyklosporinu o přibližně 20 %.

Azolová antibiotika: *ketokonazol, flukonazol, itrakonazol a vorikonazol* mohou více než zdvojnásobit expozici cyklosporinu.

Verapamil zvyšuje koncentraci cyklosporinu v krvi 2-3krát.

Současné podávání s *telaprevirem* vede k přibližně 4,64násobnému zvýšení normalizované expozice cyklosporinu (AUC).

Amiodaron významně zvyšuje koncentraci cyklosporinu v plazmě souběžně se zvýšením sérového kreatininu. Tato interakce se může objevit dlouhou dobu po vysazení amiodaronu, což je způsobeno jeho velmi dlouhým poločasem (asi 50 dní).

Bylo zaznamenáno, že *danazol* zvyšuje koncentraci cyklosporinu v krvi o přibližně 50 %.

Diltiazem (v dávce 90 mg/den) může zvýšit koncentraci cyklosporinu v plazmě až o 50 %.

Imatinib může zvýšit expozici cyklosporinu a c_{max} o přibližně 20 %.

Potravinové interakce

Při současném užívání grapefruitové šťávy bylo zaznamenáno zvýšení biologické dostupnosti cyklosporinu.

Kombinace se zvýšeným rizikem nefrotoxicity

Při užívání cyklosporinu s jinými léky je třeba věnovat zvýšenou pozornost lékům, které mají synergický nefrotoxický účinek, jako jsou aminoglykosidy (vč. gentamicinu, tobramycinu), amfotericin B, ciprofloxacin, vankomycin, trimetoprim (+ sulfametoxazol); fibráty (např. bezafibrát, fenofibrát); nesteroidní antiflogistika (vč. diklofenaku, naproxenu, sulindak); melfalan, antagonisté H_2 receptorů (např. cimetidin, ranitidin); methotrexát (viz bod 4.4).

Během současného podávání léků s možným synergickým nefrotoxickým účinkem musí být prováděno pečlivé monitorování renálních funkcí. Při významném zhoršení renálních funkcí je nutné snížit dávku současně podávaného léku anebo zvážit alternativní způsob léčby.

Vzhledem ke zvýšenému riziku nefrotoxicity a farmakokinetické interakci via CYP3A4 a/nebo P-gp nemají být cyklosporin a takrolimus užívány současně (viz bod 4.4).

Účinek cyklosporinu na jiné léky

Cyklosporin je inhibitor CYP3A4, efluxního transportního systému P-glykoproteinu mnoha léků (P-gp) a transportních proteinů organických aniontů (OATP). Současné podávání léků, které jsou substráty CYP3A4, P-gp a OATP s cyklosporinem může vést ke zvýšení plazmatických hladin současně podávaných léků, které jsou substráty tohoto enzymu a/nebo transportéru.

Některé příklady jsou uvedeny níže:

Cyklosporin může snižovat clearance digoxinu, kolchicinu, statinů (inhibitorů HMG-CoA reduktázy) a etoposidu. Pokud je některý z těchto léků podáván současně s cyklosporinem, vyžaduje se pečlivé sledování klinického stavu, aby se včas odhalily toxické projevy léku, vyžadující snížení jeho dávky nebo jeho vysazení. Pokud jsou statiny souběžně podávány s cyklosporinem, měla by být jejich dávka snížena a současnému užití s určitými statiny by se mělo zabránit podle doporučení uvedených v jejich informacích o přípravku (Tabulka 1). U pacientů s příznaky nebo projevy myopatie, zvýšených rizikových faktorů s predispozicí k závažnému poškození ledvin, včetně renálního selhání způsobeného rhabdomyolýzou, je nutné léčbu statiny dočasně vysadit nebo přerušit.

Tabulka 1 Souhrn změn v expozici běžně užívaných statinů při současném užívání s cyklosporinem

Statin	Dávkovací rozmezí	Násobek změny v expozici při současném užívání s cyklosporinem
Atorvastatin	10-80 mg	8-10
Simvastatin	10-80 mg	6-8
Fluvastatin	20-80 mg	2-4
Lovastatin	20-40 mg	5-8
Pravastatin	20-80 mg	5-10
Rosuvastatin	5-40 mg	5-10
Pitavastatin	1-4 mg	4-6

Při současném podávání cyklosporinu a lerkandipinu se doporučuje zvláštní opatnost (viz bod 4.4).

Při současném podávání cyklosporinu a P-gp substrátu aliskirenu se c_{max} aliskirenu zvýšila přibližně 2,5krát a AUC přibližně 5krát. Farmakokinetický profil cyklosporinu však nebyl významně změněn. Současné podání cyklosporinu a aliskirenu se nedoporučuje (viz bod 4.3).

Současné podávání s dabigatran-etexilátem se nedoporučuje vzhledem k inhibičnímu účinku cyklosporinu na P-gp (viz bod 4.3).

Současné podávání nifedipinu s cyklosporinem může vést ke zvýšenému výskytu hyperplazie dásní v porovnání s jejím výskytem pozorovaným při podávání samotného cyklosporinu.

Při současném podávání diklofenaku a cyklosporinu dochází ke zvýšení biologické dostupnosti diklofenaku, což může vést ke vzniku reverzibilní poruchy renálních funkcí. Zvýšení biologické dostupnosti diklofenaku je nejspíše způsobeno snížením jeho vysoké biotransformace při prvním průchodu játry („first-pass“ efektem). Při současném podávání cyklosporinu s nesteroidními antiflogistiky s nízkou biotransformací při prvním průchodu játry („first-pass“ efektem), např. kyselina acetylsalicylová, lze očekávat, že jejich biologická dostupnost nebude zvýšena.

Zvýšené hladiny kreatininu v séru byly pozorovány ve studiích, kdy byl užíván everolimus nebo sirolimus v kombinaci s plnou dávkou cyklosporinu pro mikroemulzi. Při snížení dávky cyklosporinu

je tento účinek často reverzibilní. Everolimus a sirolimus mají pouze minimální vliv na farmakokinetiku cyklosporinu. Souběžná aplikace cyklosporinu signifikantně zvyšuje hladiny everolimu a sirolimu v krvi.

Opatrnost je nutná při současném podávání přípravků šetřících draslík (např. draslík šetřící diuretika, ACE inhibitory, antagonisté receptorů angiotensinu II) nebo přípravků obsahujících draslík, protože po jejich podání může dojít k významnému vzestupu hladiny draslíku v séru (viz bod 4.4).

Cyklosporin může zvyšovat plazmatické koncentrace repaglinidu a tím zvyšovat riziko hypoglykémie.

Při současném podávání bosentanu a cyklosporinu zdravým dobrovolníkům došlo k několikanásobnému zvýšení expozice bosentanu a expozice cyklosporinu se snížila o 35 %. Současné podávání cyklosporinu a bosentanu se nedoporučuje (viz část Léky snižující hladinu cyklosporinu a bod 4.3).

Opakované dávky ambrisentanu a cyklosporinu u zdravých dobrovolníků mělo za následek přibližně 2násobné zvýšení působení ambrisentanu, zatímco působení cyklosporinu bylo zvýšeno nepatrně (přibližně o 10 %).

Při souběžném podávání antracyklinových antibiotik i.v. a velmi vysokých dávek cyklosporinu u onkologických pacientů bylo pozorováno výrazné zvýšení expozice antracyklinových antibiotik (např. doxorubicin, mitoxantron, daunorubicin).

Během léčby cyklosporinem může být vakcinace méně účinná a je nutné se vyvarovat očkování živou atenuovanou vakcínou.

Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu u potkanů a králíků.

Zkušenosti s přípravkem Sandimmun u těhotných žen jsou omezené. U těhotných transplantovaných pacientek léčených imunosupresivou po transplantaci, včetně cyklosporinu a léčebných režimů s cyklosporinem, existuje zvýšené riziko předčasného porodu (<37 týdnů).

O dětech vystavených cyklosporinu *in utero* a až do věku cca 7 let, je omezený počet údajů. Renální funkce a krevní tlak u těchto dětí byly normální. Nicméně neexistují adekvátní kontrolované klinické studie u těhotných žen, proto se Sandimmun nesmí užívat v těhotenství, pokud potenciální přínos pro matku neodůvodní potenciální riziko pro plod. Také obsah ethanolu v přípravku Sandimmun musí být u těhotných vzat v potaz (viz bod 4.4).

Kojení

Cyklosporin přechází do mateřského mléka. U žen, které kojí, je taktéž třeba vzít v úvahu obsah ethanolu v přípravku Sandimmun (viz sekce 4.4). Matky užívající Sandimmun by neměly kojit, protože Sandimmun může způsobit závažné nežádoucí účinky u kojeného novorozence/kojence. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání léčivého přípravku.

Fertilita

Existují pouze omezená data o vlivu přípravku Sandimmun na lidskou plodnost (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

O vlivu přípravku Sandimmun na schopnost řídit a obsluhovat stroje neexistují žádná data.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Hlavní nežádoucí účinky související s podáváním cyklosporinu v klinických studiích zahrnují renální dysfunkci, třes, hirsutismus, hypertenzi, průjem, nechutenství, nevolnost a zvracení.

Mnoho nežádoucí účinků spojených s podáváním cyklosporinu je závislých na dávce a reagují příznivě na její snížení. V různých indikacích je celkové spektrum nežádoucí účinků v podstatě stejné. Jsou zde však rozdíly v jejich incidenci a závažnosti. Důsledkem vyšších počátečních dávek a delší udržovací léčby u pacientů po transplantaci jsou nežádoucí účinky častější a obvykle závažnější než u pacientů léčených pro jiné indikace.

Po i.v. podání byly pozorovány anafylaktoidní reakce (viz bod 4.4).

Infekční a parazitární onemocnění

Pacienti s imunosupresivní léčbou, včetně cyklosporinu a léčebných režimů s cyklosporinem, mají zvýšené riziko infekcí (virových, bakteriálních, mykotických, parazitárních) (viz bod 4.4). Vyskytují se infekce celkové i lokální. Mohou se zhoršit i již probíhající infekce a reaktivace polyomavirových infekcí může vést k polyomavirové nefropatii (PVAN) nebo k JC virové progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML). Byly hlášeny i vážné a/nebo fatální případy.

Nádory benigní, maligní a nespecifikované (včetně cyst a polypů)

Pacienti s imunosupresivní léčbou, včetně cyklosporinu a léčebných režimů s cyklosporinem, mají zvýšené riziko rozvoje lymfomů nebo lymfoproliferativních onemocnění a dalších zhoubných nádorů, zvláště kožních. Četnost malignity se zvyšuje s intenzitou a trváním léčby (viz bod 4.4). Některé malignity mohou být fatální.

Přehledný souhrn nežádoucí účinků v klinických hodnoceních

Nežádoucí účinky v klinických studiích (Tabulka 1) jsou řazeny podle MedDRA. Nežádoucí účinky v každém orgánovém systému jsou řazeny podle četnosti, s nejčastějšími účinky jako prvními. Nežádoucí účinky jsou řazeny podle klesající závažnosti. Pro frekvenci výskytu nežádoucí účinků bylo použito následující hodnocení (CIOMS III): velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) velmi vzácné ($< 1/10,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky z klinických studií

Poruchy krve a lymfatického systému	
Časté	Leukopenie
Méně časté	Trombocytopenie, anémie
Vzácné	Hemolyticko-uremický syndrom, mikroangiopatická hemolytická anémie
Není známo*	Trombotická mikroangiopatie, trombotická trombocytopenická purpura
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Hyperlipidémie
Časté	Hyperglykémie, anorexie, hyperurikémie, hyperkalémie, hypomagnezémie
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Třes, bolesti hlavy
Časté	Křeče, parestezie
Méně časté*	Encefalopatie včetně posteriorního reverzibilního encefalopatického syndromu (PRES), známky a symptomy jako jsou křeče, zmatenost, dezorientace, snížená schopnost reakcí, agitovanost, nespavost, poruchy vidění, kortikální slepota, kóma,

	paréza, cerebelární ataxie
Vzácné	Motorická polyneuropatie
Velmi vzácné	Edém oční čočky včetně papily zrakového nervu se zhoršením zraku sekundární k benigní intrakraniální hypertenzi
Není známo*	Migréna
Cévní poruchy	
Velmi časté	Hypertenze
Časté	Návaly horka
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Nauzea, zvracení, bolesti břicha, průjem, hyperplazie dásní, žaludeční vřed
Vzácné	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté	Abnormální funkce jater (viz bod 4.4)
Není známo*	Hepatotoxicita a poškození jater včetně cholestázy, žloutenky, hepatitidy a jaterního selhání s fatálním koncem (viz bod 4.4)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté	Hirsutismus
Časté	Akné, hypertrichóza
Méně časté	Alergická vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Časté	Myalgie, svalové křeče
Vzácné	Svalová slabost, myopatie
Poruchy ledvin a močových cest	
Velmi časté	Renální dysfunkce (viz bod 4.4)
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Vzácné	Poruchy menstruace, gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Horečka, únava
Méně časté	Edém, zvýšení tělesné hmotnosti

* Nežádoucí účinky hlášené po uvedení na trh, kde frekvence nežádoucích účinků není známa z důvodů nedostatku skutečného jmenovatele.

Další nežádoucí lékové účinky hlášené po uvedení přípravku na trh

U pacientů léčených cyklosporinem došlo v období po registraci k vyžádaným a spontánním hlášením hepatotoxicity a poškození jater, které zahrnovaly cholestázu, žloutenku, hepatitidu a selhání jater. Nejvíce případů bylo u pacientů s významnými komorbiditami, základními onemocněními a dalšími ovlivňujícími faktory včetně komplikací infekcemi a současně léčby léky s hepatotoxickým potenciálem. V některých případech, především u transplantovaných pacientů, byly hlášeny fatální následky (viz bod 4.4).

Akutní a chronická nefrotoxicita

Pacienti užívající inhibitory kalcineurinu (CNI), včetně cyklosporinu a léčebných režimů s cyklosporinem, jsou vystaveni zvýšenému riziku akutní nebo chronické nefrotoxicity. Z klinických studií a po uvedení na trh se vyskytla hlášení související s užíváním přípravku Sandimmun. Případy hlášení akutní nefrotoxicity zahrnovaly poruchy iontové homeostázy, jako je hyperkalémie a hypomagnezémie a hyperurikémie. Případy hlášení chronických morfologických změn zahrnovaly arteriolární hyalinózu, tubulární atrofii a intersticiální fibrózu (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Klinické studie zahrnovaly děti od 1 roku věku s použitím standardního dávkování cyklosporinu se srovnatelným bezpečnostním profilem jako u dospělých osob.

4.9 Předávkování

Perorální LD₅₀ cyklosporinu je 2 329 mg/kg u myší, 1 480 mg/kg u potkanů a > 1 000 mg/kg u králíků. Po i.v. podání je LD₅₀ cyklosporinu 148 mg/kg u myší, 104 mg/kg u potkanů a 46 mg/kg u králíků.

Příznaky

S akutním předávkováním cyklosporinem je jen málo zkušeností. Po perorálním podávání byly dávky až do 10 g (přibližně 150 mg/kg) poměrně dobře snášeny, s relativně minimálními klinickými projevy, jako je zvracení, ospalost, bolesti hlavy, tachykardie a u několika pacientů se objevila středně závažná, reverzibilní porucha ledvinných funkcí. Avšak závažné případy intoxikace byly popsány u nezralých novorozenců po náhodném parenterálním předávkování cyklosporinem.

Léčba

U všech případů předávkování by měla být aplikována celková podpurná a symptomatická léčba. Do několika hodin po perorálním požití může být účinný výplach žaludku a vyvolání zvracení. Cyklosporin není významnou měrou dialyzovatelný ani odstranitelný z těla hemoperfuzí s použitím aktivního uhlí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory kalcineurinu; ATC kód: L04ADA01.

Cyklosporin (známý také jako cyklosporin A) je cyklický polypeptid složený z 11 aminokyselin. Je to silné imunosupresivum prodlužující u zvířat přežívání alogenních transplantátů kůže, srdce, ledvin, pankreatu, kostní dřeně, tenkého střeva a plic. Studie ukazují, že cyklosporin tlumí reakce zprostředkované buňkami, včetně imunity vůči alotransplantátu, dále opožděnou kožní přecitlivělost, experimentální alergickou encefalomyelitidu, Freundovu adjuvantní artritidu, reakce mezi transplantátem a příjemcem (GVHD) a také tvorbu protilátek T lymfocyty. Na buněčné úrovni tlumí tvorbu a uvolňování lymfokinů včetně interleukinu-2 (růstového faktoru T lymfocytů-TCGF). Zdá se, že cyklosporin blokuje klidové lymfocyty ve fázi G₀ nebo G₁ buněčného cyklu a tlumí antigenem vyvolané uvolňování lymfokinů z aktivovaných T lymfocytů.

Všechny dostupné důkazy naznačují, že cyklosporin působí na lymfocyty specificky a reverzibilně. Na rozdíl od cytostatik nesnižuje cyklosporin hemopoézu a neovlivňuje funkci fagocytů.

U člověka byly provedeny úspěšné transplantace parenchymatózních orgánů a kostní dřeně s použitím cyklosporinu k prevenci a k léčbě rejekce a GVHD. Cyklosporin byl úspěšně použit u hepatitidy C (HCV) pozitivních a HCV negativních příjemců transplantátů jater. Léčebné účinky cyklosporinu byly prokázány také u různých stavů, o nichž se ví nebo předpokládá, že jsou autoimunního původu.

Pediatrická populace: byla prokázána účinnost cyklosporinu u steroid-dependentního nefrotického syndromu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání přípravku Sandimmun je vrcholových koncentrací dosaženo během 1-6 hodin. Absolutní biologická dostupnost cyklosporinu po perorálním podání přípravku Sandimmun je 20-50 %. Vstřebávání cyklosporinu je variabilní a může být ovlivněno současným příjmem jídla. Jestliže byl Sandimmun podán spolu s tučným jídlem, byl pozorován vzestup AUC a c_{\max} asi o 37 %. V terapeutickém rozmezí jsou vrcholové plazmatické koncentrace a plocha pod křivkou koncentrace v plazmě/čas proporcionální k dávce; nicméně, pro plnou krev je vztah nelineární. Sandimmun perorální roztok a měkké tobolky jsou bioekvivalentní. Inter- a intraindividuální variabilita je mezi 18-74 %.

Distribuce v organismu

Cyklosporin se distribuje hlavně mimo krevní objem, s průměrným zdánlivým distribučním objemem 3,5 l/kg. V krvi je 33-47 % cyklosporinu obsaženo v plazmě, 4-9 % v lymfocytech, 5-12 % v granulocytech a 41-58 % v erytrocytech. Přibližně 90 % cyklosporinu se v plazmě váže na proteiny, především na lipoproteiny.

Biotransformace

Cyklosporin je extenzivně metabolizován na přibližně 15 metabolitů. Metabolismus probíhá převážně v játrech prostřednictvím cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) a hlavní cestou metabolismu je mono- a dihydroxylace a N-demetylace na různých místech molekuly. Doposud všechny známé metabolity obsahují intaktní peptidovou strukturu mateřské látky. Některé mají slabou imunosupresivní aktivitu (až 1/10 aktivity nezměněné mateřské látky).

Eliminace z organismu

Údaje o konečném poločase cyklosporinu se velmi liší, záleží na použité metodě stanovení a vzorku populace. Terminální poločas se pohybuje v rozmezí mezi 6,3 hodin u zdravých pacientů až 20,4 hodin u pacientů se závažným poškozením jater. Cyklosporin je vylučován především žlučí, pouze 6 % je vylučováno močí a méně než 1 % je vylučováno močí v nezměněné formě (viz body 4.2 a 4.4). Eliminační poločas u pacientů po transplantaci ledvin byl přibližně 11 hodin s rozmezím mezi 4-25 hodinami.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Ve studii u pacientů s terminálním renálním selháním byla systémová clearance přibližně dvě třetiny průměrné systémové clearance u pacientů s normální funkcí ledvin. Méně než 1 % dávky je odstraněno dialýzou.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater může být pozorováno 2-3násobné zvýšení expozice cyklosporinu. Ve studii prováděné u pacientů s těžkým onemocněním jater s biopsicky prokázanou jaterní cirhózou byl terminální poločas 20,4 hodin (rozmezí mezi 10,8-48,0 hodinami) ve srovnání s 7,4-11,0 hodinami u zdravých jedinců.

Pediatrická populace

Farmakokinetické údaje od pediatrických pacientů, kterým byl podáván Sandimmun Neoral nebo Sandimmun, jsou velmi omezené. U 15 pacientů po transplantaci ledvin ve věku 3-16 let byla po intravenózní aplikaci Sandimmunu clearance cyklosporinu z plné krve $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg (metoda: Cyclo-trac specific RIA). Ve studii se 7 pacienty po transplantaci ledvin ve věku 2-16 let byla clearance cyklosporinu v rozmezí 9,8-15,5 ml/min/kg. U 9 pacientů po transplantaci jater ve věku 0,6-5,6 let byla clearance cyklosporinu $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (metoda: HPLC). V porovnání s dospělými pacienty po transplantaci, jsou u dětí rozdíly v biologické dostupnosti mezi přípravky Sandimmun Neoral a Sandimmun srovnatelné s rozdíly pozorovanými u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Mutagenní nebo teratogenní účinky cyklosporinu nebyly potvrzeny v žádném ze standardních testovacích systémů při perorálním podání (potkani do 17 mg/kg a králíci do 30 mg/kg denně p.o.). Při toxických perorálních dávkách (30 mg/kg u potkanů a 100 mg/kg u králíků denně p.o.) byl

cyklosporin embryo- a fetotoxický, pro což svědčí zvýšená prenatální a postnatální mortalita, jakož i snížená hmotnost plodu spolu s opožděným vývojem kostry.

Ve dvou publikovaných výzkumných studiích se u králíků vystavených cyklosporinu in utero (10 mg/kg/den subkutánně) vyskytoval snížený počet nefronů, renální hypertrofie, systémová hypertenze a progresivní renální insuficience až do 35 týdnů věku. Březí samice potkanů, které dostávaly 12 mg/kg/den cyklosporinu intravenózně (dvojnásobek doporučené lidské intravenózní dávky), měly plody se zvýšenou incidencí defektů komorové přepážky. Tyto nálezy se neprojeví u jiných druhů a jejich význam pro člověka není znám. Ve studiích u samců ani samic potkanů nebyly zjištěny poruchy fertility.

Cyklosporin byl testován v mnoha *in vitro* a *in vivo* testech na genotoxicitu a klinicky relevantní mutagenní potenciál nebyl prokázán.

Studie kancerogenity byly prováděny u samců i samic potkanů i myší. V 78týdenní studii na myších byl při dávkách 1, 4 a 16 mg/kg/den zaznamenán statisticky významný trend k lymfocytárním lymfomům u samic a incidence hepatocelulárního karcinomu při středních dávkách byla, v porovnání s kontrolami, významně zvýšená u samců. Ve 24měsíční studii na potkanech byl, v porovnání s kontrolami, při dávkách 0,5, 2 a 8 mg/kg/den zaznamenán významně zvýšený výskyt pankreatického adenomu při nízkých dávkách. Incidence hepatocelulárního karcinomu a pankreatického adenomu nebyla závislá na dávkách cyklosporinu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bezvodý ethanol
Kukuřičný olej esterifikovaný
Čištěný kukuřičný olej

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Perorální roztok nesmí být uchováván v chladu. Může být uchováván při pokojové teplotě nepřesahující 30 °C. Mírná precipitace, která se může objevit během skladování, nemá vliv na účinnost a bezpečnost přípravku. Po otevření lahvičky musí být obsah spotřebován do 2 měsíců.

6.5 Druh obalu a obsah balení

50 ml šroubovací lékovka z hnědého skla s kovovým uzávěrem a pryžovou zátkou. Dávkovací sada je součástí balení.

[Bude doplněno na národní úrovni]

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

K balení přípravku Sandimmun perorální roztok jsou přiloženy dvě stříkačky k odměření dávek. Stříkačka o objemu 1 ml je určena k odměření dávek do 1 ml (každý stupeň 0,05 ml odpovídá 5 mg

cyklosporinu). Stříkačka o objemu 4 ml je určena k odměření dávek vyšších než 1 ml až do objemu 4 ml (každý stupeň 0,1 ml odpovídá 10 mg cyklosporinu).

První použití přípravku Sandimmun perorální roztok

1. Odklopte kryt ve středu kovového uzávěru.



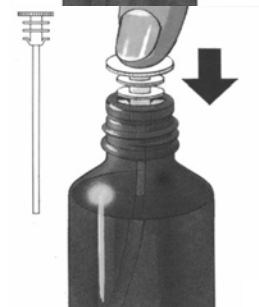
2. Odstraňte kompletně celý kovový uzávěr.



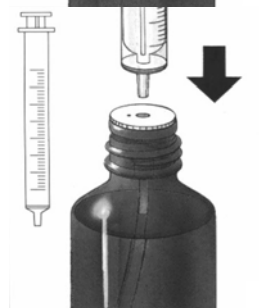
3. Odstraňte černou zátku a vyhoďte ji.



4. Zatlačte kanylu s bílým uzávěrem pevně do hrdla lahvičky.



5. Podle velikosti předepsaného objemu vyberte odpovídající stříkačku. Pro objem do 1 ml použijte stříkačku o objemu 1 ml, pro objem větší než 1 ml použijte stříkačku o objemu 4 ml. Na bílý uzávěr nasad'te ústí stříkačky.

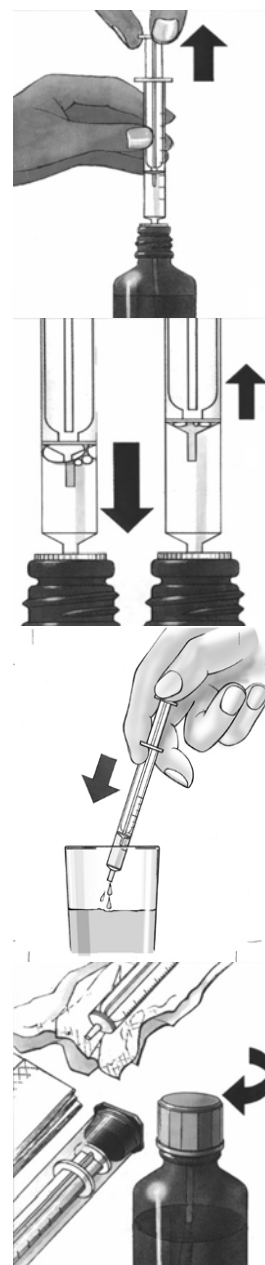


6. Natáhněte předepsaný objem do stříkačky (poloha spodního kroužku pístu na stupnici souhlasí s předepsaným objemem).

7. Dříve, než sundáte stříkačku, odstraňte velké bubliny několikerým natažením a vytlačení obsahu stříkačky zpět. Přítomnost několika nepatrných bublinek není důležitá a neovlivní dávkování.

8. Obsah stříkačky vystříkněte do malé skleničky s trochou tekutiny, ale nikoli s grapefruitovým džusem. Přiložená stříkačka nesmí přijít do styku s tekutinou ve skleničce. Těsně před užitím může být lék smíchán. Obsah skleničky zamíchejte a okamžitě celý obsah vypijte. Užijte lék okamžitě po přípravě.

9. Po použití stříkačku nevyplachujte, osušte stříkačku pouze zvenku suchým hadříkem a vraťte ji do obalu. Bílý uzávěr s kanylou zůstávají v lahvičce. Lahvičku uzavřete přiloženým krytem.



Následné použití

Začněte od bodu 5.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz příloha I – Doplní se na národní úrovni]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[Doplní se na národní úrovni]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

[Doplní se na národní úrovni]

10. DATUM REVIZE TEXTU

[Doplní se na národní úrovni]

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách {název členského státu/ název národní agentury}

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sandimmun a související názvy (viz Příloha I) 50 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
[viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 50 mg/ml ciclosporinum. Každá ampule o objemu 1 ml obsahuje 50 mg ciclosporinum. Každá ampule o objemu 5 ml obsahuje 250 mg ciclosporinum.

Pomocné látky se známým účinkem:

Ethanol: 278 mg/ml. Sandimmun 50 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok obsahuje přibližně 34 % v/v ethanolu (27,8 % m/v).

Ricinomakrogol: 650 mg/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok

Čirý, hnědožlutý olejový koncentrát.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Transplantace

Transplantace parenchymatózních orgánů

Prevence odmítnutí transplantátů parenchymatózních orgánů.

Léčba buněčné rejekce transplantátu u nemocných léčených dříve jinými imunosupresivy.

Transplantace kostní dřeně

Prevence odmítnutí transplantátů po alogenní transplantaci kostní dřeně a transplantaci kmenových buněk.

Prevence nebo léčba choroby z reakce mezi transplantátem a příjemcem (GVHD).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dané dávkovací rozmezí pro perorální podání slouží pouze jako doporučení.

Denní dávka přípravku Sandimmun by měla být rozdělena do dvou dávek rovnoměrně podaných během dne. Doporučuje se, aby byl Sandimmun podáván v pevném režimu s ohledem na denní dobu a vztah k jídlu.

Sandimmun může být předepsán pouze lékařem se zkušeností s imunosupresivní terapií a/nebo transplantací orgánů nebo v úzké spolupráci s ním.

Transplantace

Transplantace parenchymatózních orgánů

Léčba přípravkem Sandimmun musí být zahájena nejpozději 12 hodin před operací dávkou 10-15 mg/kg/den rozdělenou do dvou dílčích dávek. Tato dávka se podává denně po dobu 1-2 týdnů po operaci a dále se dávka postupně snižuje podle hladin cyklosporinu v krvi a v souladu s místním imunosupresivním protokolem až na udržovací dávku asi 2-6 mg/kg rozdělenou do dvou dílčích dávek.

Pokud je Sandimmun podáván s jinými imunosupresivy (např. kortikosteroidy nebo jako součást troj- nebo čtyřkombinace), mohou být použity pro zahájení terapie nižší dávky (např. 3 až 6 mg/kg/den podávané opět rozdělené do 2 dílčích dávek pro zahajovací léčbu).

Pokud je používán Sandimmun koncentrát pro infuzní roztok, doporučená dávka je přibližně jedna třetina odpovídající perorální dávky přípravku Sandimmun a doporučuje se, aby pacienti byli převedeni na perorální léčbu v nejkratší možné době.

Transplantace kostní dřevě

Počáteční dávka se podává den před transplantací. Ve většině případů se dává přednost intravenózní infuzi (Sandimmun koncentrát pro infuzní roztok). Doporučená intravenózní dávka cyklosporinu je 3-5 mg/kg/den. V této dávce se pokračuje formou infuzí během bezprostředního období po transplantaci po dobu až dvou týdnů, než se přejde na perorální udržovací léčbu přípravkem Sandimmun v denní dávce asi 12,5 mg/kg rozdělenou do dvou dílčích dávek.

V udržovací léčbě se pokračuje po dobu alespoň 3 měsíců (raději 6 měsíců), než se dávka postupně sníží během jednoho roku po transplantaci na nulu.

Jestliže se k zahájení terapie použije Sandimmun, doporučuje se den před transplantací podat denní dávku 12,5-15 mg/kg rozdělenou do dvou dílčích dávek.

Při gastrointestinálních obtížích, které mohou snížit vstřebávání, může být nutné podávat vyšší perorální dávky přípravku Sandimmun nebo použít intravenózní léčbu (Sandimmun koncentrát pro infuzní roztok).

U některých nemocných dojde po vynechání léčby cyklosporinem rozvoji choroby z reakce mezi transplantátem a příjemcem (GVHD), ale odpověď na opětovné zavedení léčby je obvykle příznivá. V takových případech je zahajovací perorální dávka 10-12,5 mg/kg/den s následným denním podáváním udržovací perorální dávky, která prokázala při předchozím podání dostatečnou účinnost. K léčbě mírné chronické GVHD je možné podávat nízké dávky přípravku Sandimmun.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Všechny indikace

Cyklosporin podléhá minimální renální eliminaci a jeho farmakokinetika není významně ovlivněna poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2). Avšak vzhledem k jeho nefrotoxickému potenciálu (viz bod 4.8), se doporučuje pečlivé monitorování renálních funkcí (viz bod 4.4).

Jiné indikace než transplantace

Pacienti s poruchou funkce ledvin (vyjma nefrotického syndromu) by neměli dostávat cyklosporin (viz odstavec Upozornění pro jiné indikace než transplantace, bod 4.4). U pacientů s nefrotickým syndromem a poruchou funkce ledvin by počáteční dávka neměla překročit 2,5 mg/kg/den.

Pacienti s poruchou funkce jater

Cyklosporin je extenzivně metabolizován v játrech. U pacientů s poruchou funkce jater může být pozorováno přibližně 2-3násobné zvýšení expozice cyklosporinu. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater může být nutné snížení dávky k udržení hladin cyklosporinu v krvi v doporučeném cílovém rozmezí (viz body 4.4 a 5.2) a doporučuje se hladiny cyklosporinu v krvi sledovat až do dosažení stabilních hodnot.

Pediatriká populace

Klinických studií se účastnily děti starší 1 roku. V několika studiích vyžadovala léčba dětí vyšší dávky na kg tělesné hmotnosti, než se používají u dospělých. Toto množství bylo přesto dobře tolerováno.

Použití přípravku Sandimmun u dětí pro netransplantační indikace jiné, než je nefrotický syndrom se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Starší pacienti (65 let a více)

U starších pacientů jsou s léčbou přípravkem Sandimmun omezené zkušenosti.

V klinických studiích u revmatoidní artritidy s cyklosporinem byla u pacientů ve věku 65 let a starších větší pravděpodobnost, že se během léčby objeví systolická hypertenze, a po 3 až 4 měsících léčby bylo častěji pozorováno zvýšení sérového kreatininu o $\geq 50\%$ proti výchozí hodnotě.

Dávka pro starší pacienty by měla být stanovena opatrně, obvyklá počáteční dávka by měla být na spodní hranici dávkového rozmezí, vzhledem k vyššímu výskytu snížení jaterních, renálních nebo srdečních funkcí, souběžných onemocnění nebo podávání jiných léků a zvýšené náchylnosti k infekcím.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Typy nádob vhodných pro infuzní roztok jsou uvedeny v bodě 6.2.

Vzhledem k riziku anafylaxe (viz bod 4.4) by měl být koncentrát pro infuzní roztok vyhrazen pro pacienty po transplantaci, kteří nemohou lék přijímat perorálně (krátce po chirurgickém výkonu), nebo u kterých může být při onemocnění zažívacího traktu vstřebávání perorálních forem zhoršeno. V takových případech se doporučuje přejít na perorální formu v nejkratší možné době. Další zavedené použití přípravku je zahajovací léčba pacientů po transplantaci kostní dřeně.

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku se ředí v poměru 1:20 až 1:100 fyziologickým roztokem nebo 5% roztokem glukózy a podává se v pomalé intravenózní infuzi po dobu 2-6 hodin.

Po otevření ampule musí být obsah použit okamžitě. Naředěný roztok pro infuzi se musí po 24 hodinách zlikvidovat.

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Návod na ředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Kombinace s přípravky obsahujícími *Hypericum perforatum* (třezalku tečkovanou) (viz bod 4.5).

Kombinace s látkami, jež jsou substráty efluxního transportního systému P-glykoproteinu mnoha léků nebo transportních proteinů organických aniontů (OATP) a u kterých zvýšené plazmatické koncentrace mohou způsobit závažné a/nebo život ohrožující stavy, jako je bosentan, dabigatran-etexilát a aliskiren (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Lékařský dohled

Sandimmun mohou předepisovat pouze lékaři se zkušeností s imunosupresivní léčbou, kteří mohou náležitě sledovat nemocného, včetně pravidelného celkového fyzikálního vyšetření, měření krevního tlaku a kontroly laboratorních bezpečnostních parametrů. Nemocní po transplantaci mají být léčeni v zařízeních s náležitým laboratorním vybavením a dalším pomocným zdravotnickým vybavením. Lékař odpovědný za udržovací léčbu musí dostat úplné informace potřebné pro sledování nemocného.

Ricinomakrogol a anafylaktická reakce

Sandimmun koncentrát pro infuzní roztok obsahuje ricinomakrogol, který, jak bylo popsáno, může být příčinou anafylaktické reakce po intravenózním podání. Tato reakce se může projevovat návaly horka do obličeje, horní části hrudníku, nekardiogenním plicním edémem s akutní respirační úzkostí, dušností, sípáním, změnami tlaku krve a tachykardií. Proto je nutné dbát zvláštní opatrnosti u pacientů, kterým byl v minulosti nitrožilně aplikován přípravek obsahující ricinomakrogol (např. Cremophor EL), a u pacientů s predispozicí k alergii. Pacienti, kterým je Sandimmun koncentrát pro infuzní roztok podáván nitrožilně, by proto měli být pod trvalým dohledem nejméně po dobu 30 minut od zahájení infuze a poté kontrolováni v pravidelných krátkých časových intervalech. V případě, že se objeví anafylaktické reakce, musí být infuze okamžitě ukončena. U lůžka pacienta musí být k dispozici vodný roztok adrenalinu 1:1 000 a zdroj kyslíku. Aplikace antihistaminik (H₁ + H₂ blokátorů) před zahájením léčby přípravkem Sandimmun koncentrát pro infuzi může zabránit anafylaktické reakci.

Lymfomy a jiné malignity

Podobně jako jiná imunosupresiva zvyšuje cyklosporin riziko vzniku lymfomů a jiných malignit postihujících zejména kůži. Zdá se, že zvýšené riziko souvisí spíše s mírou a délkou imunosuprese než s určitým použitím přípravkem.

Z tohoto důvodu je nutné opatrně používat léčebný režim s kombinací více imunosupresiv (včetně cyklosporinu), protože může vést ke vzniku lymfoproliferativních onemocnění nebo nádorových onemocnění solidních orgánů, z nichž některé, jak bylo zaznamenáno, skončily fatálně.

S ohledem na potenciální riziko malignit kůže by pacienti léčení přípravkem Sandimmun, zejména léčení pro psoriázu nebo atopickou dermatitidu, měli být upozorněni, že se nemají vystavovat přímému slunečnímu záření a nesmí být současně léčení UVB ozařováním nebo PUVA fotochemoterapií.

Infekce

Podobně jako u jiných imunosupresiv predisponuje léčba cyklosporinem pacienty k rozvoji různých bakteriálních, mykotických, parazitárních a virových infekcí, často oportunními patogeny. U pacientů užívajících cyklosporin byla zjištěna aktivace latentních polyomavirových infekcí, které mohou vést k polyomavirové nefropatii (PVAN), zejména BK virus nefropatii (BKVN) nebo JC virové progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML). Tyto stavy jsou často spojené s vysokou celkovou imunosupresivní zátěží a měly by být brány v potaz při diferenciální diagnostice imunosuprimovaných pacientů se zhoršenou funkcí ledvin nebo neurologickými příznaky. Byly hlášeny vážné a/nebo fatální následky. Proto musí být, zejména u nemocných dlouhodobě užívajících kombinovanou imunosupresivní léčbu, učiněna efektivní preventivní a léčebná opatření.

Renální toxicita

Jako častá a potenciálně závažná komplikace se může během léčby přípravkem Sandimmun vyskytnout zvýšení sérového kreatininu a močoviny. Tyto funkční změny jsou závislé na dávce a jsou zpočátku reverzibilní, obvykle reagují na snížení dávky. Během dlouhodobé léčby mohou u některých nemocných nastat strukturální změny ledvin (např. intersticiální fibróza), které musí být u nemocných po transplantaci ledvin odlišeny od změn vzniklých v důsledku chronických rejeckí. Je proto nutné v této souvislosti pravidelně kontrolovat renální funkce v souladu s místními předpisy (viz body 4.2 a 4.8).

Hepatotoxicita

Sandimmun může také v závislosti na dávce způsobit reverzibilní zvýšení sérového bilirubinu a jaterních enzymů (viz bod 4.8). U pacientů léčených cyklosporinem došlo v období po registraci k vyžádaným a spontánním hlášením hepatotoxicity a poškození jater, které zahrnovaly cholestázu, žloutenku, hepatitidu a selhání jater. Nejvíce případů bylo u pacientů s významnými komorbiditami, základními onemocněními a dalšími ovlivňujícími faktory včetně komplikací infekcemi a současně léčby léky s hepatotoxickým potenciálem. V některých případech, především u transplantovaných pacientů, byly hlášeny fatální následky (viz bod 4.8). Je třeba pečlivě sledovat hodnoty vyšetření

funkčních hepatálních testů. Při abnormálních hodnotách může být nutné snížit dávkování (viz body 4.2 a 5.2).

Starší pacienti (65 let a více)

U starších pacientů je nutno zvláště pečlivě monitorovat funkci ledvin.

Monitorování hladin cyklosporinu (viz bod 4.2)

U pacientů po transplantaci, kteří užívají Sandimmun, je rutinní monitorování hladin cyklosporinu důležitým bezpečnostním opatřením. K monitorování hladin cyklosporinu v plné krvi se dává přednost metodám používajícím specifických monoklonálních protilátek (měření hladin původního léku). Ke stejnému účelu (měření hladiny původního léku) lze použít i metody vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC). Při použití plazmy nebo séra je nezbytné dodržovat standardní protokol separace (čas a teplotu). Počáteční monitorování pacientů po transplantaci jater je možné provádět buď specifickými monoklonálními protilátkami nebo současným hodnocením jak specifickými, tak i nespecifickými monoklonálními protilátkami, aby bylo stanoveno dávkování zajišťující adekvátní imunosupresi.

U jiných indikací než transplantací se doporučuje občasné sledování hladin cyklosporinu v krvi, např. pokud je Sandimmun podáván současně s látkami, které mohou ovlivnit farmakokinetiku cyklosporinu nebo v případě neobvyklé klinické odpovědi (např. nízká účinnost nebo vyšší intolerance při renální dysfunkci).

Koncentrace cyklosporinu v krvi, plazmě a séru je pouze jedním z mnoha faktorů určujících klinický stav nemocného, a proto jsou tyto výsledky v souvislosti s jinými klinickými a laboratorními parametry pouze vodítkem při úpravě dávkování.

Hypertenze

Při léčbě přípravkem Sandimmun je nutné pravidelné sledování krevního tlaku, pokud se vyvine hypertenze, musí být zahájena vhodná antihypertenzní léčba. Přednost by měla mít antihypertenziva, která nenarušují farmakokinetiku cyklosporinu, např. isradipin (viz bod 4.5).

Zvýšené krevní lipidy

Vzhledem k tomu, že v ojedinělých případech bylo popsáno, že Sandimmun působí nepatrné reverzibilní zvýšení krevních lipidů, doporučuje se před léčbou a po prvním měsíci léčby stanovit hladinu lipidů v krvi. Dojde-li k jejich zvýšení, je třeba zvážit možnost zahájení diety s omezením tuků, případně by měla být zvážena redukce dávky cyklosporinu.

Hyperkalémie

Cyklosporin zvyšuje riziko hyperkalémie, zejména u nemocných s poruchou funkce ledvin. Zvýšená opatrnost je nutná při současném podávání cyklosporinu a kalium šetřících léků (např. kalium šetřících diuretik, inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), blokátorů receptorů angiotenzinu II), léků obsahujících kalium, jakož i u pacientů, kteří jsou na dietě s vysokým obsahem kalia. V těchto případech se doporučuje kontrolovat kalémii.

Hypomagnezémie

Cyklosporin zvyšuje vylučování hořčíku. To může vést k symptomatické hypomagnezémii, zejména v období kolem transplantace. Doporučuje se proto v peritransplantačním období kontrolovat sérové hladiny hořčíku, zejména u nemocných s přítomností neurologických symptomů. Je-li to považováno za nutné, měl by být podán hořčík jako doplňková léčba.

Hyperurikémie

Zvýšená opatrnost je vyžadována při léčbě nemocných s hyperurikémií.

Živé atenuované vakcíny

Během léčby cyklosporinem může být vakcinace méně účinná; je nutné se vyvarovat očkování živou atenuovanou vakcínou (viz bod 4.5).

Interakce

Pozornost je třeba věnovat současnému podávání cyklosporinu s léky, které podstatně zvyšují nebo snižují hladiny cyklosporinu v plazmě inhibicí nebo indukci CYP3A4 a/nebo P-glykoproteinu (viz bod 4.5).

Při zahájení souběžného užívání cyklosporinu s aktivními látkami, které zvyšují hladiny cyklosporinu nebo s látkami se synergickým nefrotoxickým účinkem, je nutno monitorovat renální toxicitu (viz bod 4.5).

Cyklosporin a takrolimus nemají být užívány současně (viz bod 4.5).

Cyklosporin je inhibitor CYP3A4, efluxního transportního systému P-glykoproteinu mnoha léků a transportních proteinů organických aniontů (OATP) a může zvýšit plazmatické hladiny současně podávaných látek, které jsou substráty tohoto enzymu a/nebo transportéru. Při současném podávání cyklosporinu s takovými léky je třeba opatrnosti nebo by současné užívání mělo být vyloučeno (viz bod 4.5). Cyklosporin zvyšuje expozici inhibitorů HMG-CoA reduktázy (statiny). Pokud jsou statiny souběžně podávány s cyklosporinem, měla by být jejich dávka snížena nebo by se současnému užití s určitými statiny mělo zabránit podle doporučení uvedených v jejich informacích o přípravku. U pacientů s příznaky nebo projevy myopatie, nebo u těch se zvýšenými rizikovými faktory s predispozicí k závažnému poškození ledvin, včetně renálního selhání způsobeného rhabdomyolýzou, je nutné léčbu statiny dočasně vysadit nebo přerušit (viz bod 4.5).

Při současném užívání cyklosporinu a lerkandipinu došlo k 3násobnému zvýšení AUC lerkandipinu a AUC cyklosporinu se zvýšila o 21 %. Proto by se cyklosporin neměl užívat ve stejnou dobu s lerkandipinem. Podání cyklosporinu 3 hodiny po lerkandipinu nezpůsobilo změnu AUC lerkandipinu, ale AUC cyklosporinu vzrostla o 27 %. Tuto kombinaci je proto třeba podávat opatrně a s intervalem mezi podáním lerkandipinu a cyklosporinu minimálně 3 hodiny.

Zvláštní pomocné látky: hydrogenricinomakrogol

Sandimmun obsahuje hydrogenricinomakrogol 2000, který může způsobit žaludeční problémy a průjem.

Zvláštní pomocné látky: ethanol

Sandimmun obsahuje asi 12 % obj. ethanolu. Dávka 500 mg přípravku Sandimmun obsahuje 500 mg ethanolu, což odpovídá téměř 15 ml piva nebo 5 ml vína. To může být škodlivé u alkoholiků, je třeba to vzít v úvahu u těhotných nebo kojících žen, u pacientů s jaterním onemocněním nebo epilepsií anebo u dětí.

Pediatrické užití při jiných indikacích než transplantačních

Odpovídající zkušenosti s použitím přípravku Sandimmun nejsou s výjimkou léčby nefrotického syndromu dostupné; proto jeho použití u dětí mladších 16 let pro netransplantační indikace s výjimkou nefrotického syndromu nelze doporučit.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Lékové interakce

Z množství léků se zaznamenanou interakcí s cyklosporinem, jsou v následujícím výčtu uvedeny ty léky, u nichž je interakce řádně doložena a má klinický význam.

U mnoha přípravků je známo, že zvyšují nebo snižují hladinu cyklosporinu v plazmě nebo krvi, obvykle inhibicí nebo indukci enzymů zapojených do metabolismu cyklosporinu, zejména CYP3A4.

Cyklosporin je také inhibitor CYP3A4, efluxního transportního systému P-glykoproteinu mnoha léků a transportních proteinů organických aniontů (OATP) a může zvýšit plazmatické hladiny současně podávaných látek, které jsou substráty tohoto enzymu a/nebo transportéru.

Léky, o nichž je známo, že snižují nebo zvyšují biologickou dostupnost cyklosporinu: u transplantovaných pacientů se vyžaduje časté stanovování hladin cyklosporinu a v nezbytných případech úprava dávky cyklosporinu, zejména při zahájení nebo vysazení současně podávaného léku. U netransplantovaných pacientů není vztah mezi hladinou cyklosporinu v krvi a klinickým účinkem jasně stanoven. U léků, které zvyšují hladinu cyklosporinu a jsou podávány současně, je vhodnější pečlivě sledovat funkce ledvin a možné nežádoucí účinky cyklosporinu, než monitorovat hladiny cyklosporinu v krvi.

Léky snižující hladinu cyklosporinu

Předpokládá se, že všechny induktory CYP3A4 a/nebo P-glykoproteinu snižují hladiny cyklosporinu. Příkladem léků, které snižují hladinu cyklosporinu, jsou:

Barbituráty, karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin; nafcilin, sulfadimidin i.v., probukol, orlistat, Hypericum perforatum (třezalka tečkovaná), tiklopidin, sulfonpyrazon, terbinafin, bosentan.

Přípravky obsahující *Hypericum perforatum* (třezalku tečkovanou) nesmějí být užívány současně s přípravkem Sandimmun kvůli zvýšenému riziku snížení sérových hladin cyklosporinu a tím sníženému účinku cyklosporinu (viz bod 4.3).

Rifampicin indukují metabolismus cyklosporinu ve střevě a v játrech. Při současném podávání může být nutné zvýšit dávky cyklosporinu 3-5krát.

Oktreotid snižuje absorpci cyklosporinu po perorálním podání a proto může být nutné 50% zvýšení dávky cyklosporinu nebo přechod na intravenózní podávání cyklosporinu.

Léky zvyšující hladinu cyklosporinu:

Všechny inhibitory CYP3A4 a/nebo P-glykoproteinu mohou vést ke zvýšení hladin cyklosporinu. Příkladem jsou:

nikardipin, metoklopramid, perorální kontraceptiva, metylprednisolon (ve vysokých dávkách), alopurinol, kyselina cholová a její deriváty, inhibitory proteázy, imatinib; kolchicin, nefazodon.

Makrolidová antibiotika: erytromycin může zvýšit expozici cyklosporinu 4-7krát, což někdy vede k nefrotoxicitě. Bylo zaznamenáno, že klaritromycin zdvojnásobuje expozici cyklosporinu. Azitromycin zvyšuje hladiny cyklosporinu o přibližně 20 %.

Azolová antibiotika: ketokonazol, flukonazol, itraconazol a vorikonazol mohou více než zdvojnásobit expozici cyklosporinu.

Verapamil zvyšuje koncentraci cyklosporinu v krvi 2-3krát.

Současné podávání s *telaprevirem* vede k přibližně 4,64násobnému zvýšení normalizované expozice cyklosporinu (AUC).

Amiodaron významně zvyšuje koncentraci cyklosporinu v plazmě souběžně se zvýšením sérového kreatininu. Tato interakce se může objevit dlouhou dobu po vysazení amiodaronu, což je způsobeno jeho velmi dlouhým poločasem (asi 50 dní).

Bylo zaznamenáno, že *danazol* zvyšuje koncentraci cyklosporinu v krvi o přibližně 50 %.

Diltiazem (v dávce 90 mg/den) může zvýšit koncentraci cyklosporinu v plazmě až o 50 %.

Imatinib může zvýšit expozici cyklosporinu a c_{max} o přibližně 20 %.

Potravinové interakce

Při současném užívání grapefruitové šťávy bylo zaznamenáno zvýšení biologické dostupnosti cyklosporinu.

Kombinace se zvýšeným rizikem nefrotoxicity

Při užívání cyklosporinu s jinými léky je třeba věnovat zvýšenou pozornost lékům, které mají synergický nefrotoxický účinek, jako jsou aminoglykosidy (vč. gentamicinu, tobramycinu), amfotericin B, ciprofloxacin, vankomycin, trimetoprim (+ sulfametoxazol); fibráty (např. bezafibrát, fenofibrát); nesteroidní antiflogistika (vč. diklofenaku, naproxenu, sulindaku); melfalan, antagonisté H₂ receptorů (např. cimetidin, ranitidin); methotrexát (viz bod 4.4).

Během současného podávání léků s možným synergickým nefrotoxickým účinkem musí být prováděno pečlivé monitorování renálních funkcí. Při významném zhoršení renálních funkcí je nutné snížit dávku současně podávaného léku anebo zvážit alternativní způsob léčby.

Vzhledem ke zvýšenému riziku nefrotoxicity a farmakokinetické interakci via CYP3A4 a/nebo P-gp nemají být cyklosporin a takrolimus užívány současně (viz bod 4.4).

Účinek cyklosporinu na jiné léky

Cyklosporin je inhibitor CYP3A4, efluxního transportního systému P-glykoproteinu mnoha léků (P-gp) a transportních proteinů organických aniontů (OATP). Současné podávání léků, které jsou substráty CYP3A4, P-gp a OATP s cyklosporinem může vést ke zvýšení plazmatických hladin současně podávaných léků, které jsou substráty tohoto enzymu a/nebo transportéru.

Některé příklady jsou uvedeny níže:

Cyklosporin může snižovat clearance digoxinu, kolchicinu, statinů (inhibitorů HMG-CoA reductázy) a etoposidu. Pokud je některý z těchto léků podáván současně s cyklosporinem, vyžaduje se pečlivé sledování klinického stavu, aby se včas odhalily toxické projevy léku, vyžadující snížení jeho dávky nebo jeho vysazení. Pokud jsou statiny souběžně podávány s cyklosporinem, měla by být jejich dávka snížena a současnému užití s určitými statiny by se mělo zabránit podle doporučení uvedených v jejich informacích o přípravku (Tabulka 1). U pacientů s příznaky nebo projevy myopatie, zvýšených rizikových faktorů s predispozicí k závažnému poškození ledvin, včetně renálního selhání způsobeného rhabdomyolýzou, je nutné léčbu statiny dočasně vysadit nebo přerušit.

Tabulka 1 Souhrn změn v expozici běžně užívaných statinů při současném užívání s cyklosporinem

Statin	Dávkovací rozmezí	Násobek změny v expozici při současném užívání s cyklosporinem
Atorvastatin	10-80 mg	8-10
Simvastatin	10-80 mg	6-8
Fluvastatin	20-80 mg	2-4
Lovastatin	20-40 mg	5-8
Pravastatin	20-80 mg	5-10
Rosuvastatin	5-40 mg	5-10
Pitavastatin	1-4 mg	4-6

Při současném podávání cyklosporinu a lerkandipinu se doporučuje zvláštní opatrnost (viz bod 4.4).

Při současném podávání cyklosporinu a P-gp substrátu aliskirenu se c_{max} aliskirenu zvýšila přibližně 2,5krát a AUC přibližně 5krát. Farmakokinetický profil cyklosporinu však nebyl významně změněn. Současné podání cyklosporinu a aliskirenu se nedoporučuje (viz bod 4.3).

Současné podávání s dabigatran-etexilátem se nedoporučuje vzhledem k inhibičnímu účinku cyklosporinu na P-gp (viz bod 4.3).

Současné podávání nifedipinu s cyklosporinem může vést ke zvýšenému výskytu hyperplazie dásní v porovnání s jejím výskytem pozorovaným při podávání samotného cyklosporinu.

Při současném podávání diklofenaku a cyklosporinu dochází ke zvýšení biologické dostupnosti diklofenaku, což může vést ke vzniku reverzibilní poruchy renálních funkcí. Zvýšení biologické dostupnosti diklofenaku je nejspíše způsobeno snížením jeho vysoké biotransformace při prvním průchodu játry („first-pass“ efektem). Při současném podávání cyklosporinu s nesteroidními antiflogistiky s nízkou biotransformací při prvním průchodu játry („first-pass“ efektem), např. kyselina acetylsalicylová, lze očekávat, že jejich biologická dostupnost nebude zvýšena.

Zvýšené hladiny kreatininu v séru byly pozorovány ve studiích, kdy byl užíván everolimus nebo sirolimus v kombinaci s plnou dávkou cyklosporinu pro mikroemulzi. Při snížení dávky cyklosporinu je tento účinek často reverzibilní. Everolimus a sirolimus mají pouze minimální vliv na farmakokinetiku cyklosporinu. Souběžná aplikace cyklosporinu signifikantně zvyšuje hladiny everolimu a sirolimu v krvi.

Opatrnost je nutná při současném podávání přípravků šetřících draslík (např. draslík šetřící diuretika, ACE inhibitory, antagonisté receptorů angiotensinu II) nebo přípravků obsahujících draslík, protože po jejich podání může dojít k významnému vzestupu hladiny draslíku v séru (viz bod 4.4).

Cyklosporin může zvyšovat plazmatické koncentrace repaglinidu a tím zvyšovat riziko hypoglykémie.

Při současném podávání bosentanu a cyklosporinu zdravým dobrovolníkům došlo k několikanásobnému zvýšení expozice bosentanu a expozice cyklosporinu se snížila o 35 %. Současné podávání cyklosporinu a bosentanu se nedoporučuje (viz část Léky snižující hladinu cyklosporinu a bod 4.3).

Opakované dávky ambrisentanu a cyklosporinu u zdravých dobrovolníků mělo za následek přibližně 2násobné zvýšení působení ambrisentanu, zatímco působení cyklosporinu bylo zvýšeno nepatrně (přibližně o 10 %).

Při souběžném podávání antracyklinových antibiotik i.v. a velmi vysokých dávek cyklosporinu u onkologických pacientů bylo pozorováno výrazné zvýšení expozice antracyklinových antibiotik (např. doxorubicin, mitoxantron, daunorubicin).

Během léčby cyklosporinem může být vakcinace méně účinná a je nutné se vyvarovat očkování živou atenuovanou vakcínou.

Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu u potkanů a králíků.

Zkušenosti s přípravkem Sandimmun u těhotných žen jsou omezené. U těhotných transplantovaných pacientek léčených imunosupresivou po transplantaci, včetně cyklosporinu a léčebných režimů s cyklosporinem, existuje zvýšené riziko předčasného porodu (<37 týdnů).

O dětech vystavených cyklosporinu *in utero* a až do věku cca 7 let, je omezený počet údajů. Renální funkce a krevní tlak u těchto dětí byly normální. Nicméně neexistují adekvátní kontrolované klinické studie u těhotných žen, proto se Sandimmun nesmí užívat v těhotenství, pokud potenciální přínos pro matku neodůvodní potenciální riziko pro plod. Také obsah ethanolu v přípravku Sandimmun musí být u těhotných vzat v potaz (viz bod 4.4).

Kojení

Cyklosporin přechází do mateřského mléka. U žen, které kojí, je taktéž třeba vzít v úvahu obsah ethanolu v přípravku Sandimmun (viz sekce 4.4). Matky užívající Sandimmun by neměly kojit, protože Sandimmun může způsobit závažné nežádoucí účinky u kojeného novorozence/kojence. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání léčivého přípravku.

Fertilita

Existují pouze omezená data o vlivu přípravku Sandimmun na lidskou plodnost (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

O vlivu přípravku Sandimmun na schopnost řídit a obsluhovat stroje neexistují žádná data.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Hlavní nežádoucí účinky související s podáváním cyklosporinu v klinických studiích zahrnují renální dysfunkci, třes, hirsutismus, hypertenzi, průjem, nechutenství, nevolnost a zvracení.

Mnoho nežádoucí účinků spojených s podáváním cyklosporinu je závislých na dávce a reagují příznivě na její snížení. V různých indikacích je celkové spektrum nežádoucích účinků v podstatě stejné. Jsou zde však rozdíly v jejich incidenci a závažnosti. Důsledkem vyšších počátečních dávek a delší udržovací léčby u pacientů po transplantaci jsou nežádoucí účinky častější a obvykle závažnější než u pacientů léčených pro jiné indikace.

Po i.v. podání byly pozorovány anafylaktoidní reakce (viz bod 4.4).

Infekční a parazitární onemocnění

Pacienti s imunosupresivní léčbou, včetně cyklosporinu a léčebných režimů s cyklosporinem, mají zvýšené riziko infekcí (virových, bakteriálních, mykotických, parazitárních) (viz bod 4.4). Vyskytují se infekce celkové i lokální. Mohou se zhoršit i již probíhající infekce a reaktivace polyomavirových infekcí může vést k polyomavirové nefropatii (PVAN) nebo k JC virové progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML). Byly hlášeny i vážné a/nebo fatální případy.

Nádory benigní, maligní a nespécifikované (včetně cyst a polypů)

Pacienti s imunosupresivní léčbou, včetně cyklosporinu a léčebných režimů s cyklosporinem, mají zvýšené riziko rozvoje lymfomů nebo lymfoproliferativních onemocnění a dalších zhoubných nádorů, zvláště kožních. Četnost malignit se zvyšuje s intenzitou a trváním léčby (viz bod 4.4). Některé malignity mohou být fatální.

Přehledný souhrn nežádoucích účinků v klinických hodnoceních

Nežádoucí účinky v klinických studiích (Tabulka 1) jsou řazeny podle MedDRA. Nežádoucí účinky v každém orgánovém systému jsou řazeny podle četnosti, s nejčastějšími účinky jako prvními. Nežádoucí účinky jsou řazeny podle klesající závažnosti. Pro frekvenci výskytu nežádoucích účinků bylo použito následující hodnocení (CIOMS III): velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) velmi vzácné ($< 1/10,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky z klinických studií

Poruchy krve a lymfatického systému	
Časté	Leukopenie
Méně časté	Trombocytopenie, anémie
Vzácné	Hemolyticko-uremický syndrom, mikroangiopatická hemolytická anémie
Není známo*	Trombotická mikroangiopatie, trombotická trombocytopenická purpura

Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Hyperlipidémie
Časté	Hyperglykémie, anorexie, hyperurikémie, hyperkalémie, hypomagnezémie
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	Třes, bolesti hlavy
Časté	Křeče, parestezie
Méně časté*	Encefalopatie včetně posteriorního reverzibilního encefalopatického syndromu (PRES), známky a symptomy jako jsou křeče, zmatenost, dezorientace, snížená schopnost reakcí, agitovanost, nespavost, poruchy vidění, kortikální slepota, kóma, paréza, cerebelární ataxie
Vzácné	Motorická polyneuropatie
Velmi vzácné	Edém oční čočky včetně papily zrakového nervu se zhoršením zraku sekundární k benigní intrakraniální hypertenzi
Není známo*	Migréna
Cévní poruchy	
Velmi časté	Hypertenze
Časté	Návaly horka
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Nauzea, zvracení, bolesti břicha, průjem, hyperplazie dásní, žaludeční vřed
Vzácné	Pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté	Abnormální funkce jater (viz bod 4.4)
Není známo*	Hepatotoxicita a poškození jater včetně cholestázy, žloutenky, hepatitidy a jaterního selhání s fatálním koncem (viz bod 4.4)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Velmi časté	Hirsutismus
Časté	Akné, hypertrichóza
Méně časté	Alergická vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Časté	Myalgie, svalové křeče
Vzácné	Svalová slabost, myopatie
Poruchy ledvin a močových cest	
Velmi časté	Renální dysfunkce (viz bod 4.4)
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Vzácné	Poruchy menstruace, gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Časté	Horečka, únava
Méně časté	Edém, zvýšení tělesné hmotnosti

* Nežádoucí účinky hlášené po uvedení na trh, kde frekvence nežádoucích účinků není známa z důvodů nedostatku skutečného jmenovatele.

Další nežádoucí lékové účinky hlášené po uvedení přípravku na trh

U pacientů léčených cyklosporinem došlo v období po registraci k vyžádaným a spontánním hlášením hepatotoxicity a poškození jater, které zahrnovaly cholestázu, žloutenku, hepatitidu a selhání jater. Nejvíce případů bylo u pacientů s významnými komorbiditami, základními onemocněními a dalšími ovlivňujícími faktory včetně komplikací infekcemi a současně léčby léky s hepatotoxickým

potenciálem. V některých případech, především u transplantovaných pacientů, byly hlášeny fatální následky (viz bod 4.4).

Akutní a chronická nefrotoxicita

Pacienti užívající inhibitory kalcineurinu (CNI), včetně cyklosporinu a léčebných režimů s cyklosporinem, jsou vystaveni zvýšenému riziku akutní nebo chronické nefrotoxicity. Z klinických studií a po uvedení na trh se vyskytla hlášení související s užíváním přípravku Sandimmun. Případy hlášení akutní nefrotoxicity zahrnovaly poruchy iontové homeostázy, jako je hyperkalémie a hypomagnezémie a hyperurikémie. Případy hlášení chronických morfologických změn zahrnovaly arteriolární hyalinózu, tubulární atrofii a intersticiální fibrózu (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Klinické studie zahrnovaly děti od 1 roku věku s použitím standardního dávkování cyklosporinu se srovnatelným bezpečnostním profilem jako u dospělých osob.

4.9 Předávkování

Perorální LD₅₀ cyklosporinu je 2 329 mg/kg u myší, 1 480 mg/kg u potkanů a > 1 000 mg/kg u králíků. Po i.v. podání je LD₅₀ cyklosporinu 148 mg/kg u myší, 104 mg/kg u potkanů a 46 mg/kg u králíků.

Příznaky

S akutním předávkováním cyklosporinem je jen málo zkušeností. Po perorálním podávání byly dávky až do 10 g (přibližně 150 mg/kg) poměrně dobře snášeny, s relativně minimálními klinickými projevy, jako je zvracení, ospalost, bolesti hlavy, tachykardie a u několika pacientů se objevila středně závažná, reverzibilní porucha ledvinných funkcí. Avšak závažné případy intoxikace byly popsány u nezralých novorozenců po náhodném parenterálním předávkování cyklosporinem.

Léčba

U všech případů předávkování by měla být aplikována celková podpůrná a symptomatická léčba. Do několika hodin po perorálním požití může být účinný výplach žaludku a vyvolání zvracení. Cyklosporin není významnou měrou dialyzovatelný ani odstranitelný z těla hemoperfuzí s použitím aktivního uhlí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory kalcineurinu; ATC kód: L04ADA01.

Cyklosporin (známý také jako cyklosporin A) je cyklický polypeptid složený z 11 aminokyselin. Je to silné imunosupresivum prodlužující u zvířat přežívání alogenních transplantátů kůže, srdce, ledvin, pankreatu, kostní dřeně, tenkého střeva a plic. Studie ukazují, že cyklosporin tlumí reakce zprostředkované buňkami, včetně imunity vůči alogennímu transplantátu, dále opožděnou kožní přecitlivělost, experimentální alergickou encefalomyelitidu, Freundovu adjuvantní artritidu, reakce mezi transplantátem a příjemcem (GVHD) a také tvorbu protilátek T lymfocyty. Na buněčné úrovni tlumí tvorbu a uvolňování lymfokinů včetně interleukinu-2 (růstového faktoru T lymfocytů-TCGF). Zdá se, že cyklosporin blokuje klidové lymfocyty ve fázi G₀ nebo G₁ buněčného cyklu a tlumí antigenem vyvolané uvolňování lymfokinů z aktivovaných T lymfocytů.

Všechny dostupné důkazy naznačují, že cyklosporin působí na lymfocyty specificky a reverzibilně. Na rozdíl od cytostatik nesnižuje cyklosporin hemopoézu a neovlivňuje funkci fagocytů.

U člověka byly provedeny úspěšné transplantace parenchymatózních orgánů a kostní dřeně s použitím cyklosporinu k prevenci a k léčbě rejekce a GVHD. Cyklosporin byl úspěšně použit u hepatitidy C

(HCV) pozitivních a HCV negativních příjemců transplantátů jater. Léčebné účinky cyklosporinu byly prokázány také u různých stavů, o nichž se ví nebo předpokládá, že jsou autoimunního původu.

Pediatrická populace: byla prokázána účinnost cyklosporinu u steroid-dependentního nefrotického syndromu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce v organismu

Cyklosporin se distribuje hlavně mimo krevní objem, s průměrným zdánlivým distribučním objemem 3,5 l/kg. V krvi je 33-47 % cyklosporinu obsaženo v plazmě, 4-9 % v lymfocytech, 5-12 % v granulocytech a 41-58 % v erythrocytech. Přibližně 90 % cyklosporinu se v plazmě váže na proteiny, především na lipoproteiny.

Biotransformace

Cyklosporin je extenzivně metabolizován na přibližně 15 metabolitů. Metabolismus probíhá převážně v játrech prostřednictvím cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) a hlavní cestou metabolismu je mono- a dihydroxylace a N-demethylace na různých místech molekuly. Doposud všechny známé metabolity obsahují intaktní peptidovou strukturu mateřské látky. Některé mají slabou imunosupresivní aktivitu (až 1/10 aktivity nezměněné mateřské látky).

Eliminace z organismu

Údaje o konečném poločase cyklosporinu se velmi liší, záleží na použité metodě stanovení a vzorku populace. Terminální poločas se pohybuje v rozmezí mezi 6,3 hodin u zdravých pacientů až 20,4 hodin u pacientů se závažným poškozením jater. Cyklosporin je vylučován především žlučí, pouze 6 % je vylučováno močí a méně než 1 % je vylučováno močí v nezměněné formě (viz body 4.2 a 4.4). Eliminační poločas u pacientů po transplantaci ledvin byl přibližně 11 hodin s rozmezím mezi 4-25 hodinami.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Ve studii u pacientů s terminálním renálním selháním byla systémová clearance přibližně dvě třetiny průměrné systémové clearance u pacientů s normální funkcí ledvin. Méně než 1 % dávky je odstraněno dialýzou.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater může být pozorováno 2-3násobné zvýšení expozice cyklosporinu. Ve studii prováděné u pacientů s těžkým onemocněním jater s bioticky prokázanou jaterní cirhózou byl terminální poločas 20,4 hodin (rozmezí mezi 10,8-48,0 hodinami) ve srovnání s 7,4-11,0 hodinami u zdravých jedinců.

Pediatrická populace

Farmakokinetické údaje od pediatrických pacientů, kterým byl podáván Sandimmun Neoral nebo Sandimmun, jsou velmi omezené. U 15 pacientů po transplantaci ledvin ve věku 3-16 let byla po intravenózní aplikaci Sandimmunu clearance cyklosporinu z plné krve $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg (metoda: Cyclo-trac specific RIA). Ve studii se 7 pacienty po transplantaci ledvin ve věku 2-16 let byla clearance cyklosporinu v rozmezí 9,8-15,5 ml/min/kg. U 9 pacientů po transplantaci jater ve věku 0,6-5,6 let byla clearance cyklosporinu $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (metoda: HPLC). V porovnání s dospělými pacienty po transplantaci, jsou u dětí rozdíly v biologické dostupnosti mezi přípravky Sandimmun a Sandimmun Neoral srovnatelné s rozdíly pozorovanými u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Mutagenní nebo teratogenní účinky cyklosporinu nebyly potvrzeny v žádném ze standardních testovacích systémů při perorálním podání (potkani do 17 mg/kg a králíci do 30 mg/kg denně p.o.). Při toxických perorálních dávkách (30 mg/kg u potkanů a 100 mg/kg u králíků denně p.o.) byl

cyklosporin embryo- a fetotoxický, pro což svědčí zvýšená prenatální a postnatální mortalita, jakož i snížená hmotnost plodu spolu s opožděným vývojem kostry.

Ve dvou publikovaných výzkumných studiích se u králíků vystavených cyklosporinu *in utero* (10 mg/kg/den subkutánně) vyskytoval snížený počet nefronů, renální hypertrofie, systémová hypertenze a progresivní renální insuficience až do 35 týdnů věku. Březí samice potkanů, které dostávaly 12 mg/kg/den cyklosporinu intravenózně (dvojnásobek doporučené lidské intravenózní dávky), měly plody se zvýšenou incidencí defektů komorové přepážky. Tyto nálezy se neprojevily u jiných druhů a jejich význam pro člověka není znám. Ve studiích u samců ani samic potkanů nebyly zjištěny poruchy fertility.

Cyklosporin byl testován v mnoha *in vitro* a *in vivo* testech na genotoxicitu a klinicky relevantní mutagenní potenciál nebyl prokázán.

Studie kancerogenity byly prováděny u samců i samic potkanů i myší. V 78týdenní studii na myších byl při dávkách 1, 4 a 16 mg/kg/den zaznamenán statisticky významný trend k lymfocytárním lymfomům u samic a incidence hepatocelulárního karcinomu při středních dávkách byla, v porovnání s kontrolami, významně zvýšená u samců. Ve 24měsíční studii na potkanech byl, v porovnání s kontrolami, při dávkách 0,5, 2 a 8 mg/kg/den zaznamenán významně zvýšený výskyt pankreatického adenomu při nízkých dávkách. Incidence hepatocelulárního karcinomu a pankreatického adenomu nebyla závislá na dávkách cyklosporinu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bezvodý ethanol

Glyceromakrogol-ricinoleát / ricinomakrogol

6.2 Inkompatibility

Sandimmun koncentrát pro infuzní roztok obsahuje glyceromakrogol-ricinoleát / ricinomakrogol, který může z PVC uvolňovat ftalát. K infuzím se pokud možno používají skleněné nádoby. Plastové nádoby se mohou použít pouze tehdy, splňují-li požadavky na „Sterilní plastové nádoby pro lidskou krev a krevní komponenty“ nebo odpovídají-li požadavkům platného Evropského lékopisu pro „Prázdné nádoby z plastů polyvinylchlorid pro lidskou krev a krevní komponenty“. Nádoby a uzávěry nesmí obsahovat silikonový olej a tukové látky.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání. Uchovávejte v původním obalu. Po otevření ampule musí být obsah použit okamžitě. Po naředění musí být roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, jsou podmínky a doba uchovávání v odpovědnosti uživatele a normálně by doba uchovávání neměla být delší než 24 hodin při 2-8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bezbarvá skleněná (typ I) ampule.

[Bude doplněno na národní úrovni]

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Koncentrát pro přípravu infuzního roztoku se ředí v poměru 1:20 až 1:100 fyziologickým roztokem nebo 5% roztokem glukózy a podává se v pomalé intravenózní infuzi po dobu 2-6 hodin. Naředěný roztok pro infuzi se musí po 24 hodinách zlikvidovat.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz příloha I – Doplní se na národní úrovni]

{Název a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[Doplní se na národní úrovni]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

[Doplní se na národní úrovni]

10. DATUM REVIZE TEXTU

[Doplní se na národní úrovni]

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách { název členského státu/ název národní agentury }

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVEDENÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sandimmun a související názvy (viz Příloha I) 25 mg měkké tobolky
Sandimmun a související názvy (viz Příloha I) 50 mg měkké tobolky
Sandimmun a související názvy (viz příloha I) 100 mg měkké tobolky

[viz Příloha I- doplní se na národní úrovni]

Ciclosporinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Ciclosporinum

[Doplní se na národní úrovni]

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje ethanol (pro další informace viz příbalovou informaci).

[Doplní se na národní úrovni]

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Měkká tobolka

[Doplní se na národní úrovni]

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

[Doplní se na národní úrovni]

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

[Doplní se na národní úrovni]

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

[Doplní se na národní úrovni]

8. POUŽITELNOST

[Doplní se na národní úrovni]

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

[Doplní se na národní úrovni]

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

[Doplní se na národní úrovni]

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I- Doplní se na národní úrovni]

{Název a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplní se na národní úrovni]

13. ČÍSLO ŠARŽE

[Doplní se na národní úrovni]

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplní se na národní úrovni]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplní se na národní úrovni]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

[Doplní se na národní úrovni]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sandimmun a související názvy (viz Příloha I) 25 mg měkké tobolky

Sandimmun a související názvy (viz Příloha I) 50 mg měkké tobolky

Sandimmun a související názvy (viz příloha I) 100 mg měkké tobolky

[Viz Příloha I – Doplní se na národní úrovni]

Ciclosporinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Viz Příloha I – Doplní se na národní úrovni]

{Název}

3. POUŽITELNOST

[Doplní se na národní úrovni]

4. ČÍSLO ŠARŽE

[Doplní se na národní úrovni]

5. JINÉ

[Doplní se na národní úrovni]

ÚDAJE UVEDENÉ NA VNĚJŠÍM A VNITŘNÍM OBALU

KRABIČKA A LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sandimmun a související názvy (viz Příloha I) 100 mg/ml perorální roztok

[viz Příloha I- doplní se na národní úrovni]

Ciclosporinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

1 ml obsahuje 100 mg ciclosporinum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje ethanol (pro další informace viz příbalovou informaci).

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální roztok obsahuje 100 mg cyklosporinu v 1 ml.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

[Doplní se na národní úrovni]

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

[Doplní se na národní úrovni]

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

[Doplní se na národní úrovni]

8. POUŽITELNOST

[Doplní se na národní úrovni]

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

[Doplní se na národní úrovni]

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

[Doplní se na národní úrovni]

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I- Doplní se na národní úrovni]

{ Název a adresa }

{ tel }

{ fax }

{ e-mail }

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplní se na národní úrovni]

13. ČÍSLO ŠARŽE

[Doplní se na národní úrovni]

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplní se na národní úrovni]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplní se na národní úrovni]

16. INFORMACE V BRILLOVĚ PÍSMU

[Doplní se na národní úrovni]

ÚDAJE UVEDENÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sandimmun a související názvy (viz Příloha I) 50 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
[viz Příloha I- doplní se na národní úrovni]

Ciclosporinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna ampule obsahuje 50 mg ciclosporinum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také: ethanol, ricinomakrogol

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok obsahuje 50 mg ciclosporinum v 1 ml.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

[Doplní se na národní úrovni]

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

[Doplní se na národní úrovni]

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

[Doplní se na národní úrovni]

8. POUŽITELNOST

[Doplní se na národní úrovni]

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

[Doplní se na národní úrovni]

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

[Doplní se na národní úrovni]

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[viz Příloha I- Doplní se na národní úrovni]

{Název a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplní se na národní úrovni]

13. ČÍSLO ŠARŽE

[Doplní se na národní úrovni]

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplní se na národní úrovni]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

[Doplní se na národní úrovni]

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

[Doplní se na národní úrovni]

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

NÁLEPKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Sandimmun a související názvy (viz Příloha I) 50 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
[viz Příloha I- doplní se na národní úrovni]

Ciclosporinum
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

[Doplní se na národní úrovni]

3. POUŽITELNOST

[Doplní se na národní úrovni]

4. ČÍSLO ŠARŽE

[Doplní se na národní úrovni]

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

[Doplní se na národní úrovni]

6. JINÉ

[Doplní se na národní úrovni]

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Sandimmun 25 mg měkké tobolky

Sandimmun 50 mg měkké tobolky

Sandimmun 100 mg měkké tobolky

Ciclosporinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Sandimmun a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Sandimmun užívat
3. Jak se přípravek Sandimmun užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Sandimmun uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Sandimmun a k čemu se používá

Co je Sandimmun

Název Vašeho léku je Sandimmun. Obsahuje léčivou látku cyklosporin. Patří do skupiny léků známých jako imunosupresiva. Tyto léky se používají ke snížení imunitní reakce.

K čemu se Sandimmun používá a jak Sandimmun účinkuje

- **Přípravek Sandimmun se užívá ke kontrole reakcí Vašeho imunitního systému** v případě transplantace orgánů, transplantace kostní dřeně a transplantace kmenových buněk. Sandimmun se užívá k prevenci odmítnutí transplantovaného orgánu pomocí zabránění tvorby určitých buněk, které by normálně napadaly transplantovanou tkáň.
- **Jestliže máte autoimunitní onemocnění**, kdy imunitní systém Vašeho těla napadá Vaše vlastní buňky, Sandimmun zastaví tuto imunitní reakci. Tato onemocnění zahrnují oční choroby, které ohrožují Váš zrak (endogenní uveitida, včetně Behçetovy uveitidy), závažné kožní choroby (atopická dermatitida nebo ekzém, psoriáza), závažnou revmatoidní artritidu a onemocnění ledvin nazývané nefrotický syndrom.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Sandimmun užívat

Pokud užíváte Sandimmun po transplantaci, musí být přípravek předepsán pouze lékařem, který má zkušenosti s transplantací a/nebo s autoimunitními onemocněními.

Doporučení v této příbalové informaci se mohou lišit v závislosti na tom, zda užíváte léky na transplantaci nebo pro autoimunitní onemocnění.

Pečlivě dodržujte instrukce lékaře. Mohou se lišit od obecných informací uvedených v této příbalové informaci.

Neužívejte Sandimmun:

- jestliže jste alergický/á na cyklosporin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- s přípravky obsahujícími *Hypericum perforatum* (třezalku tečkovanou)
- s přípravky obsahujícími *dabigatran-etexilát* (užívaný k prevenci vzniku krevních sraženin po operacích) nebo *bosentan* a *aliskiren* (užívány ke snížení vysokého krevního tlaku).

Neužívejte Sandimmun a informujte svého lékaře, pokud se cokoli z výše uvedeného vztahuje na Vás. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se svým lékařem, než začnete Sandimmun užívat.

Upozornění a opatření

Před a během léčby přípravkem Sandimmun informujte svého lékaře:

- máte-li jakékoli známky infekce, jako je horečka nebo bolesti v krku. Sandimmun tlumí imunitní systém a může ovlivnit schopnost Vašeho těla bojovat proti infekcím;
- pokud máte problémy s játry;
- pokud máte problémy s ledvinami. Lékař bude provádět pravidelně krevní testy a může tak měnit Vaši dávku dle potřeby;
- pokud se u Vás objeví vysoký krevní tlak. Lékař Vám bude pravidelně kontrolovat krevní tlak a může Vám dát lék na snížení krevního tlaku, je-li potřeba;
- pokud máte nízkou hladinu hořčiku v těle. Lékař Vám může doporučit užívání doplňků stravy s hořčíkem, zvláště pokud jste po transplantaci;
- pokud máte vysokou hladinu draslíku v krvi;
- pokud máte dnu;
- pokud musíte být očkováni.

Pokud se cokoli z výše uvedeného vztahuje na Vás před nebo během léčby přípravkem Sandimmun, informujte ihned svého lékaře.

Sluneční záření a ochrana před sluncem

Sandimmun tlumí imunitní systém. To zvyšuje riziko vzniku rakoviny, zejména kůže a lymfatického systému. Omezte vystavování se přímému slunečnímu a UV záření, tím že:

- budete nosit vhodný ochranný oděv;
- budete často používat opalovací krémy s vysokým ochranným faktorem.

Poradte se svým lékařem, než začnete Sandimmun užívat:

- pokud máte nebo jste měl(a) problémy s alkoholem;
- pokud máte epilepsii;
- pokud máte nějaké problémy s játry;
- pokud jste těhotná;
- pokud kojíte;
- pokud je tento lék předepsán dítěti.

Pokud se cokoli z výše uvedeného vztahuje na Vás (nebo pokud si nejste jistý/á), informujte svého lékaře dříve, než začnete Sandimmun užívat. To proto, že tento přípravek obsahuje alkohol (viz odstavec níže „Sandimmun obsahuje ethanol“).

Sledování během léčby přípravkem Sandimmun

Lékař bude u Vás kontrolovat:

- **hladinu cyklosporinu v krvi**, zvláště pacientům po transplantaci;
- **krevní tlak** před zahájením léčby a pravidelně během léčby;
- **funkci jater a ledvin**;
- **hladinu krevních lipidů** (tuků).

Pokud máte jakékoli otázky, jak Sandimmun účinkuje nebo proč tento lék užíváte právě Vy, zeptejte se svého lékaře.

Navíc, pokud užíváte Sandimmun pro jiné indikace než transplantace (střední nebo zadní uveitida a Behcetova uveitida, atopická dermatitida, těžká revmatoidní artritida nebo nefrotický syndrom), neužívejte Sandimmun:

- pokud máte problém s ledvinami (vyjma nefrotického syndromu);

- pokud máte infekci, která není kontrolována léky;
- pokud máte jakýkoli typ rakoviny;
- pokud máte vysoký krevní tlak (hypertenzi), který není pod kontrolou léků. Jestliže dojde ke zvýšení krevního tlaku, který nelze kontrolovat, během léčby, Váš lékař by měl léčbu přípravkem Sandimmun ukončit.

Neužívejte Sandimmun a informujte svého lékaře, pokud se cokoli z výše uvedeného vztahuje na Vás. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se svým lékařem, než začnete Sandimmun užívat.

Pokud se léčíte pro Behçetovu uveitidu, Váš lékař bude pečlivě sledovat neurologické příznaky (například: zvýšení zapomnětlivosti, změny osobnosti v průběhu času, psychiatrické poruchy nebo poruchy nálady, pocit pálení v končetinách, snížení citu v končetinách, pocit brnění v končetinách, slabost končetin, poruchy chůze, bolest hlavy s nebo bez nevolnosti a zvracení, poruchy vidění včetně omezeného pohybu oka).

Pacienti s psoriázou, atopickou dermatitidou a starší pacienti budou při léčbě přípravkem Sandimmun pečlivě sledováni. Při léčbě psoriázy přípravkem Sandimmun nesmíte být současně léčeni UVB ozařováním nebo fototerapií.

Děti a dospívající

Sandimmun by neměl být podáván dětem pro netransplantační indikace, kromě léčby nefrotického syndromu.

Starší pacienti (65 let a více)

U starších pacientů jsou zkušenosti s přípravkem Sandimmun pouze omezené. Váš lékař bude sledovat funkci ledvin. Pokud je Vám více než 65 let a trpíte psoriázou nebo atopickou dermatitidou, budete léčeni přípravkem Sandimmun pouze v nevyhnutelných těžkých případech.

Další léčivé přípravky a Sandimmun

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Především upozorněte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některý z následujících léků před nebo během léčby přípravkem Sandimmun:

- Léky, které mohou mít vliv na hladinu draslíku. Jsou to léky, které obsahují draslík, přípravky doplňující draslík, odvodňující léky (diuretika) nazývané kalium (draslík) šetřící diuretika a některé léky, které snižují krevní tlak.
- Methotrexát. Tento lék se užívá k léčbě tumorů, těžké psoriázy a závažné revmatoidní artritidy.
- Léky, které mohou zvýšit nebo snížit hladinu cyklosporinu v krvi (účinná látka přípravku Sandimmun). Lékař může kontrolovat hladinu cyklosporinu v krvi při zahájení nebo ukončení léčby jinými léky.
 - Léky, které mohou zvýšit hladinu cyklosporinu v krvi: antibiotika (jako je erytromycin nebo azitromycin), léčiva s účinkem proti plísním (vorikonazol, itraconazol), léky užívané k léčbě srdečních potíží nebo vysokého krevního tlaku (diltiazem, nikardipin, verapamil, amiodaron), metoklopramid (k zastavení nevolnosti), perorální antikoncepce, danazol (používá se k léčbě menstruačních potíží), léky používané k léčbě dny (alopurinol), kyselina cholová a její deriváty (používá se k léčbě žlučových kamenů), inhibitory proteázy používané k léčbě HIV, imatinib (používaný k léčbě leukémie a tumorů), kolchicin, telaprevir (k léčbě hepatitidy C).
 - Léky, které mohou snížit hladinu cyklosporinu v krvi: barbituráty (léky napomáhající usnout), některé léky proti křečím (jako je karbamazepin nebo fenytoin), oktreotid užívaný k léčbě akromegalie nebo neuroendokrinních tumorů ve střevě, antibakteriální léky používané k léčbě tuberkulózy, orlistat (používá se k hubnutí), bylinné léky obsahující třezalku tečkovanou, tiklopidin (užívaný po mrtvici), některé léky snižující krevní tlak (bosentan) a terbinafin (antimykotikum, lék používaný k léčbě infekcí prstů a nehtů).
- Léky, které mohou ovlivnit Vaše ledviny. Mezi ně patří: antibakteriální léky (gentamicin, tobramycin, ciprofloxacin), léky proti plísním obsahující amfotericin B, léky užívané při infekcích močových cest, které obsahují trimetoprim, léky na rakovinu, které obsahují melfalan,

léky snižující tvorbu žaludeční kyseliny (typu antagonisté H₂ receptorů), takrolimus, léky proti bolesti (nesteroidní protizánětlivé léky jako diklofenak), fibráty (užívají se ke snížení množství tuků v krvi).

- Nifedipin. Tento lék se užívá k léčbě vysokého krevního tlaku a srdeční bolesti. Pokud užíváte nifedipin během léčby cyklosporinem, může se u Vás vyskytnout otok dásní, který by mohl růst přes Vaše zuby.
- Digoxin (používá se k léčbě srdečních obtíží), léky na snížení cholesterolu (inhibitory HMG-CoA reductázy nazývané statiny), prednisolon, etoposid (užíván k léčbě rakoviny), repaglinid (antidiabetikum), imunosupresiva (everolimus, sirolimus), ambrisentan a specifické léky proti rakovině tzv. antracykliny (jako je doxorubicin).

Pokud se cokoli z výše uvedeného vztahuje na Vás (nebo pokud si nejste jistý/á), informujte svého lékaře dříve, než začnete Sandimmun užívat.

Sandimmun s jídlem a pitím

Nejezte grapefruit ani nepijte grapefruitový džus, protože tím může být ovlivněn účinek přípravku Sandimmun.

Těhotenství a kojení

Poradte se svým lékařem nebo lékárníkem než začnete přípravek používat. Váš lékař s Vámi prodiskutuje potenciální riziko užívání přípravku Sandimmun během těhotenství.

- **Informujte svého lékaře, pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět.** Zkušenosti s přípravkem Sandimmun během těhotenství jsou omezené. Obecně, Sandimmun by neměl být užíván v těhotenství. Pokud je třeba lék užívat během těhotenství, Váš lékař s Vámi probere přínosy a možná rizika spojená s užíváním v těhotenství.
- **Informujte svého lékaře, pokud kojíte.** Kojení se nedoporučuje během léčby přípravkem Sandimmun, protože cyklosporin přechází do mateřského mléka. To může poškodit Vaše dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Sandimmun obsahuje alkohol, což může ovlivnit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Sandimmun obsahuje alkohol

Sandimmun obsahuje přibližně 12 % obj. alkoholu, tj. 500 mg v dávce užívané po transplantaci. To se rovná téměř 15 ml piva nebo 5 ml vína v jedné dávce.

Je škodlivý pro alkoholiky. Je nutno vzít v úvahu u těhotných a kojících žen, dětí a vysoce rizikových skupin, jako jsou pacienti s jaterním onemocněním, epilepsií nebo poraněním mozku.

Sandimmun obsahuje sorbitol

Pokud Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poradte se se svým lékařem, než začnete tento přípravek užívat.

3. Jak se Sandimmun užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý/á, poradte se se svým lékařem. Neužívejte více, než doporučenou dávku.

Dávkování určí vždy lékař podle Vašich individuálních potřeb. Příliš vysoká dávka může ovlivnit Vaše ledviny. Zvláště po transplantaci Vám budou prováděny pravidelné krevní testy a kontroly v nemocnici. To Vám dá možnost se se svým lékařem poradit o léčbě a mluvit o případných problémech, které můžete mít.

Jaké množství přípravku Sandimmun užívat

- Lékař určí přesnou dávku přípravku Sandimmun v závislosti na Vaší tělesné hmotnosti a charakteru léčby. Váš lékař Vám také řekne, jak často máte lék užívat.

- **U dospělých:**

Po transplantaci orgánů, kostní dřeně nebo po transplantaci kmenových buněk

- Celková denní dávka je obvykle mezi 2-15 mg/kg tělesné hmotnosti. Užívá se rozdělená do dvou dílčích dávek.
- Vyšší dávky se obvykle užívají před a těsně po Vaší transplantaci. Nižší dávky se používají po transplantaci orgánů nebo kostní dřeně při Vaší stabilizaci.
- Aby Vám Váš lékař mohl upravit dávku ideálně, musí provést krevní testy.

Endogenní uveitida

- Celková denní dávka je obvykle mezi 5-7 mg/kg tělesné hmotnosti. Užívá se rozdělená do dvou dílčích dávek.

Nefrotický syndrom

- Celková denní dávka pro dospělou osobu je obvykle 5 mg/kg tělesné hmotnosti. Užívá se rozdělená do dvou dílčích dávek. U pacientů s onemocněním ledvin by první dávka v každém dni neměla být vyšší než 2,5 mg/kg tělesné hmotnosti.

Těžká revmatoidní artritida

- Celková denní dávka je obvykle 3-5 mg/kg tělesné hmotnosti. Užívá se rozdělená do dvou dílčích dávek.

Psoriáza a atopická dermatitida

- Celková denní dávka je obvykle 2,5-5 mg/kg tělesné hmotnosti. Užívá se rozdělená do dvou dílčích dávek.

• U dětí:

Nefrotický syndrom

- Celková denní dávka u dětí je obvykle 6 mg/kg tělesné hmotnosti a den. Užívá se rozdělená do dvou dílčích dávek. U pacientů s onemocněním ledvin by první dávka v každém dni neměla být vyšší než 2,5 mg/kg tělesné hmotnosti.

Dodržujte přesně pokyny lékaře a nikdy neměňte dávku sami, i když se cítíte dobře.

Pokud Vám lékař změní jednu perorální lékovou formu cyklosporinu na druhou:

Po přechodu z jedné perorální lékové formy cyklosporinu na druhou:

- Krátkou dobu Vás lékař bude důkladněji sledovat.
- Mohou se u Vás objevit některé nežádoucí účinky. Pokud k tomu dojde, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Může být potřebná úprava dávkování. Nikdy neupravujte dávku sami, pokud Vám to lékař sám neřekne.

Kdy se Sandimmun užívá

Užívejte Sandimmun ve stejnou dobu každý den. Je to velmi důležité, pokud jste po transplantaci.

Jak se Sandimmun užívá

Vaše denní dávka by měla být podána ve dvou dílčích dávkách.

Vyjměte toboleku z blistru. Celou toboleku spolkněte a zapijte ji vodou.

Jak dlouho se Sandimmun užívá

Lékař Vám řekne, jak dlouho budete Sandimmun užívat, délka závisí to na tom, zda přípravek užíváte po transplantaci nebo při těžkém kožním onemocnění, revmatoidní artritidě, uveitidě nebo nefrotickém syndromu. Léčba těžké vyrážky obvykle trvá 8 týdnů.

Pokračujte v užívání přípravku Sandimmun tak dlouho, jak Vám řekl Váš lékař.

Pokud máte otázky, jak dlouho se Sandimmun má užívat, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Sandimmun než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku, než jste měl(a) užít, jděte se ihned poradit k lékaři nebo na nejbližší lékařskou pohotovost. Můžete potřebovat lékařskou pomoc.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Sandimmun

- Jestliže jste zapomněl(a) užít Sandimmun v obvyklou dobu, vezměte si ho, jakmile si vzpomenete, pokud to není v době, kdy byste měl(a) užít další dávku. Poté pokračujte jako dopsud.

- Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Sandimmun

Nepřerušujte léčbu přípravkem Sandimmun, dokud Vám lékař neřekne.

Pokračujte v užívání přípravku Sandimmun, i když se cítíte dobře. Přerušení léčby přípravkem Sandimmun může zvýšit riziko odmítnutí Vašeho transplantovaného orgánu.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být vážné

Sdělte svému lékaři, pokud zaznamenáte některý z následujících závažných nežádoucích účinků:

- Stejně jako jiné léky, které působí na imunitní systém, může cyklosporin ovlivnit schopnost těla bojovat proti infekci a může způsobit tumory nebo jiné karcinomy zejména na kůži. Příznakem infekce může být horečka nebo bolest v krku.
- Poruchy vidění, ztráta koordinace, nemotornost, ztráta paměti, obtíže s mluvením a porozuměním, svalová slabost. Toto mohou být příznaky infekce mozku nazývané progresivní multifokální leukoencefalopatie.
- Mozkové problémy s příznaky jako jsou křeče, zmatenost, dezorientace, snížená schopnost reakcí, změna osobnosti, pocit neklidu, nespavost, poruchy zraku, slepota, kóma, částečné nebo úplné ochrnutí, ztuhnutí šíje, ztráta koordinace s nebo bez neobvyklého řečového projevu nebo očního pohybu.
- Otok zadní části oka, který může být spojen s rozmazaným viděním. Poruchy zraku mohou být také vyvolány zvýšením tlaku v hlavě (benigní intrakraniální hypertenze).
- Jaterní poruchy a poškození s nebo bez zežloutnutí kůže a očí, nevolnost, ztráta chuti k jídlu a tmavá moč.
- Problémy s ledvinami, které mohou výrazně snížit množství moči.
- Nízká hladina červených krvinek a krevních destiček. Příznaky zahrnující bledou kůži, pocit únavy, udýchanost, tmavou moč (způsobeno rozpadem červených krvinek), tvorbu modřin nebo krvácení bez zjevných důvodů, pocit zmatenosti, dezorientovanost, snížená pozornost a problémy s ledvinami.

Další nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté nežádoucí účinky: *mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů.*

- Problémy s ledvinami.
- Vysoký krevní tlak.
- Bolest hlavy.
- Třes těla, který nelze ovládnout.
- Nadměrný růst ochlupení a vousů.
- Vysoké hladiny lipidů v krvi,

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, **sdělte to svému lékaři.**

Časté nežádoucí účinky: *mohou se vyskytnout u 1 až 10 ze 100 pacientů.*

- Záchvaty.
- Jaterní poruchy.
- Vysoká hladina cukrů v krvi.
- Únava.
- Ztráta chuti k jídlu.
- Pocit nevolnosti, zvracení, bolest břicha, zácpa, průjem.

- Nadměrný růst vlasů.
- Akné, návaly horka.
- Horečka.
- Nízká hladina bílých krvinek.
- Pocit znecitlivění nebo brnění/mravenčení.
- Bolest nebo slabost svalů, svalové křeče.
- Žaludeční vřed.
- Prerůstání dásní přes zuby.
- Vysoká hladina kyseliny močové a draslíku v krvi, nízká hladina hořčíku v krvi.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, **sdělte to svému lékaři**

Méně časté nežádoucí účinky: *mohou se vyskytnout u 1 až 10 z 1 000 pacientů.*

- Příznaky poruchy mozku zahrnující náhlé křeče, zmatenost, nespavost, dezorientaci, poruchy vidění, bezvědomí, pocit slabosti v nohou a ruku, poruchy hybnosti.
- Vyrážka.
- Celkové otoky.
- Nárůst tělesné hmotnosti.
- Snížení hladiny červených krvinek, snížení hladiny krevních destiček, což může zvýšit riziko krvácení.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, **sdělte to svému lékaři.**

Vzácné nežádoucí účinky: *mohou se vyskytnout u 1 až 10 z 10 000 pacientů.*

- Nervové problémy s pocitem necitlivosti nebo mravenčení v prstech na ruce a nohou.
- Zánět slinivky břišní s těžkou horní bolestí žaludku.
- Svalová slabost, ztráta svalového tonu, bolest svalů na nohou nebo ruce nebo na různých místech těla.
- Rozpad červených krvinek zahrnující problémy s ledvinami s příznaky jako je otok tváře, žaludku, rukou a/nebo nohou, snížení množství moči, dýchací obtíže, bolest na hrudi, křeče, bezvědomí.
- Poruchy menstruačního cyklu, zvětšení prsou u mužů.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, **sdělte to svému lékaři.**

Velmi vzácné nežádoucí účinky: *mohou se vyskytnout u 1 až 10 ze 100 000 pacientů.*

- Otok zadní části oka, který může být spojen se zvýšením tlaku uvnitř hlavy a poruchami zraku.

Pokud se tento nežádoucí účinek vyskytne v závažné míře, sdělte to svému lékaři.

Další nežádoucí účinky s neznámou frekvencí: frekvenci nelze z dostupných údajů určit.

- Jaterní poruchy s nebo bez zežloutnutí očí nebo kůže, nevolnost, ztráta chuti k jídlu, tmavá moč, otok tváře, nohou, rukou a/nebo celého těla.
- Krvácení pod kůží nebo petechie, náhlé krvácení bez zjevné příčiny.
- Migréna nebo těžká bolest hlavy s častým pocitem nevolnosti (nauzea, zvracení) a citlivostí na světlo.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, **sdělte to svému lékaři.**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Nejsou žádné další nežádoucí účinky, které lze očekávat u dětí a dospívajících ve srovnání s dospělými.

5. Jak přípravek Sandimmun uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené krabičce.

- Neuchovávejte tobolky na horkém místě (maximální teplota 30 °C).
- Ponechte tobolky v blistru. Vyjměte je pouze tehdy, když se je zrovna chystáte užít.
- Po otevření blistru je patrný charakteristický zápach, který je normální a neznamena snížení kvality přípravku.
- Nevyhazujte žádné léky do odpadních vod nebo do domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak vyhodit léky, které nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Sandimmun obsahuje

- Léčivou látkou je cyklosporin. Každá tobolka obsahuje 25 mg ciclosporinum.
- Dalšími složkami jsou:
 - Obsah tobolky: bezvodý ethanol, kukuřičný olej esterifikovaný, čištěný kukuřičný olej.
 - Obal tobolky: červený oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E 171), glycerol 85%, sorbitolový sirup, želatina.
- Léčivou látkou je cyklosporin. Každá tobolka obsahuje 50 mg ciclosporinum.
- Dalšími složkami jsou:
 - Obsah tobolky: bezvodý ethanol, kukuřičný olej esterifikovaný, čištěný kukuřičný olej.
 - Obal tobolky: černý oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), glycerol 85%, sorbitolový sirup, želatina.
- Léčivou látkou je cyklosporin. Každá tobolka obsahuje 100 mg ciclosporinum.
- Dalšími složkami jsou:
 - Obsah tobolky: bezvodý ethanol, kukuřičný olej esterifikovaný, čištěný kukuřičný olej.
 - Obal tobolky: červený oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), glycerol 85%, sorbitolový sirup, želatina.

Jak přípravek Sandimmun vypadá a co obsahuje toto balení

Sandimmun 25 mg měkké tobolky jsou růžové a oválné.

Sandimmun 50 mg měkké tobolky jsou tmavě žluté a podlouhlé.

Sandimmun 100 mg měkké tobolky jsou starorůžové a podlouhlé.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[Doplní se na národní úrovni]

{Název a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP registrován pod těmito názvy:

{<{Název členského státu}> <{Název léčivého přípravku}>

<{Název členského státu}> <{Název léčivého přípravku}>

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/YYYY} {month YYYY}.

[Doplní se na národní úrovni]

Příbalová informace: informace pro pacienta

Sandimmun 100 mg/ml perorální roztok Ciclosporinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Sandimmun a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Sandimmun užívat
3. Jak se přípravek Sandimmun užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Sandimmun uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Sandimmun a k čemu se používá

Co je Sandimmun

Název Vašeho léku je Sandimmun. Obsahuje léčivou látku cyklosporin. Patří do skupiny léků známých jako imunosupresiva. Tyto léky se používají ke snížení imunitní reakce.

K čemu se Sandimmun používá a jak Sandimmun účinkuje

- **Přípravek Sandimmun se užívá ke kontrole reakcí Vašeho imunitního systému** v případě transplantace orgánů, transplantace kostní dřeně a transplantace kmenových buněk. Sandimmun se užívá k prevenci odmítnutí transplantovaného orgánu pomocí zabránění tvorby určitých buněk, které by normálně napadaly transplantovanou tkáň.
- **Jestliže máte autoimunitní onemocnění**, kdy imunitní systém Vašeho těla napadá Vaše vlastní buňky, Sandimmun zastaví tuto imunitní reakci. Tato onemocnění zahrnují oční choroby, které ohrožují Váš zrak (endogenní uveitida, včetně Behčetovy uveitidy), závažné kožní choroby (atopická dermatitida nebo ekzém, psoriáza), závažnou revmatoidní artritidu a onemocnění ledvin nazývané nefrotický syndrom.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Sandimmun užívat

Pokud užíváte Sandimmun po transplantaci, musí být přípravek předepsán pouze lékařem, který má zkušenosti s transplantací a/nebo s autoimunitními onemocněními.

Doporučení v této příbalové informaci se mohou lišit v závislosti na tom, zda užíváte léky na transplantaci nebo pro autoimunitní onemocnění.

Pečlivě dodržujte instrukce lékaře. Mohou se lišit od obecných informací uvedených v této příbalové informaci.

Neužívejte Sandimmun:

- jestliže jste alergický/á na cyklosporin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- s přípravky obsahujícími *Hypericum perforatum* (třezalku tečkovanou)
- s přípravky obsahujícími *dabigatran-etexilát* (užívaný k prevenci vzniku krevních sraženin po operacích) nebo *bosentan* a *aliskiren* (užívány ke snížení vysokého krevního tlaku).

Neužívejte Sandimmun a informujte svého lékaře, pokud se cokoli z výše uvedeného vztahuje na Vás. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se svým lékařem, než začnete Sandimmun užívat.

Upozornění a opatření

Před a během léčby přípravkem Sandimmun informujte svého lékaře:

- máte-li jakékoli známky infekce, jako je horečka nebo bolesti v krku. Sandimmun tlumí imunitní systém a může ovlivnit schopnost Vašeho těla bojovat proti infekcím;
- pokud máte problémy s játry;
- pokud máte problémy s ledvinami. Lékař bude provádět pravidelně krevní testy a může tak měnit Vaši dávku dle potřeby;
- pokud se u Vás objeví vysoký krevní tlak. Lékař Vám bude pravidelně kontrolovat krevní tlak a může Vám dát lék na snížení krevního tlaku, je-li potřeba;
- pokud máte nízkou hladinu hořčiku v těle. Lékař Vám může doporučit užívání doplňků stravy s hořčíkem, zvláště pokud jste po transplantaci;
- pokud máte vysokou hladinu draslíku v krvi;
- pokud máte dnu;
- pokud musíte být očkováni.

Pokud se cokoli z výše uvedeného vztahuje na Vás před nebo během léčby přípravkem Sandimmun, informujte ihned svého lékaře.

Sluneční záření a ochrana před sluncem

Sandimmun tlumí imunitní systém. To zvyšuje riziko vzniku rakoviny, zejména kůže a lymfatického systému. Omezte vystavování se přímému slunečnímu a UV záření, tím že:

- budete nosit vhodný ochranný oděv;
- budete často používat opalovací krémy s vysokým ochranným faktorem.

Poradte se svým lékařem, než začnete Sandimmun užívat:

- pokud máte nebo jste měl(a) problémy s alkoholem;
- pokud máte epilepsii;
- pokud máte nějaké problémy s játry;
- pokud jste těhotná;
- pokud kojíte;
- pokud je tento lék předepsán dítěti.

Pokud se cokoli z výše uvedeného vztahuje na Vás (nebo pokud si nejste jistý/á), informujte svého lékaře dříve, než začnete Sandimmun užívat. To proto, že tento přípravek obsahuje alkohol (viz odstavec níže „Sandimmun obsahuje ethanol“).

Sledování během léčby přípravkem Sandimmun

Lékař bude u Vás kontrolovat:

- **hladinu cyklosporinu v krvi**, zvláště pacientům po transplantaci;
- **krevní tlak** před zahájením léčby a pravidelně během léčby;
- **funkci jater a ledvin**;
- **hladinu krevních lipidů** (tuků).

Pokud máte jakékoli otázky, jak Sandimmun účinkuje nebo proč tento lék užíváte právě Vy, zeptejte se svého lékaře.

Navíc, pokud užíváte Sandimmun pro jiné indikace než transplantace (střední nebo zadní uveitida a Behcetova uveitida, atopická dermatitida, těžká revmatoidní artritida nebo nefrotický syndrom), neužívejte Sandimmun:

- pokud máte problém s ledvinami (vyjma nefrotického syndromu);
- pokud máte infekci, která není kontrolována léky;

- pokud máte jakýkoli typ rakoviny;
- pokud máte vysoký krevní tlak (hypertenzi), který není pod kontrolou léků. Jestliže dojde ke zvýšení krevního tlaku, který nelze kontrolovat, během léčby, Váš lékař by měl léčbu přípravkem Sandimmun ukončit.

Neužívejte Sandimmun a informujte svého lékaře, pokud se cokoli z výše uvedeného vztahuje na Vás. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se svým lékařem, než začnete Sandimmun užívat.

Pokud se léčíte pro Behçetovu uveitidu, Váš lékař bude pečlivě sledovat neurologické příznaky (například: zvýšení zapomnětlivosti, změny osobnosti v průběhu času, psychiatrické poruchy nebo poruchy nálady, pocit pálení v končetinách, snížení citu v končetinách, pocit brnění v končetinách, slabost končetin, poruchy chůze, bolest hlavy s nebo bez nevolnosti a zvracení, poruchy vidění včetně omezeného pohybu oka).

Pacienti s psoriázou, atopickou dermatitidou a starší pacienti budou při léčbě přípravkem Sandimmun pečlivě sledováni. Při léčbě psoriázy přípravkem Sandimmun nesmíte být současně léčeni UVB ozařováním nebo fototerapií.

Děti a dospívající

Sandimmun by neměl být podáván dětem pro netransplantační indikace, kromě léčby nefrotického syndromu.

Starší pacienti (65 let a více)

U starších pacientů jsou zkušenosti s přípravkem Sandimmun pouze omezené. Váš lékař bude sledovat funkci ledvin. Pokud je Vám více než 65 let a trpíte psoriázou nebo atopickou dermatitidou, budete léčeni přípravkem Sandimmun pouze v nevyhnutelných těžkých případech.

Další léčivé přípravky a Sandimmun

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Především upozorněte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některý z následujících léků před nebo během léčby přípravkem Sandimmun:

- Léky, které mohou mít vliv na hladinu draslíku. Jsou to léky, které obsahují draslík, přípravky doplňující draslík, odvodňující léky (diuretika) nazývané kalium (draslík) šetřící diuretika a některé léky, které snižují krevní tlak.
- Methotrexát. Tento lék se užívá k léčbě tumorů, těžké psoriázy a závažné revmatoidní artritidy.
- Léky, které mohou zvýšit nebo snížit hladinu cyklosporinu v krvi (účinná látka přípravku Sandimmun). Lékař může kontrolovat hladinu cyklosporinu v krvi při zahájení nebo ukončení léčby jinými léky.
 - Léky, které mohou zvýšit hladinu cyklosporinu v krvi: antibiotika (jako je erytromycin nebo azitromycin), léčiva s účinkem proti plísním (vorikonazol, itraconazol), léky užívané k léčbě srdečních potíží nebo vysokého krevního tlaku (diltiazem, nikardipin, verapamil, amiodaron), metoklopramid (k zastavení nevolnosti), perorální antikoncepce, danazol (používá se k léčbě menstruačních potíží), léky používané k léčbě dny (alopurinol), kyselina cholová a její deriváty (používá se k léčbě žlučových kamenů), inhibitory proteázy používané k léčbě HIV, imatinib (používaný k léčbě leukémie a tumorů), kolchicin, telaprevir (k léčbě hepatitidy C).
 - Léky, které mohou snížit hladinu cyklosporinu v krvi: barbituráty (léky napomáhající usnout), některé léky proti křečím (jako je karbamazepin nebo fenytoin), oktreotid užívaný k léčbě akromegalie nebo neuroendokrinních tumorů ve středě, antibakteriální léky používané k léčbě tuberkulózy, orlistat (používá se k hubnutí), bylinné léky obsahující třezalku tečkovanou, tiklopidin (užívaný po mrtvici), některé léky snižující krevní tlak (bosentan) a terbinafin (antimykotikum, lék používaný k léčbě infekcí prstů a nehtů).
- Léky, které mohou ovlivnit Vaše ledviny. Mezi ně patří: antibakteriální léky (gentamicin, tobramycin, ciprofloxacin), léky proti plísním obsahující amfotericin B, léky užívané při infekcích močových cest, které obsahují trimetoprim, léky na rakovinu, které obsahují melfalan, léky snižující tvorbu žaludeční kyseliny (typu antagonisté H₂ receptorů), takrolimus, léky proti

bolesti (nesteroidní protizánětlivé léky jako diklofenak), fibráty (užívají se ke snížení množství tuků v krvi).

- Nifedipin. Tento lék se užívá k léčbě vysokého krevního tlaku a srdeční bolesti. Pokud užíváte nifedipin během léčby cyklosporinem, může se u Vás vyskytnout otok dásní, který by mohl růst přes Vaše zuby.
- Digoxin (používá se k léčbě srdečních obtíží), léky na snížení cholesterolu (inhibitory HMG-CoA reductázy nazývané statiny), prednisolon, etoposid (užíván k léčbě rakoviny), repaglinid (antidiabetikum), imunosupresiva (everolimus, sirolimus), ambrisentan a specifické léky proti rakovině tzv. antracykliny (jako je doxorubicin).

Pokud se cokoli z výše uvedeného vztahuje na Vás (nebo pokud si nejste jistý/á), informujte svého lékaře dříve, než začnete Sandimmun užívat.

Sandimmun s jídlem a pitím

Nejezte grapefruit ani nepijte grapefruitový džus, protože tím může být ovlivněn účinek přípravku Sandimmun.

Těhotenství a kojení

Poradte se svým lékařem nebo lékárníkem než začnete přípravek používat. Váš lékař s Vámi prodiskutuje potenciální riziko užívání přípravku Sandimmun během těhotenství.

- **Informujte svého lékaře, pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět.** Zkušenosti s přípravkem Sandimmun během těhotenství jsou omezené. Obecně, Sandimmun by neměl být užíván v těhotenství. Pokud je třeba lék užívat během těhotenství, Váš lékař s Vámi probere přínosy a možná rizika spojená s užíváním v těhotenství.
- **Informujte svého lékaře, pokud kojíte.** Kojení se nedoporučuje během léčby přípravkem Sandimmun, protože cyklosporin přechází do mateřského mléka. To může poškodit Vaše dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Sandimmun obsahuje alkohol, což může ovlivnit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Sandimmun obsahuje přibližně 12 % obj. alkoholu, tj. 500 mg v dávce užívané po transplantaci. To se rovná téměř 15 ml piva nebo 5 ml vína v jedné dávce.

Je škodlivý pro alkoholiky. Je nutno vzít v úvahu u těhotných a kojících žen, dětí a vysoce rizikových skupin, jako jsou pacienti s jaterním onemocněním, epilepsií nebo poraněním mozku.

Sandimmun obsahuje ricinový olej

Sandimmun obsahuje ricinový olej, což může způsobit podráždění žaludku a průjem.

3. Jak se Sandimmun užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se se svým lékařem. Neužívejte více, než doporučenou dávku.

Dávkování určí vždy lékař podle Vašich individuálních potřeb. Příliš vysoká dávka může ovlivnit Vaše ledviny. Zvláště po transplantaci Vám budou prováděny pravidelné krevní testy a kontroly v nemocnici. To Vám dá možnost se se svým lékařem poradit o léčbě a mluvit o případných problémech, které můžete mít.

Jaké množství přípravku Sandimmun užívat

- Lékař určí přesnou dávku přípravku Sandimmun v závislosti na Vaší tělesné hmotnosti a charakteru léčby. Váš lékař Vám také řekne, jak často máte lék užívat.
- **U dospělých:**
Po transplantaci orgánů, kostní dřeně nebo po transplantaci kmenových buněk
 - Celková denní dávka je obvykle mezi 2-15 mg/kg tělesné hmotnosti. Užívá se rozdělená do dvou dílčích dávek.

- Vyšší dávky se obvykle užívají před a těsně po Vaší transplantaci. Nižší dávky se používají po transplantaci orgánů nebo kostní dřeně při Vaší stabilizaci.
- Aby Vám Váš lékař mohl upravit dávku ideálně, musí provést krevní testy.

Endogenní uveitida

- Celková denní dávka je obvykle mezi 5-7 mg/kg tělesné hmotnosti. Užívá se rozdělená do dvou dílčích dávek.

Nefrotický syndrom

- Celková denní dávka pro dospělou osobu je obvykle 5 mg/kg tělesné hmotnosti. Užívá se rozdělená do dvou dílčích dávek. U pacientů s onemocněním ledvin by první dávka v každém dni neměla být vyšší než 2,5 mg/kg tělesné hmotnosti.

Těžká revmatoidní artritida

- Celková denní dávka je obvykle 3-5 mg/kg tělesné hmotnosti. Užívá se rozdělená do dvou dílčích dávek.

Psoriáza a atopická dermatitida

- Celková denní dávka je obvykle 2,5-5 mg/kg tělesné hmotnosti. Užívá se rozdělená do dvou dílčích dávek.

- **U dětí:**

Nefrotický syndrom

- Celková denní dávka u dětí je obvykle 6 mg/kg tělesné hmotnosti a den. Užívá se rozdělená do dvou dílčích dávek. U pacientů s onemocněním ledvin by první dávka v každém dni neměla být vyšší než 2,5 mg/kg tělesné hmotnosti.

Dodržujte přesně pokyny lékaře a nikdy neměňte dávku sami, i když se cítíte dobře.

Pokud Vám lékař změní jednu perorální lékovou formu cyklosporinu na druhou:

Po přechodu z jedné perorální lékové formy cyklosporinu na druhou:

- Krátkou dobu Vás lékař bude důkladněji sledovat.
- Mohou se u Vás objevit některé nežádoucí účinky. Pokud k tomu dojde, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Může být potřebná úprava dávkování. Nikdy neupravujte dávku sami, pokud Vám to lékař sám neřekne.

Kdy se Sandimmun užívá

Užívejte Sandimmun ve stejnou dobu každý den. Je to velmi důležité, pokud jste po transplantaci.

Jak se Sandimmun užívá



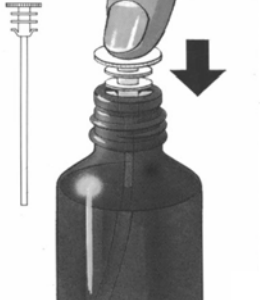
Vaše denní dávka by měla být podána ve dvou dílčích dávkách.

- Při prvním použití postupujte podle kroků 1 až 9.
- Při dalším použití postupujte podle kroků 5 až 9.

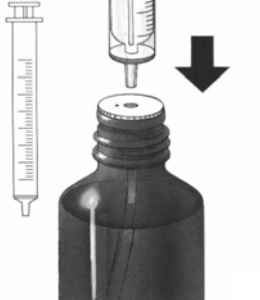

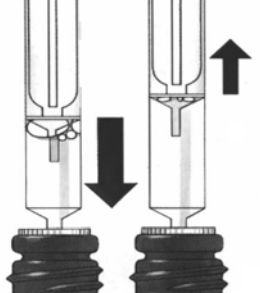
Zahájení nové lahvičky Sandimmun perorální roztok

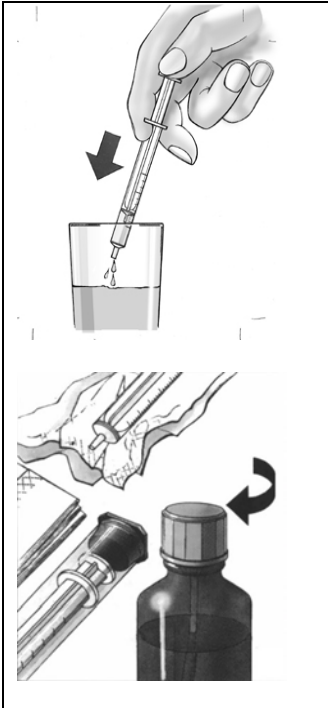
- | | |
|----|---|
| 1. | Odklopte kryt ve středu kovového uzávěru. |
|----|---|



2.	Odstraňte kompletně celý kovový uzávěr.	
3.	Odstraňte černou zátku a vyhoďte ji.	
4.	Zatlačte kanylu s bílým uzávěrem pevně do hrdla lahvičky.	

Měření dávky

5.	<p>Podle velikosti předepsaného objemu vyberte odpovídající stříkačku:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pro objem do 1 ml použijte stříkačku o objemu 1 ml. - Pro objem větší než 1 ml použijte stříkačku o objemu 4 ml. <p>Na bílý uzávěr nasadíte ústí stříkačky.</p>	
6.	<p>Natáhněte předepsaný objem léku:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Poloha spodního kroužku pístu na stupnici souhlasí s předepsaným objemem. 	
7.	<p>Natáhněte a vytáhněte obsah stříkačky několikrát.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tím odstraníte velké vzduchové bubliny. Přítomnost několika nepatrných bublinek není důležitá a neovlivní dávkování. <p>Ujistěte se, že je ve stříkačce správné množství léku. Pak vyjměte stříkačku z lahvičky.</p>	

<p>8.</p> <p>9.</p>	<p>Obsah stříkačky vystříkněte do malé skleničky s trochou tekutiny, nejlépe s pomerančovým nebo jablečným džusem.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ujistěte se, že přiložená stříkačka nepřišla do styku s tekutinou ve skleničce. - Obsah skleničky zamíchejte a okamžitě celý obsah vypijte. <p>Po použití osušte stříkačku pouze zvenku suchým hadříkem.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Poté ji vraťte do obalu. - Bílý uzávěr s kanylou zůstávají v lahvičce. - Lahvičku uzavřete přiloženým krytem. 	
---------------------	--	---

Jak dlouho se Sandimmun užívá

Lékař Vám řekne, jak dlouho budete Sandimmun užívat, délka závisí to na tom, zda přípravek užíváte po transplantaci nebo při těžkém kožním onemocnění, revmatoidní artritidě, uveitidě nebo nefrotickém syndromu. Léčba těžké vyrážky obvykle trvá 8 týdnů.

Pokračujte v užívání přípravku Sandimmun tak dlouho, jak Vám řekl Váš lékař.

Pokud máte otázky, jak dlouho se Sandimmun má užívat, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Sandimmun než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku, než jste měl(a) užít, jděte se ihned poradit k lékaři nebo na nejbližší lékařskou pohotovost. Můžete potřebovat lékařskou pomoc.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Sandimmun

- Jestliže jste zapomněl(a) užít Sandimmun v obvyklou dobu, vezměte si ho, jakmile si vzpomenete, pokud to není v době, kdy byste měl(a) užít další dávku. Poté pokračujte jako dopsud.
- Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Sandimmun

Nepřerušujte léčbu přípravkem Sandimmun, dokud Vám lékař neřekne.

Pokračujte v užívání přípravku Sandimmun, i když se cítíte dobře. Přerušení léčby přípravkem Sandimmun může zvýšit riziko odmítnutí Vašeho transplantovaného orgánu.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být vážné

Sdělte svému lékaři, pokud zaznamenáte některý z následujících závažných nežádoucích účinků:

- Stejně jako jiné léky, které působí na imunitní systém, může cyklosporin ovlivnit schopnost těla bojovat proti infekci a může způsobit tumory nebo jiné karcinomy zejména na kůži. Příznakem infekce může být horečka nebo bolest v krku.
- Poruchy vidění, ztráta koordinace, nemotornost, ztráta paměti, obtíže s mluvením a porozuměním, svalová slabost. Toto mohou být příznaky infekce mozku nazývané progresivní multifokální leukoencefalopatie.
- Mozkové problémy s příznaky jako jsou křeče, zmatenost, dezorientace, snížená schopnost reakcí, změna osobnosti, pocit neklidu, nespavost, poruchy zraku, slepota, kóma, částečné nebo úplné ochrnutí, ztuhnutí šíje, ztráta koordinace s nebo bez neobvyklého řečového projevu nebo očního pohybu.
- Otok zadní části oka, který může být spojen s rozmazaným viděním. Poruchy zraku mohou být také vyvolány zvýšením tlaku v hlavě (benigní intrakraniální hypertenze).
- Jaterní poruchy a poškození s nebo bez zežloutnutí kůže a očí, nevolnost, ztráta chuti k jídlu a tmavá moč.
- Problémy s ledvinami, které mohou výrazně snížit množství moči.
- Nízká hladina červených krvinek a krevních destiček. Příznaky zahrnující bledou kůži, pocit únavy, udýchanost, tmavou moč (způsobeno rozpadem červených krvinek), tvorbu modřin nebo krvácení bez zjevných důvodů, pocit zmatenosti, dezorientovanost, snížená pozornost a problémy s ledvinami.

Další nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté nežádoucí účinky: *mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů.*

- Problémy s ledvinami.
- Vysoký krevní tlak.
- Bolest hlavy.
- Třes těla, který nelze ovládnout.
- Nadměrný růst ochlupení a vousů.
- Vysoké hladiny lipidů v krvi,

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, **sdělte to svému lékaři.**

Časté nežádoucí účinky: *mohou se vyskytnout u 1 až 10 ze 100 pacientů.*

- Záchvaty.
- Jaterní poruchy.
- Vysoká hladina cukrů v krvi.
- Únava.
- Ztráta chuti k jídlu.
- Pocit nevolnosti, zvracení, bolest břicha, zácpa, průjem.
- Nadměrný růst vlasů.
- Akné, návaly horka.
- Horečka.
- Nízká hladina bílých krvinek.
- Pocit znecitlivění nebo brnění/mravenčení.
- Bolest nebo slabost svalů, svalové křeče.
- Žaludeční vřed.
- Přerůstání dásní přes zuby.
- Vysoká hladina kyseliny močové a draslíku v krvi, nízká hladina hořčíku v krvi.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, **sdělte to svému lékaři**

Méně časté nežádoucí účinky: *mohou se vyskytnout u 1 až 10 z 1 000 pacientů.*

- Příznaky poruchy mozku zahrnující náhlé křeče, zmatenost, nespavost, dezorientaci, poruchy vidění, bezvědomí, pocit slabosti v nohou a ruku, poruchy hybnosti.
- Vyrážka.
- Celkové otoky.
- Nárůst tělesné hmotnosti.

- Snížení hladiny červených krvinek, snížení hladiny krevních destiček, což může zvýšit riziko krvácení.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, **sdělte to svému lékaři**.

Vzácné nežádoucí účinky: *mohou se vyskytnout u 1 až 10 z 10 000 pacientů.*

- Nervové problémy s pocitem necitlivosti nebo mravenčení v prstech na ruce a nohy.
- Zánět slinivky břišní s těžkou horní bolestí žaludku.
- Svalová slabost, ztráta svalového tonu, bolest svalů na nohy nebo ruce nebo na různých místech těla.
- Rozpad červených krvinek zahrnující problémy s ledvinami s příznaky jako je otok tváře, žaludku, rukou a/nebo nohou, snížení množství moči, dýchací obtíže, bolest na hrudi, křeče, bezvědomí.
- Poruchy menstruačního cyklu, zvětšení prsou u mužů.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, **sdělte to svému lékaři**.

Velmi vzácné nežádoucí účinky: *mohou se vyskytnout u 1 až 10 ze 100 000 pacientů.*

- Otok zadní části oka, který může být spojen se zvýšením tlaku uvnitř hlavy a poruchami zraku.
- Pokud se tento nežádoucí účinek vyskytne v závažné míře, sdělte to svému lékaři.

Další nežádoucí účinky s neznámou frekvencí: frekvenci nelze z dostupných údajů určit.

- Jaterní poruchy s nebo bez zežloutnutí očí nebo kůže, nevolnost, ztráta chuti k jídlu, tmavá moč, otok tváře, nohou, rukou a/nebo celého těla.
- Krvácení pod kůží nebo petechie, náhlé krvácení bez zjevné příčiny.
- Migréna nebo těžká bolest hlavy s častým pocitem nevolnosti (nauzea, zvracení) a citlivostí na světlo.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, **sdělte to svému lékaři**.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Nejsou žádné další nežádoucí účinky, které lze očekávat u dětí a dospívajících ve srovnání s dospělými.

5. Jak přípravek Sandimmun uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené krabičce.
- Uchovávejte při pokojové teplotě (15-30 °C).
- Neuchovávejte v chladničce.
- Pokud je přípravek vložen do lednice omylem, nechte jej vytemperovat na pokojovou teplotu před dalším užitím. Vločky nebo malé částičky (sedimenty) v přípravku nemají vliv na účinnost ani bezpečnost přípravku. Dávku lze stále měřit správně s injekční stříkačkou.
- Obsah lahvičky je stabilní po dobu 2 měsíců. Po uplynutí této doby byste měli použít novou láhev.
- Nevyhazujte žádné léky do odpadních vod nebo do domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak vyhodit léky, které nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Sandimmun obsahuje

- Léčivou látkou je cyklosporin. 1 ml perorálního roztoku obsahuje 100 mg cyklosporinu.
- Dalšími složkami jsou: bezvodý ethanol, kukuřičný olej esterifikovaný, čištěný kukuřičný olej.

Jak přípravek Sandimmun vypadá a co obsahuje toto balení

Sandimmun je perorální roztok. Je to čirá, žlutá až hnědožlutá tekutina s malým množstvím jemného sedimentu.

Je k dispozici v 50 ml lahvičkách ze skla se 2 stříkačkami k odměření dávky.

- Stříkačka o objemu 1 ml je určena k odměření dávek do 1 ml nebo menší. Každý dílek stupnice stříkačky obsahuje 0,05 ml a odpovídá 5 mg cyklosporinu.
- Stříkačka o objemu 4 ml je určena k odměření dávek vyšších než 1 ml až do objemu 4 ml. Každý dílek stupnice stříkačky obsahuje 0,1 ml a odpovídá 10 mg cyklosporinu.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[Doplní se na národní úrovni]

{Název a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP registrován pod těmito názvy:

{<{Název členského státu}> <{Název léčivého přípravku}>

<{Název členského státu}> <{Název léčivého přípravku}>

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/YYYY} {month YYYY}.

[Doplní se na národní úrovni]

Příbalová informace: informace pro pacienta

Sandimmun 50 mg/ml koncentrát pro infuzi Ciclosporinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Sandimmun a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost před použitím přípravku Sandimmun
3. Jak se Sandimmun používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Sandimmun uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Sandimmun a k čemu se používá

Co je Sandimmun

Název Vašeho léku je Sandimmun. Obsahuje léčivou látku cyklosporin. Koncentrát se používá k přípravě roztoku, který se podává intravenózní infuzí. Patří do skupiny léků známých jako imunosupresiva. Tyto léky se používají ke snížení imunitní reakce.

K čemu se Sandimmun používá a jak Sandimmun účinkuje

Sandimmun se používá ke kontrole imunitního systému těla po transplantaci orgánů, včetně transplantace kostní dřeně a transplantace kmenových buněk. Používá se k prevenci odmítnutí transplantovaného orgánu pomocí zabránění tvorby určitých buněk, které by normálně napadaly transplantovanou tkáň.

2. Čemu musíte věnovat pozornost před použitím přípravku Sandimmun

Sandimmun Vám může být předepsán pouze lékařem se zkušenostmi s transplantacemi.

Pečlivě dodržujte instrukce lékaře. Mohou se lišit od obecných informací uvedených v této příbalové informaci.

Nepoužívejte Sandimmun:

- jestliže jste alergický/á na cyklosporin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6); viz také níže „Sandimmun obsahuje ricinomakrogol a ethanol“).
- s přípravky obsahujícími *Hypericum perforatum* (třezalku tečkovanou)
- s přípravky obsahujícími dabigatran-etexilát (užívaný k prevenci vzniku krevních sraženin po operacích) nebo bosentan a aliskiren (užívané ke snížení vysokého krevního tlaku).

Neužívejte Sandimmun a informujte svého lékaře, pokud se cokoli z výše uvedeného vztahuje na Vás. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se svým lékařem, než začnete Sandimmun užívat.

Upozornění a opatření

Před a během léčby přípravkem Sandimmun informujte svého lékaře:

- máte-li jakékoli známky infekce, jako je horečka nebo bolesti v krku. Sandimmun tlumí imunitní systém a může ovlivnit schopnost Vašeho těla bojovat proti infekcím;
- pokud máte problémy s játry;
- pokud máte problémy s ledvinami. Lékař bude provádět pravidelně krevní testy a může tak měnit Vaši dávku dle potřeby;
- pokud se u Vás objeví vysoký krevní tlak. Lékař Vám bude pravidelně kontrolovat krevní tlak a může Vám dát lék na snížení krevního tlaku, je-li potřeba;
- pokud máte nízkou hladinu hořčiku v těle. Lékař Vám může doporučit užívání doplňků stravy s hořčíkem, zvláště pokud jste po transplantaci;
- pokud máte vysokou hladinu draslíku v krvi;
- pokud máte dnu;
- pokud musíte být očkováni.

Pokud se cokoli z výše uvedeného vztahuje na Vás před nebo během léčby přípravkem Sandimmun, informujte ihned svého lékaře.

Sluneční záření a ochrana před sluncem

Sandimmun tlumí imunitní systém. To zvyšuje riziko vzniku rakoviny, zejména kůže a lymfatického systému. Omezte vystavování se přímému slunečnímu a UV záření, tím že:

- budete nosit vhodný ochranný oděv;
- budete často používat opalovací krémy s vysokým ochranným faktorem.

Poradte se svým lékařem, než začnete Sandimmun užívat:

- pokud máte nebo jste měl(a) problémy s alkoholem;
- pokud máte epilepsii;
- pokud máte nějaké problémy s játry;
- pokud jste těhotná;
- pokud kojíte;
- pokud je tento lék předepsán dítěti.

Pokud se cokoli z výše uvedeného vztahuje na Vás (nebo pokud si nejste jistý/á), informujte svého lékaře dříve, než začnete Sandimmun užívat. To proto, že tento přípravek obsahuje alkohol (viz odstavec níže „Sandimmun obsahuje ricinolakrogol a ethanol“).

Sledování během léčby přípravkem Sandimmun

Lékař bude u Vás kontrolovat:

- **hladinu cyklosporinu v krvi**, zvláště pacientům po transplantaci;
- **krevní tlak** před zahájením léčby a pravidelně během léčby;
- **funkci jater a ledvin**;
- **hladinu krevních lipidů** (tuků).

Pokud máte jakékoli otázky, jak Sandimmun účinkuje nebo proč tento lék užíváte právě Vy, zeptejte se svého lékaře.

Děti a dospívající

S použitím přípravku Sandimmun u dětí jsou omezené zkušenosti.

Starší pacienti (65 let a více)

U starších pacientů jsou zkušenosti s přípravkem Sandimmun pouze omezené. Váš lékař bude sledovat funkci ledvin. Pokud je Vám více než 65 let a trpíte psoriázou nebo atopickou dermatitidou, budete léčeni přípravkem Sandimmun pouze v nevyhnutelných těžkých případech.

Další léčivé přípravky a Sandimmun

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Především upozorněte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některý z následujících léků před nebo během léčby přípravkem Sandimmun:

- Léky, které mohou mít vliv na hladinu draslíku. Jsou to léky, které obsahují draslík, přípravky doplňující draslík, odvodňující léky (diuretika) nazývané kalium (draslík) šetřící diuretika a některé léky, které snižují krevní tlak.
- Methotrexát. Tento lék se užívá k léčbě tumorů, těžké psoriázy a závažné revmatoidní artritidy.
- Léky, které mohou zvýšit nebo snížit hladinu cyklosporinu v krvi (účinná látka přípravku Sandimmun). Lékař může kontrolovat hladinu cyklosporinu v krvi při zahájení nebo ukončení léčby jinými léky.
 - Léky, které mohou zvýšit hladinu cyklosporinu v krvi: antibiotika (jako je erytromycin nebo azitromycin), léčiva s účinkem proti plísním (vorikonazol, itrakonazol), léky užívané k léčbě srdečních potíží nebo vysokého krevního tlaku (diltiazem, nikardipin, verapamil, amiodaron), metoklopramid (k zastavení nevolnosti), perorální antikoncepce, danazol (používá se k léčbě menstruačních potíží), léky používané k léčbě dny (alopurinol), kyselina cholová a její deriváty (používá se k léčbě žlučových kamenů), inhibitory proteázy používané k léčbě HIV, imatinib (používaný k léčbě leukémie a tumorů), kolchicin, telaprevir (k léčbě hepatitidy C).
 - Léky, které mohou snížit hladinu cyklosporinu v krvi: barbituráty (léky napomáhající usnout), některé léky proti křečím (jako je karbamazepin nebo fenytoin), oktreotid užívaný k léčbě akromegalie nebo neuroendokrinních tumorů ve střevě, antibakteriální léky používané k léčbě tuberkulózy, orlistat (používá se k hubnutí), bylinné léky obsahující třezalku tečkovanou, tiklopidin (užívaný po mrtvici), některé léky snižující krevní tlak (bosentan) a terbinafin (antimykotikum, lék používaný k léčbě infekcí prstů a nehtů).
- Léky, které mohou ovlivnit Vaše ledviny. Mezi ně patří: antibakteriální léky (gentamicin, tobramycin, ciprofloxacin), léky proti plísním obsahující amfotericin B, léky užívané při infekcích močových cest, které obsahují trimetoprim, léky na rakovinu, které obsahují melfalan, léky snižující tvorbu žaludeční kyseliny (typu antagonisté H₂ receptorů), takrolimus, léky proti bolesti (nesteroidní protizánětlivé léky jako diklofenak), fibráty (užívají se ke snížení množství tuků v krvi).
- Nifedipin. Tento lék se užívá k léčbě vysokého krevního tlaku a srdeční bolesti. Pokud užíváte nifedipin během léčby cyklosporinem, může se u Vás vyskytnout otok dásní, který by mohl růst přes Vaše zuby.
- Digoxin (používá se k léčbě srdečních obtíží), léky na snížení cholesterolu (inhibitory HMG-CoA reductázy nazývané statiny), prednisolon, etoposid (užíván k léčbě rakoviny), repaglinid (antidiabetikum), imunosupresiva (everolimus, sirolimus), ambrisentan a specifické léky proti rakovině tzv. antracykliny (jako je doxorubicin).

Pokud se cokoli z výše uvedeného vztahuje na Vás (nebo pokud si nejste jistý/á), informujte svého lékaře dříve, než začnete Sandimmun užívat.

Sandimmun s jídlem a pitím

Nejezte grapefruit ani nepijte grapefruitový džus, protože tím může být ovlivněn účinek přípravku Sandimmun.

Těhotenství a kojení

Poradte se svým lékařem nebo lékárníkem než začnete přípravek používat. Váš lékař s Vámi prodiskutuje potenciální riziko užívání přípravku Sandimmun během těhotenství.

- **Informujte svého lékaře, pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět.** Zkušenosti s přípravkem Sandimmun během těhotenství jsou omezené. Obecně, Sandimmun by neměl být užíván v těhotenství. Pokud je třeba lék užívat během těhotenství, Váš lékař s Vámi probere přínosy a možná rizika spojená s užíváním v těhotenství.
- **Informujte svého lékaře, pokud kojíte.** Kojení se nedoporučuje během léčby přípravkem Sandimmun, protože cyklosporin přechází do mateřského mléka. To může poškodit Vaše dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Sandimmun obsahuje alkohol, což může ovlivnit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Sandimmun obsahuje ricinomakrogol a ethanol

Sandimmun koncentrát pro infuzi obsahuje ricinomakrogol, který může způsobit závažné alergické reakce.

Sandimmun koncentrát pro infuzi obsahuje přibližně 34,4 % obj. alkoholu. Dávka 100 mg přípravku Sandimmun obsahuje 556 mg alkoholu. To se rovná přibližně 15 ml piva nebo 5 ml vína.

Je škodlivý pro alkoholiky. Je nutno vzít v úvahu u těhotných a kojících žen, dětí a vysoce rizikových skupin, jako jsou pacienti s jaterním onemocněním, epilepsií nebo poraněním mozku.

3. Jak se Sandimmun používá

Pečlivě dbejte všech pokynů, které Vám dá lékař. Pokud si nejste jistý/á, poraďte se se svým lékařem.

Jaké množství přípravku Sandimmun dostanete

Váš lékař Vám vypočte správnou dávku přípravku Sandimmun. Ta závisí na Vaší tělesné hmotnosti a na tom, k čemu tento přípravek budete používat.

- Celková denní dávka je obvykle 3-5 mg na kilogram Vaší tělesné hmotnosti. Tato dávka se rozdělí do dvou dílčích dávek.
- Vyšší dávky se obvykle užívají před a těsně po Vaší transplantaci. Nižší dávky se používají po transplantaci orgánů nebo kostní dřeně při Vaší stabilizaci.
- Aby Vám Váš lékař mohl upravit dávku ideálně, musí provést krevní testy.

Jak se Sandimmun podává

Přípravek bude před použitím naředěn fyziologickým roztokem nebo 5% roztokem glukózy a pak Vám bude podán v pomalé infuzi.

Jak dlouho se Sandimmun používá

Jakmile to bude možné, budete převeden(a) na cyklosporin ve formě tobolek nebo perorálního roztoku (obojí se užívá ústy).

Pokud Vám bylo podáno více přípravku Sandimmun, než jste měl(a) dostat

Příliš vysoká dávka přípravku může ovlivnit Vaše ledviny. Budou Vám prováděny pravidelné krevní testy a kontroly v nemocnici. To Vám dá možnost se se svým lékařem poradit o léčbě a mluvit o případných problémech, které můžete mít.

Pokud si myslíte, že Vám byla podána příliš vysoká dávka, sdělte to okamžitě svému lékaři.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé nežádoucí účinky mohou být vážné

Sdělte svému lékaři, pokud zaznamenáte některý z následujících závažných nežádoucích účinků:

- Stejně jako jiné léky, které působí na imunitní systém, může cyklosporin ovlivnit schopnost těla bojovat proti infekci a může způsobit tumory nebo jiné karcinomy zejména na kůži. Příznakem infekce může být horečka nebo bolest v krku.
- Poruchy vidění, ztráta koordinace, nemotornost, ztráta paměti, obtíže s mluvením a porozuměním, svalová slabost. Toto mohou být příznaky infekce mozku nazývané progresivní multifokální leukoencefalopatie.
- Mozkové problémy s příznaky jako jsou křeče, zmatenost, dezorientace, snížená schopnost reakcí, změna osobnosti, pocit neklidu, nespavost, poruchy zraku, slepota, kóma, částečné nebo úplné ochrnutí, ztuhnutí šíje, ztráta koordinace s nebo bez neobvyklého řečového projevu nebo očního pohybu.

- Otok zadní části oka, který může být spojen s rozmazaným viděním. Poruchy zraku mohou být také vyvolány zvýšením tlaku v hlavě (benigní intrakraniální hypertenze).
- Jaterní poruchy a poškození s nebo bez zežloutnutí kůže a očí, nevolnost, ztráta chuti k jídlu a tmavá moč.
- Problémy s ledvinami, které mohou výrazně snížit množství moči.
- Nízká hladina červených krvinek a krevních destiček. Příznaky zahrnující bledou kůži, pocit únavy, udýchanost, tmavou moč (způsobeno rozpadem červených krvinek), tvorbu modřin nebo krvácení bez zjevných důvodů, pocit zmatenosti, dezorientovanost, snížená pozornost a problémy s ledvinami.

Další nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté nežádoucí účinky: *mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů.*

- Problémy s ledvinami.
- Vysoký krevní tlak.
- Bolest hlavy.
- Třes těla, který nelze ovládnout.
- Nadměrný růst ochlupení a vousů.
- Vysoké hladiny lipidů v krvi,

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, **sdělte to svému lékaři.**

Časté nežádoucí účinky: *mohou se vyskytnout u 1 až 10 ze 100 pacientů.*

- Záchvaty.
- Jaterní poruchy.
- Vysoká hladina cukrů v krvi.
- Únava.
- Ztráta chuti k jídlu.
- Pocit nevolnosti, zvracení, bolest břicha, zácpa, průjem.
- Nadměrný růst vlasů.
- Akné, návaly horka.
- Horečka.
- Nízká hladina bílých krvinek.
- Pocit znecitlivění nebo brnění/mravenčení.
- Bolest nebo slabost svalů, svalové křeče.
- Žaludeční vřed.
- Přerůstání dásní přes zuby.
- Vysoká hladina kyseliny močové a draslíku v krvi, nízká hladina hořčíku v krvi.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, **sdělte to svému lékaři.**

Méně časté nežádoucí účinky: *mohou se vyskytnout u 1 až 10 z 1 000 pacientů.*

- Příznaky poruchy mozku zahrnující náhlé křeče, zmatenost, nespavost, dezorientaci, poruchy vidění, bezvědomí, pocit slabosti v nohou a rukou, poruchy hybnosti.
- Vyrážka.
- Celkové otoky.
- Nárůst tělesné hmotnosti.
- Snížení hladiny červených krvinek, snížení hladiny krevních destiček, což může zvýšit riziko krvácení.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, **sdělte to svému lékaři.**

Vzácné nežádoucí účinky: *mohou se vyskytnout u 1 až 10 z 10 000 pacientů.*

- Nervové problémy s pocitem necitlivosti nebo mravenčení v prstech na ruce a nohou.
- Zánět slinivky břišní s těžkou horní bolestí žaludku.
- Svalová slabost, ztráta svalového tonu, bolest svalů na nohou nebo rukou nebo na různých místech těla.
- Rozpad červených krvinek zahrnující problémy s ledvinami s příznaky jako je otok tváře, žaludku, rukou a/nebo nohou, snížení množství moči, dýchací obtíže, bolest na hrudi, křeče, bezvědomí.

- Poruchy menstruačního cyklu, zvětšení prsou u mužů.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, **sdělte to svému lékaři.**

Velmi vzácné nežádoucí účinky: *mohou se vyskytnout u 1 až 10 ze 100 000 pacientů.*

- Otok zadní části oka, který může být spojen se zvýšením tlaku uvnitř hlavy a poruchami zraku.
- Pokud se tento nežádoucí účinek vyskytne v závažné míře, sdělte to svému lékaři.

Další nežádoucí účinky s neznámou frekvencí: frekvenci nelze z dostupných údajů určit.

- Jaterní poruchy s nebo bez zežloutnutí očí nebo kůže, nevolnost, ztráta chuti k jídlu, tmavá moč, otok tváře, nohou, rukou a/nebo celého těla.
- Krvácení pod kůží nebo petechie, náhlé krvácení bez zjevné příčiny.
- Migréna nebo těžká bolest hlavy s častým pocitem nevolnosti (nauzea, zvracení) a citlivostí na světlo.

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, **sdělte to svému lékaři.**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Nejsou žádné další nežádoucí účinky, které lze očekávat u dětí a dospívajících ve srovnání s dospělými.

5. Jak přípravek Sandimmun uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené krabičce.
- Nevyhazujte žádné léky do odpadních vod nebo do domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak vyhodit léky, které nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Sandimmun obsahuje

- Léčivou látkou je cyklosporin. Jeden ml koncentrátu pro infuzi obsahuje 50 mg ciclosporinum.
- Dalšími složkami jsou: bezvodý ethanol, glyceromakrogol-ricinoleát / ricinomakrogol.
-

Jak přípravek Sandimmun vypadá a co obsahuje toto balení

Sandimmun koncentrát pro infuzi je dodáván v ampulích obsahujících 1 ml nebo 5 ml koncentrátu. Koncentrát je čirá, hnědožlutá olejová tekutina. Váš lékař nebo zdravotní sestra z něj připraví roztok, který Vám bude podán v pomalé intravenózní infuzi.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[Doplní se na národní úrovni]

{Název a adresa}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Tento léčivý přípravek je v členských státech EHP registrován pod těmito názvy:

{<{Název členského státu}> <{Název léčivého přípravku}>

<{Název členského státu}> <{Název léčivého přípravku}>

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/YYYY} {month YYYY}.

[Doplní se na národní úrovni]