

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Sandimmun Neoral 25 mg mäkké kapsuly
Sandimmun Neoral 50 mg mäkké kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 25 mg cyklosporínu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Etanol: 25 mg/kapsula. Sandimmun Neoral mäkké kapsuly obsahujú 11,8 % obj. etanolu (9,4 % m/v).

Propylénglykol: 46,24 mg/kapsula.

Polyoxyetyléňovaný hydrogenovaný ricínový olej/polyoxyl-40-hydrogenovaný ricínový olej:
101,25 mg/kapsula.

Každá kapsula obsahuje 50 mg cyklosporínu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Etanol: 50 mg/kapsula. Sandimmun Neoral mäkké kapsuly obsahujú 11,8 % obj. etanolu (9,4 % m/v).

Propylénglykol: 90,36 mg/kapsula.

Polyoxyetyléňovaný hydrogenovaný ricínový olej/polyoxyl-40-hydrogenovaný ricínový olej:
202,5 mg/kapsula.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkké kapsuly

Modrosivé, oválne mäkké želatínové kapsuly s potlačou „NVR 25 mg“ červenej farby.

Žltobiele, podlhovasté mäkké želatínové kapsuly s potlačou „NVR 50 mg“ červenej farby.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Transplantačné indikácie

Transplantácia solídnych orgánov

Prevenia odvrhnutia štepu po transplantácii solídneho orgánu.

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

Transplantácia kostnej drene

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

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

Netransplantačné indikácie

Endogénna uveitída

Liečba strednej alebo zadnej uveitídy neinfekčnej etiológie ohrozujúcej zrak u pacientov, u ktorých konvenčná liečba zlyhala alebo spôsobila neprijateľné vedľajšie účinky.

Liečba Behçetovej uveitídy s opakovanými zápalovými záchvatmi postihujúcimi sietnicu u pacientov bez neurologických prejavov.

Nefrotický syndróm

Nefrotický syndróm závislý od steroidov alebo rezistentný voči steroidom, ktorý vznikol následkom primárnych ochorení glomerulov, napr. malých abnormalít glomerulov, fokálnej a segmentálnej glomerulosklerózy alebo membránóznej glomerulonefritídy.

Sandimmun Neoral možno použiť na dosiahnutie a udržanie remisíí. Možno ho tiež použiť na udržanie remisie navodenej steroidmi, čo umožňuje ukončenie ich užívania.

Reumatoidná artritída

Liečba ťažkej, aktívnej reumatoidnej artritídy.

Psoriáza

Liečba ťažkej psoriázy u pacientov, u ktorých je konvenčná liečba nevhodná alebo neúčinná.

Atopická dermatitída

Sandimmun Neoral je indikovaný u pacientov s ťažkou atopickou dermatitídou, keď sa vyžaduje systémová liečba.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

Denné dávky Sandimmun Neoral sa majú podávať rozdelené na dve dávky rovnomerne rozložené počas dňa. Odporúča sa, aby sa Sandimmun Neoral podával podľa pravidelného plánu vzhľadom na dennú dobu a jedlá.

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

Transplantácia

Transplantácia solídnych orgánov

Liečba Sandimmunom Neoral sa má začať 12 hodín pred operáciou dávkou 10 až 15 mg/kg, podanou v dvoch dávkach. Táto dávka sa ponechá ako denná dávka počas 1 až 2 týždňov po operácii a potom sa postupne znižuje podľa koncentrácií v krvi v súlade s národnými protokolmi imunosupresívnej liečby až do dosiahnutia odporúčanej udržiavacej dávky asi 2 až 6 mg/kg, ktorá sa podáva rozdelená na dve dávky.

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

Transplantácia kostnej drene

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

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

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

Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/01289-Z1B

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/04764-ZME

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

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

Netransplantačné indikácie

Ak sa Sandimmun Neoral používa v ktorejkoľvek zo zavedených netransplantačných indikácií, je potrebné dodržiavať nasledujúce všeobecné pravidlá:

Pred začiatkom liečby sa má aspoň dvomi meraniami spoľahlivo stanoviť východiskový stav funkcie obličiek. Odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (estimated glomerular filtration rate, eGFR) podľa vzorca MDRD sa môže použiť na odhad funkcie obličiek u dospelých a vhodný vzorec sa má použiť na stanovenie eGFR u pediatrických pacientov. Vzhľadom na to, že Sandimmun Neoral môže spôsobiť zhoršenie funkcie obličiek, je nevyhnutné často kontrolovať funkciu obličiek. Ak eGFR klesne o viac ako 25 % pod východiskovú hodnotu pri viac ako jednom meraní, má sa dávkovanie Sandimmunu Neoral znížiť o 25 % až 50 %. Ak pokles eGFR oproti východiskovej hodnote prekročí 35 %, treba zvážiť ďalšie zníženie dávky Sandimmunu Neoral. Tieto odporúčania platia aj v prípade, že sú hodnoty pacienta stále v normálnom rozmedzí laboratória. Ak zníženie dávky nepostačuje na zlepšenie eGFR do jedného mesiaca, liečba Sandimmunom Neoral sa musí ukončiť (pozri časť 4.4).

Vyžaduje sa pravidelná kontrola krvného tlaku.

Pred začiatkom liečby je potrebné stanoviť bilirubín a parametre na vyhodnotenie funkcie pečene a odporúča sa dôkladné sledovanie počas liečby. Stanovenie sérových lipidov, draslíka, horčíka a kyseliny močovej sa odporúča pred začiatkom liečby a pravidelne počas liečby.

Občasné sledovanie koncentrácií cyklosporínu v krvi môže mať význam pri netransplantačných indikáciách, napr. ak sa podáva Sandimmun Neoral spolu s inými látkami, ktoré môžu ovplyvňovať farmakokinetiku cyklosporínu alebo v prípade nezvyčajnej klinickej odpovede (napr. nedostatočná účinnosť alebo zvýšená lieková intolerancia, ako je dysfunkcia obličiek).

Normálna je perorálna cesta podania. Ak sa použije infúzny koncentrát, má sa starostlivo zvážiť podanie primeranej intravenózneho dávky, ktorá zodpovedá perorálnej dávke. Odporúča sa konzultácia s lekárom, ktorý má skúsenosti s použitím cyklosporínu.

Okrem pacientov s endogénnou uveitídou ohrozujúcou zrak a detí s nefrotickým syndrómom, celková denná dávka nikdy nesmie prekročiť 5 mg/kg.

Na udržiavaciu liečbu sa má najnižšia účinná a dobre tolerovaná dávka stanoviť individuálne.

Liečbu Sandimmunom Neoral je potrebné ukončiť u pacientov, u ktorých sa v danom čase (podrobné informácie pozri nižšie) nepodarí dosiahnuť adekvátnu odpoveď alebo účinná dávka nezodpovedá zavedeným bezpečnostným postupom.

Endogénna uveitída

Na dosiahnutie remisie sa odporúča začať dávkou 5 mg/kg/deň, ktorá sa podáva perorálne rozdelená na dve dávky, kým sa dosiahne remisia aktívneho uveálneho zápalu a zlepšenie zrakovkej ostrosti. V refraktérnych prípadoch možno na obmedzený čas zvýšiť dávku na 7 mg/kg/deň.

Na dosiahnutie počiatočnej remisie alebo na potlačenie zápalových očných záchvatov možno pridať systémovú liečbu kortikosteroidmi v denných dávkach 0,2 až 0,6 mg/kg prednizónu, alebo ekvivalent tejto dávky, ak situáciu nemožno dostatočne zvládnuť samotným Sandimmunom Neoral. Dávku kortikosteroidov možno po 3 mesiacoch znížiť na najnižšiu účinnú dávku.

Na udržiavaciu liečbu sa má dávkovanie pomaly znižovať na najnižšiu účinnú hladinu, ktorá počas fáz remisie nemá prekročiť 5 mg/kg/deň.

Infekcie ako príčina uveitídy sa majú vylúčiť predtým, ako sa môžu použiť imunosupresíva.

Nefrotický syndróm

Na dosiahnutie remisie sa odporúčaná denná dávka podáva rozdelená na 2 perorálne dávky.

Ak je funkcia obličiek (okrem proteinúrie) normálna, odporúčaná denná dávka je nasledujúca:

- dospelí: 5 mg/kg
- deti: 6 mg/kg

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nesmie začiatočná dávka prekročiť 2,5 mg/kg/deň.

Kombinácia Sandimmun Neoral s nízkymi dávkami perorálnych kortikosteroidov sa odporúča, ak účinok samotného Sandimmun Neoral nie je uspokojivý, zvlášť u pacientov rezistentných voči steroidom.

Čas na zlepšenie je v závislosti od typu glomerulopatie od 3 do 6 mesiacov. Ak sa nepozoruje zlepšenie po tomto období, liečba Sandimmunom Neoral sa má ukončiť.

Dávky sa majú individuálne upraviť podľa účinnosti (proteinúrie) a bezpečnosti, nemajú však prekročiť 5 mg/kg/deň u dospelých a 6 mg/kg/deň u detí.

Na udržiavaciu liečbu sa má dávka pomaly znižovať na najnižšiu účinnú hladinu.

Reumatoidná artritída

Počas prvých 6 týždňov liečby je odporúčaná dávka 3 mg/kg/deň, ktorá sa podáva perorálne rozdelená na 2 dávky. Ak je účinok nedostatočný, možno dennú dávku potom postupne zvyšovať podľa znášanlivosti, nemá však prekročiť 5 mg/kg. Na dosiahnutie plnej účinnosti môže byť potrebných až 12 týždňov liečby Sandimmunom Neoral.

Na udržiavaciu liečbu sa dávka musí titrovať individuálne podľa znášanlivosti na najnižšiu účinnú hladinu.

Sandimmun Neoral možno podávať v kombinácii s nízkymi dávkami kortikosteroidov a/alebo nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) (pozri časť 4.4). Sandimmun Neoral možno tiež kombinovať s nízkymi dávkami metotrexátu podávanými týždenne pacientom, u ktorých samotný metotrexát nevyvoláva dostatočnú odpoveď, na začiatku podávaním 2,5 mg/kg Sandimmun Neoral denne rozdelených na 2 dávky, s možnosťou zvýšenia dávky podľa znášanlivosti.

Psoriáza

Liečbu Sandimmunom Neoral majú začať iba lekári, ktorí majú skúsenosti s diagnostikou a liečbou psoriázy. Vzhľadom na variabilitu tejto choroby sa musí pri liečbe postupovať individuálne. Na navodenie remisie sa odporúča začiatočná dávka 2,5 mg/kg/deň, ktorá sa podáva perorálne rozdelená na 2 dávky. Ak po 1 mesiaci nedôjde k zlepšeniu, môže sa denná dávka postupne zvyšovať, ale nemá prekročiť 5 mg/kg. Liečba sa má ukončiť u pacientov, u ktorých nemožno dosiahnuť dostatočné zlepšenie stavu psoriatických lézií počas 6 týždňov pri dávke 5 mg/kg/deň, alebo u ktorých účinná dávka nie je v súlade so zavedenými bezpečnostnými postupmi (pozri časť 4.4).

Začiatočné dávky 5 mg/kg/deň sú opodstatnené u pacientov, ktorých stav vyžaduje rýchle zlepšenie. Po dosiahnutí uspokojivej odpovede možno prestať užívať Sandimmun Neoral a následný relaps zvládnuť opätovným podávaním Sandimmun Neoral v dávke, ktorá bola predtým účinná. U niektorých pacientov môže byť potrebná nepretržitá udržiavacia liečba.

Na udržiavaciu liečbu sa musia dávky individuálne titrovať na najnižšiu účinnú hladinu a nemajú prekročiť 5 mg/kg/deň.

Atopická dermatitída

Liečbu Sandimmunom Neoral majú začať iba lekári, ktorí majú skúsenosti s diagnostikou a liečbou atopickej dermatitídy. Vzhľadom na variabilitu tejto choroby sa musí pri liečbe postupovať individuálne. Odporúčané dávky sú v rozmedzí 2,5 až 5 mg/kg/deň a podávajú sa perorálne, rozdelené na 2 dávky. Ak začiatková dávka 2,5 mg/kg/deň nevyvolá uspokojivú odpoveď v priebehu 2 týždňov, dennú dávku možno rýchlo zvýšiť až na maximum 5 mg/kg. Vo veľmi ťažkých prípadoch je rýchle a primerané zvládnutie choroby pravdepodobnejšie pri začiatkovej dávke 5 mg/kg/deň. Po dosiahnutí uspokojivej odpovede možno dávku postupne znižovať a ak je to možné, má sa ukončiť užívanie Sandimmunu Neoral. Následný relaps možno zvládnuť ďalším liečebným cyklom Sandimmunu Neoral.

Hoci liečebný cyklus trvajúci 8 týždňov môže postačovať na vymiznutie ochorenia, preukázalo sa, že liečba trvajúca až 1 rok bola účinná a dobre tolerovaná, za predpokladu, že sa dodržiavajú postupy monitorovania.

Zmena liečby z perorálnej formy Sandimmunu na perorálnu formu Sandimmunu Neoral

Dostupné údaje naznačujú, že po zmene 1:1 z perorálneho Sandimmunu na perorálny Sandimmun Neoral sú minimálne koncentrácie cyklosporínu v plnej krvi porovnateľné. U mnohých pacientov sa však môžu objaviť vyššie maximálne koncentrácie (C_{max}) a zvýšená expozícia liečivu (AUC). U malého percentuálneho podielu pacientov sú tieto zmeny výraznejšie a môžu byť klinicky významné. Okrem toho je absorpcia cyklosporínu z perorálneho Sandimmunu Neoral menej variabilná a korelácia medzi minimálnymi koncentraciami a expozíciou cyklosporínu (ako AUC) je silnejšia ako u perorálneho Sandimmunu.

Keďže zmena z perorálneho Sandimmunu na perorálny Sandimmun Neoral môže viesť ku zvýšenej expozícii cyklosporínu, musia sa dodržiavať nasledujúce pravidlá:

U pacientov po transplantácii sa má začať s rovnakou dennou dávkou perorálneho Sandimmunu Neoral, aká sa predtým používala pri perorálnom Sandimmune. Minimálna koncentrácia cyklosporínu v plnej krvi sa má na začiatku monitorovať počas 4 až 7 dní po zmene na perorálny Sandimmun Neoral. Počas prvých 2 mesiacov po zmene sa musia navyše monitorovať ukazovatele bezpečnosti, ako je funkcia obličiek a krvný tlak. Ak sú minimálne koncentrácie cyklosporínu v krvi mimo terapeutického rozmedzia a/alebo sa zhoršujú ukazovatele klinickej bezpečnosti, dávka sa musí primerane upraviť.

U pacientov s netransplantačnými indikáciami sa má začať s rovnakou dennou dávkou perorálneho Sandimmunu Neoral, aká sa predtým používala pri perorálnom Sandimmune. Funkcia obličiek a krvný tlak sa majú monitorovať 2, 4 a 8 týždňov po zmene. Ak krvný tlak výrazne prekročí hodnotu pred zmenou alebo eGFR klesne o viac ako 25 % pod hodnotu stanovenú pred liečbou perorálnym Sandimmunom pri viac ako jednom meraní, dávka sa má znížiť (pozri aj „Ďalšie opatrenia“ v časti 4.4). V prípade neočakávaných toxických účinkov alebo neúčinnosti cyklosporínu sa majú tiež monitorovať minimálne koncentrácie v krvi.

Zmena perorálnych liekových foriem cyklosporínu

Prechod z jednej perorálnej formy cyklosporínu na inú je potrebné vykonať pod dohľadom lekára, vrátane monitorovania koncentrácie cyklosporínu v krvi pacientov po transplantácii.

Osobitné skupiny

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Všetky indikácie

Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev. č: 2023/01289-Z1B

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/04764-ZME

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

Netransplantačné indikácie

Okrem pacientov liečených pre nefrotický syndróm nemajú cyklosporín dostávať pacienti s poruchou funkcie obličiek (pozri odsek o ďalších bezpečnostných opatreniach pri netransplantačných indikáciách v časti 4.4). Začiatková dávka u pacientov s nefrotickým syndrómom so zhoršenou funkciou obličiek nesmie prekročiť 2,5 mg/kg/deň.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

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

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

Starší ľudia (vo veku 65 rokov a viac)

Skúsenosti so Sandimmunom Neoral u starších ľudí sú obmedzené.

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

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

Spôsob podávania

Perorálne použitie

Kapsuly Sandimmun Neoral sa majú prehltnúť celé.

4.3 Kontraindikácie

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

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Lekársky dohľad

Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/01289-Z1B

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/04764-ZME

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

Lymfómy a iné malignity

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

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

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

Infekcie

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

Nefrotoxicita

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

Hepatotoxicita

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

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a viac)

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

Monitorovanie koncentrácií cyklosporínu (pozri časť 4.2)

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

U pacientov, ktorí nie sú po transplantácii, sa odporúča občasné sledovanie koncentrácií cyklosporínu v krvi, napr. keď sa Sandimmun Neoral podáva súbežne s inými látkami, ktoré môžu ovplyvňovať farmakokinetiku cyklosporínu, alebo v prípade nezvyčajnej klinickej odpovede (napr. nedostatočná účinnosť alebo zvýšená lieková intolerancia, ako je dysfunkcia obličiek).

Je potrebné si uvedomiť, že koncentrácia cyklosporínu v krvi, plazme alebo sére je len jedným z mnohých faktorov, ktoré ovplyvňujú klinický stav pacienta. Získané výsledky preto majú slúžiť len ako návod na určenie dávkovania vo vzťahu k iným klinickým a laboratórnym parametrom.

Hypertenzia

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

Zvýšenie krvných lipidov

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

Hyperkaliémia

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

Hypomagneziémia

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

Hyperurikémia

Opatrnosť je potrebná pri liečbe pacientov s hyperurikémiou.

Živé oslabené vakcíny

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

Interakcie

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

Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/01289-Z1B

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/04764-ZME

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

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

Cyklosporín je inhibítor CYP3A4, P-gp, ktorý je efluxným transportérom mnohých liečiv, a bielkovinových transportérov organických aniónov (OATP) a môže zvyšovať plazmatické koncentrácie súbežne užívaných liekov, ktoré sú substrátmi tohto enzýmu a/alebo transportérov. Pri súčasnom podávaní cyklosporínu s takými liekmi je potrebná opatrnosť alebo je potrebné sa ich súbežnému podávaniu vyhnúť (pozri časť 4.5). Cyklosporín zvyšuje expozíciu inhibítorom HMG-CoA-reduktázy (statíny). Pri súčasnom podávaní s cyklosporínom sa má dávkovanie statínov znížiť a súbežnému používaniu s niektorými statínmi je potrebné sa vyhnúť v súlade s odporúčaniami v ich súhrnoch charakteristických vlastností lieku. Liečba statínmi sa musí dočasne prerušiť alebo ukončiť u pacientov s prejavmi a príznakmi myopatie alebo u ktorých rizikové faktory predisponujú k ťažkému poškodeniu obličiek, vrátane sekundárneho zlyhania obličiek pri rabdomyolýze (pozri časť 4.5).

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

Špeciálne pomocné látky: polyoxyetylénovaný hydrogenovaný ricínový olej/polyoxyl-40-hydrogénovaný ricínový olej

Sandimmun Neoral obsahuje polyoxyetylénovaný hydrogenovaný ricínový olej/polyoxyl-40-hydrogénovaný ricínový olej, ktorý môže vyvolať žalúdočnú nevoľnosť a hnačku.

Špeciálne pomocné látky: etanol

Sandimmun Neoral obsahuje 11,8 % obj. etanolu. Dávka 500 mg Sandimmunu Neoral obsahuje 500 mg etanolu, čo zodpovedá takmer 13 ml piva alebo 5 ml vína. Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadne viditeľné účinky.

Špeciálne pomocné látky: sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej 25 a 50 mg kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Ďalšie bezpečnostné opatrenia pri netransplantačných indikáciách

Pacienti s poruchou funkcie obličiek (okrem pacientov s nefrotickým syndrómom, ktorí majú prípustný stupeň poruchy funkcie obličiek), neliečenou hypertenziou, neliečenými infekciami alebo akýmkoľvek druhom malignity nesmú dostať cyklosporín.

Pred začiatkom liečby sa má spoľahlivo stanoviť východiskový stav funkcie obličiek aspoň dvomi meraniami eGFR. Funkcia obličiek sa musí vyšetrovať často počas liečby, aby sa mohlo upravovať dávkovanie (pozri časť 4.2).

Ďalšie bezpečnostné opatrenia pri endogénnej uveitíde

Sandimmun Neoral sa musí opatrne podávať pacientom s neurologickým Behçetovým syndrómom. Neurologický stav týchto pacientov je potrebné pozorne sledovať.

S použitím Sandimmunu Neoral u detí s endogénnou uveitídou sú len obmedzené skúsenosti.

Ďalšie bezpečnostné opatrenia pri nefrotickom syndróme

Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev. č: 2023/01289-Z1B

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/04764-ZME

Pacienti s abnormálnou východiskovou funkciou obličiek sa majú na začiatku liečiť dávkami 2,5 mg/kg/deň a musia byť veľmi starostlivo sledovaní.

U niektorých pacientov môže byť ťažké zistiť poruchu funkcie obličiek vyvolanú Sandimmunom Neoral vzhľadom na zmeny funkcie obličiek, ktoré súvisia so samotným nefrotickým syndrómom. To vysvetľuje, prečo sa v zriedkavých prípadoch pozorovali zmeny štruktúry obličiek súvisiace so Sandimmunom Neoral bez zvýšenia kreatinínu v sére. U pacientov s malými abnormalitami glomerulov závislými od steroidov, ktorí sa liečia Sandimmunom Neoral dlhšie ako 1 rok, sa má zväžiť biopsia obličky.

U pacientov s nefrotickým syndrómom liečených imunosupresívami (vrátane cyklosporínu) sa príležitostne zaznamenal výskyt malignít (vrátane Hodgkinovho lymfómu).

Ďalšie bezpečnostné opatrenia pri reumatoidnej artritíde

Po 6 mesiacoch liečby sa má funkcia obličiek vyšetriť každých 4 až 8 týždňov v závislosti od stabilizácie ochorenia, ďalšej súbežnej liečby a sprievodných ochorení. Častejšie kontroly sú potrebné, keď sa zvyšuje dávka Sandimmunu Neoral alebo ak sa začína súbežná liečba nesteroidným protizápalovým liekom alebo sa zvyšuje jeho dávka. Ukončenie liečby Sandimmunom Neoral môže byť potrebné aj v prípade, keď nie je možné vhodnou liečbou zvládnuť hypertenziu, ktorá vznikla počas liečby.

Tak ako aj pri dlhodobej liečbe inými imunosupresívami je potrebné pamätať na zvýšené riziko lymfoproliferatívnych porúch. Mimoriadne opatrne sa má postupovať, ak sa Sandimmun Neoral používa v kombinácii s metotrexátom pre ich synergické nefrotoxické pôsobenie.

Ďalšie bezpečnostné opatrenia pri psoriáze

Ukončenie liečby Sandimmunom Neoral sa odporúča v prípade, keď nie je možné vhodnou liečbou zvládnuť hypertenziu, ktorá vznikla počas liečby.

Starší pacienti sa majú liečiť len pri invalidizujúcej psoriáze a zvlášť dôsledne sa má sledovať funkcia ich obličiek.

S použitím Sandimmunu Neoral u detí so psoriázou sú len obmedzené skúsenosti.

U pacientov so psoriázou liečených cyklosporínom, tak ako aj u pacientov, ktorí dostávajú konvenčnú imunosupresívnu liečbu, sa zaznamenal vznik malignít (najmä kože). Pri kožných léziách, ktoré sú pre psoriázu netypické a pri ktorých je podozrenie, že sú maligne alebo premaligne, sa má pred začiatkom liečby Sandimmunom Neoral vykonať biopsia. Pacienti s malignými alebo premalignými zmenami kože sa majú liečiť Sandimmunom Neoral len po primeranej liečbe týchto lézií a ak nie je iná možnosť úspešnej liečby psoriázy.

U niekoľkých pacientov so psoriázou liečených Sandimmunom Neoral sa vyskytli lymfoproliferatívne poruchy. Reagovali však priaznivo na okamžité vysadenie lieku.

Pacienti liečení Sandimmunom Neoral nemajú súčasne dostať ožarovanie ultrafialovým žiarením B alebo fotochemoterapiu PUVA.

Ďalšie bezpečnostné opatrenia pri atopickej dermatitíde

Ukončenie liečby Sandimmunom Neoral sa odporúča v prípade, keď nie je možné vhodnou liečbou zvládnuť hypertenziu, ktorá vznikla počas liečby Sandimmunom Neoral.

S použitím Sandimmunu Neoral u detí s atopickou dermatitídou sú obmedzené skúsenosti.

Starší pacienti sa majú liečiť len pri invalidizujúcej atopickej dermatitíde a zvlášť dôsledne sa má sledovať funkcia ich obličiek.

Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/01289-Z1B

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/04764-ZME

So vzplanutím atopickej dermatitídy sa bežne spája benígna lymfadenopatia, ktorá vždy zmizne spontánne alebo pri celkovom zmiernení ochorenia.

Lymfadenopatia, ktorá sa pozoruje počas liečby cyklosporínom, sa má pravidelne sledovať.

Pri lymfadenopatii, ktorá pretrváva napriek zmierneniu aktivity ochorenia, sa má ako bezpečnostné opatrenie vykonať biopsia, aby sa vylúčila prítomnosť lymfómu.

Aktívne infekcie herpes simplex je potrebné nechať vymiznúť pred začiatkom liečby Sandimmunom Neoral, nie sú však nevyhnutne dôvodom na vysadenie lieku, keď sa vyskytnú počas liečby, pokiaľ infekcia nie je závažná.

Kožné infekcie spôsobené *Staphylococcus aureus* nie sú absolútnou kontraindikáciou liečby Sandimmunom Neoral, majú sa však liečiť vhodným antibakteriálnym liekom. Je potrebné vyhnúť sa perorálne podávanému erytromycínu, o ktorom je známe, že môže zvyšovať koncentráciu cyklosporínu v krvi (pozri 4.5). Ak nie je iná alternatíva, odporúča sa dôsledne monitorovať koncentrácie cyklosporínu v krvi, funkciu obličiek a nežiaduce účinky cyklosporínu.

Pacienti liečení Sandimmunom Neoral nemajú súčasne dostať ožarovanie ultrafialovým žiarením B alebo fotochemoterapiu PUVA.

Použitie v pediatrickej populácii v netransplantačných indikáciách

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Liekové interakcie

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

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

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

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

Lieky, ktoré znižujú koncentrácie cyklosporínu

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

Príklady liečiv, ktoré znižujú koncentrácie cyklosporínu, sú:

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

Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/01289-Z1B

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/04764-ZME

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

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

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

Lieky, ktoré zvyšujú koncentrácie cyklosporínu

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

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

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

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

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

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

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

Diltiazem (v dávkach 90 mg/deň) môže zvýšiť plazmatické koncentrácie cyklosporínu až o 50 %. *Imatinib* by mohol zvýšiť expozíciu cyklosporínu a C_{max} približne o 20 %.

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

Interakcie s jedlom

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

Kombinácie so zvýšeným rizikom nefrotoxicity

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

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

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

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

Vplyv liečby DAA

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

Účinky cyklosporínu na iné lieky

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

Niektoré príklady sú uvedené nižšie:

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

Tabuľka 1 Súhrn zmien expozície bežne používaným statínom pri podávaní cyklosporínu

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Interakcie vedúce k zníženiu hladín iných liekov

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

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

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

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

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

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

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

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

Dojčenie

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

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

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

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

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

Infekcie a nákazy

U pacientov, ktorí dostávajú imunosupresívnu liečbu vrátane cyklosporínu a liečebných režimov, ktorých súčasťou je cyklosporín, je zvýšené riziko infekcií (vírusových, bakteriálnych, hubových, parazitárnych) (pozri časť 4.4). Môžu sa vyskytnúť generalizované aj lokalizované infekcie. Existujúce infekcie sa tiež môžu zhoršiť a reaktivácia polyomavírusových infekcií môže viesť k nefropatii asociovanej s polyomavírusmi (PVAN) alebo k progresívnej multifokálnej leukoencefalopatii (PML) súvisiacej s vírusom JC. Zaznamenali sa závažné až fatálne následky.

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

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií z klinických skúšaní

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

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie na liek z klinických skúšaní

Poruchy krvi a lymfatického systému

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

Poruchy metabolizmu a výživy

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

Poruchy nervového systému

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

zriedkavé sekundárne pri benígnej intrakraniálnej hypertenzii

Neznáme* Migréna

Poruchy ucha a labyrintu

Neznáme# Porucha sluchu

Poruchy ciev

Veľmi časté Hypertenzia

Časté Návaly horúčavy

Poruchy gastrointestinálneho traktu

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

Zriedkavé Pankreatitída

Poruchy pečene a žľových ciest

Časté Abnormálna funkcia pečene (pozri časť 4.4)

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi časté Hirzutizmus

Časté Akné, hypertrichóza

Menej časté Alergický exantém

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté Myalgia, svalové kŕče

Zriedkavé Svalová slabosť, myopatia

Neznáme Bolesť dolných končatín

Poruchy obličiek a močových ciest

Veľmi časté Dysfunkcia obličiek (pozri časť 4.4)

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Zriedkavé Poruchy menštruácie, gynekomastia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté Pyrexia, únava

Menej časté Edém, zvýšenie telesnej hmotnosti

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

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

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

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

Akútna a chronická nefrotoxicita

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

Bolesť dolných končatín

Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev. č: 2023/01289-Z1B

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/04764-ZME

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

Pediatrická populácia

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

Symptómy

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

Liečba

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, inhibítory kalcineurínu.

ATC kód: L04AD01

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

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

U človeka sa uskutočnili úspešné transplantácie solidných orgánov a kostnej drene, pri ktorých sa cyklosporín použil na prevenciu a liečbu odvrhnutia štetu a GVHD. Po trasplantácii pečene sa cyklosporín s úspechom použil u pacientov s pozitivitou aj negativitou na vírus hepatitídy C (HCV).

Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev. č: 2023/01289-Z1B

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/04764-ZME

Prospešné účinky liečby cyklosporínom sa dokázali aj pri rôznych ochoreniach, o ktorých sa vie alebo sa predpokladá, že sú autoimunitného pôvodu.

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní Sandimmunu Neoral sa maximálne koncentrácie cyklosporínu v krvi dosiahli do 1-2 hodín. Absolútna perorálna biologická dostupnosť cyklosporínu po podaní Sandimmunu Neoral je 20 až 50 %. Pokles AUC o približne 13 % a C_{max} o 33 % sa pozoroval, keď sa Sandimmun Neoral podal s jedlom s vysokým obsahom tuku. Súvislosť medzi podanou dávkou a expozíciou (AUC) cyklosporínu je lineárna v rozmedzí terapeutických dávok. Intersubjektívna a intrasubjektívna variabilita AUC a C_{max} je približne 10 – 20 %. Roztok Sandimmunu Neoral a mäkké želatínové kapsuly sú bioekvivalentné.

Podanie Sandimmunu Neoral má za následok o 59 % vyššiu C_{max} a približne 29 % vyššiu biologickú dostupnosť ako podanie Sandimmunu. Dostupné údaje naznačujú, že po zmene z mäkkých želatínových kapsúl Sandimmunu na mäkké želatínové kapsuly Sandimmunu Neoral v pomere 1:1 sú minimálne koncentrácie v krvi porovnateľné a zostávajú v požadovanom terapeutickom rozmedzí. Podanie Sandimmunu Neoral zlepšuje linearitu expozície cyklosporínu (AUC_B) v závislosti od dávky. Dôsledkom je konzistentnejší profil absorpcie s menším vplyvom súčasného príjmu jedla alebo denného rytmu ako pri Sandimmune.

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

Eliminuje sa predovšetkým žľou, len 6 % perorálnej dávky sa vylučuje močom, iba 0,1 % sa vylučuje močom ako nezmenené liečivo.

Údaje o terminálnom polčase cyklosporínu sa značne líšia v závislosti od použitého spôsobu stanovenia a cieľovej populácie. Terminálny polčas je v rozmedzí od 6,3 hodiny u zdravých dobrovoľníkov do 20,4 hodiny u pacientov s ťažkou chorobou pečene (pozri časti 4.2 a 4.4). Eliminačný polčas u pacientov po transplantácii obličky bol približne 11 hodín, v rozmedzí medzi 4 a 25 hodinami.

Osobitné skupiny

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/01289-Z1B

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/04764-ZME

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

Pediatrická populácia

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly
Alfa-tokoferol

Príloha č.1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/01289-Z1B

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2022/04764-ZME

Etanol bezvodý

Propylénglykol

Mono-di-triglyceridy z kukuričného oleja

Polyoxyetylénovaný hydrogenovaný ricínový olej/polyoxyl-40-hydrogénovaný ricínový olej

Telo kapsuly

Čierny oxid železitý (E172)

Oxid titaničitý (E171)

Glycerol 85 %

Propylénglykol

Želatína

Potlač

Kyselina karmínová (E120)

Chlorid hlinitý, hexahydrát

Hydroxid sodný

Propylénglykol

Hypromelóza/Hydroxypropylmetylcelulóza 2910

Izopropanol/Izopropyl alkohol

Obsah kapsuly

Alfa-tokoferol

Etanol bezvodý

Propylénglykol

Mono-di-triglyceridy z kukuričného oleja

Polyoxyetylénovaný hydrogenovaný ricínový olej/polyoxyl-40-hydrogénovaný ricínový olej

Telo kapsuly

Oxid titaničitý (E171)

Glycerol 85 %

Propylénglykol

Želatína

Potlač

Kyselina karmínová (E120)

Chlorid hlinitý, hexahydrát

Hydroxid sodný

Propylénglykol

Hypromelóza/Hydroxypropylmetylcelulóza 2910

Izopropanol/Izopropyl alkohol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25°C. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Zvýšenie teploty do 30°C počas celkovo najviac 3 mesiacov nemá vplyv na kvalitu lieku. Kapsuly Sandimmun Neoral sa majú až do použitia ponechať v blistrovom obale. Pri otvorení blistra je cítiť charakteristický zápach. Je to normálne a neznamená to, že s kapsulou niečo nie je v poriadku.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Obojstranné blistrové balenia z hliníka pozostávajú z polyamid/hliník/polyvinylchloridu (PA/AL/PVC) na spodnej strane a hliníkovej fólie na vrchnej strane.

Sandimmun Neoral 25 mg a 50 mg mäkké kapsuly

50 x 25 mg
50 x 50 mg

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Sandimmun Neoral 25 mg: 59/0010/96-S
Sandimmun Neoral 50 mg: 59/0252/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 04.januára 1996
Dátum posledného predĺženia registrácie: 14.decembra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

August 2023

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