

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sandimmun 50 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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).

Glyceromakrogol-ricinoleát / ricinomakrogol 1750: 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.

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

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

Počáteční perorální dávka přípravku Sandimmun nebo Sandimmun Neoral je 10-15 mg/kg/den rozdělená do dvou dílčích dávek a musí být podána nejpozději 12 hodin před operací. 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 imunopresivním protokolem až na udržovací dávku asi 2-6 mg/kg rozdělenou do dvou dílčích dávek.

Pokud je perorálně podáváný Sandimmun nebo Sandimmun Neoral podáván s jinými imunopresivy (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 nebo Sandimmun Neoral v denní dávce asi 12,5 mg/kg perorálně 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 perorálně podáváný Sandimmun nebo Sandimmun Neoral, 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 Sandimmun Neoral 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.

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 Úpovědnost 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

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 k 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 (P-gp) 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 anafylaktická 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 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 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-gp (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). Je třeba pečlivě sledovat klinický stav pacienta. Může být nutné monitorovat hladinu cyklosporinu v krvi a upravit jeho dávku.

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

Cyklosporin je inhibitor CYP3A4, efluxního transportního systému P-gp 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.

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.

Zvláštní pomocné látky: ricinomakrogol 1750

Sandimmun obsahuje ricinomakrogol 1750, který může způsobit těžké alergické reakce.

Zvláštní pomocné látky: ethanol

Tento léčivý přípravek obsahuje 278 mg alkoholu (ethanolu) v jednom ml, což odpovídá 34,4 % v/v. Množství 556 mg alkoholu v dávce 100 mg tohoto léčivého přípravku odpovídá méně než 14 ml piva nebo 6 ml vína. Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

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-gp 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-gp 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-gp 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 antimykotika: *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 %.

Kanabidiol (inhibitor P-gp): Při souběžném užívání s kanabidiolem byly hlášeny zvýšené hladiny jiného inhibitoru kalcineurinu v krvi. Tato interakce může nastat v důsledku inhibice efluxu střevního

P-gp, což vede ke zvýšené biologické dostupnosti inhibitoru kalcineurinu. Cyklosporin společně s kanabidiolem je proto třeba podávat s opatrností a je nutné pečlivě sledovat nežádoucí účinky. U příjemců transplantátu je třeba monitorovat minimální koncentrace cyklosporinu v plné krvi a v případě potřeby upravit dávku cyklosporinu. U pacientů, kteří nepodstoupili transplantaci, je třeba zvážit monitorování hladin cyklosporinu v krvi, v případě potřeby s úpravou dávky (viz body 4.2 a 4.4).

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).

Dopad léčby přímo působícími antivirotiky (DAA)

Farmakokinetika cyklosporinu může být během DAA léčby ovlivněna změnami jaterních funkcí v souvislosti s clearance viru hepatitidy C (HCV). Pro zajištění trvalé účinnosti je nutné pečlivě sledování a případná úprava dávky cyklosporinu.

Účinek cyklosporinu na jiné léky

Cyklosporin je inhibitor CYP3A4, efluxního transportního systému P-gp mnoha léků 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.

Interakce vedoucí ke snížení hladin jiných léků

Současné podávání cyklosporinu a mykofenolátu sodného nebo mofetil-mykofenolátu u pacientů po transplantaci může snížit průměrnou expozici kyseliny mykofenolové o 20-50 % ve srovnání s jinými imunosupresivy. Tyto informace je třeba vzít v úvahu zejména v případě přerušeni nebo ukončení léčby cyklosporinem.

Současné podání jedné dávky cyklosporinu (200 mg nebo 600 mg) s jednou dávkou eltrombopagu (50 mg) snížilo AUC_{inf} eltrombopagu v plazmě o 18 % až 24 % a C_{max} o 25 % až 39 %. Úprava dávky eltrombopagu je povolena v průběhu léčby na základě počtu krevních destiček pacienta. Počet krevních destiček by měl být monitorován alespoň jednou týdně po dobu 2 až 3 týdnů, pokud je eltrombopag podáván současně s cyklosporinem. Na základě těchto počtů krevních destiček může být nutné zvýšit dávku eltrombopagu.

Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují žádné adekvátní nebo dobře kontrolované klinické studie u těhotných žen užívajících cyklosporin. K dispozici je středně velké množství údajů o použití cyklosporinu u těhotných pacientek z postmarketingových zkušeností, včetně transplantačních registrů a publikované literatury, přičemž většina případů je dostupná od příjemkyň transplantátů.

U těhotných transplantovaných pacientek léčených imunosupresivou po transplantaci, včetně cyklosporinu a léčebných režimů s cyklosporinem, existuje zvýšené riziko předčasného porodu (< 37 týdnů).

Studie embryofetálního vývoje (EFD) u potkanů a králíků s cyklosporinem prokázaly embryofetální toxicitu při dávkách nižších, než je maximální doporučená dávka pro člověka (MRHD) na základě tělesného povrchu (BSA) (viz bod 5.3).

Přípravek Sandimmun se nesmí užívat v těhotenství, pokud potenciální přínos pro matku nepřeváží potenciální riziko pro plod. U těhotných žen je také třeba vzít v úvahu obsah ethanolu v přípravcích Sandimmun (viz bod 4.4).

Publikované údaje z Národního registru těhotných žen po transplantaci (NTPR) popsaly výsledky těhotenství u žen po transplantaci ledvin (482), jater (97) a srdce (43), které dostávaly cyklosporin. Údaje naznačovaly úspěšná těhotenství s podílem živě narozených dětí 76 % a 76,9 % a 64 % u příjemkyň transplantované ledviny, jater a srdce, v uvedeném pořadí. Předčasný porod (< 37 týdnů) byl hlášen u 52 %, 35 % a 35 % příjemkyň transplantované ledviny, jater a srdce, v uvedeném pořadí.

Míra potratů a závažných vrozených vad byla hlášena srovnatelně s mírou pozorovanou v běžné populaci. Potenciální přímý účinek cyklosporinu na mateřskou hypertenzi, preeklampsii, infekce nebo diabetes nelze vyloučit vzhledem k omezením spojeným s registry a postmarketingovým hlášením o bezpečnosti.

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.

Kojení

Cyklosporin přechází do mateřského mléka. Matky užívající Sandimmun by neměly kojit, protože Sandimmun může způsobit závažné nežádoucí účinky u kojeneho novorozence/kojence. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro novorozence/kojence a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání léčivého přípravku.

Omezené údaje ukázaly, že poměr koncentrace cyklosporinu v mléce a krvi matky byl v rozmezí 0,17 až 1,4. Na základě příjmu kojeneckého mléka byla nejvyšší odhadovaná dávka cyklosporinu požitá plně kojenečným dítětem přibližně 2 % dávky upravené podle hmotnosti matky.

U kojících žen je také třeba vzít v úvahu obsah ethanolu v přípravcích Sandimmun (viz bod 4.4).

Fertilita

Existují pouze omezená data o vlivu přípravku Sandimmun na lidskou plodnost (viz bod 5.3). U samců a samic potkanů do dávky 15 mg/kg/den (pod MRHD na základě BSA) nebyly prokázány žádné nežádoucí účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Sandimmun může způsobit neurologické a zrakové poruchy (viz bod 4.8). Přípravek Sandimmun může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při řízení motorových vozidel nebo obsluze strojů je třeba dbát opatrnosti.

Nebyly provedeny žádné studie o účincích přípravku Sandimmun na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

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 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 2) 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 2: 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
Poruchy ucha a labyrintu	
Není známo*	Porucha sluchu [#]
Cévní poruchy	
Velmi časté	Hypertenze
Časté	Návaly horka
Gastrointestinální poruchy	
Časté	Nauzea, zvracení, diskomfort/bolest 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
Není známo*	Bolest dolních končetin
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.

[#] U pacientů s vysokými plazmatickými hladinami cyklosporinu byla ve fázi po uvedení přípravku na trh hlášena porucha sluchu.

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).

Bolest dolních končetin

V souvislosti s cyklosporinem byly hlášeny ojedinělé případy bolesti dolních končetin. Bolest dolních končetin byla také pozorována jako součást syndromu bolesti způsobené inhibitory kalcineurinu (CIPS, Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome).

Pediatrická populace

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

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: L04AD01.

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

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 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-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

Cyklosporin neprokázal teratogenní účinky u potkanů a králíků při perorální aplikaci (až do 300 mg/kg/den). Cyklosporin byl embryo- a fetotoxický, jak naznačovala snížená hmotnost plodu spolu s opožděným vývojem kostry. Hodnoty NOEL jsou nižší než maximální doporučená dávka pro člověka (MRHD) na základě plochy povrchu těla (BSA). Březí samice potkanů, které dostávaly 6 a 12 mg/kg/den cyklosporinu intravenózně (pod MRHD na základě BSA), měly plody se zvýšeným výskytem defektu komorového septa.

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. Tyto nálezy se neprojeví u jiných druhů a jejich význam pro člověka není znám.

Ve studii peri- a postnatálního vývoje u potkanů zvyšoval cyklosporin pre- a postimplantační mortalitu mláďat a snižoval přírůstek tělesné hmotnosti přeživších mláďat při nejvyšší dávce 45 mg/kg/den. Hodnota NOEL je nižší než MRHD na základě BSA.

Ve studii fertility u potkanů nebyly u samců a samic potkanů pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu a reprodukci až do dávky 15 mg/kg/den (pod MRHD na základě BSA).

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 1750

6.2 Inkompatibility

Sandimmun koncentrát pro infuzní roztok obsahuje glyceromakrogol-ricinoleát / ricinomakrogol 1750,

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

Použijte ihned po prvním otevření ampule.

Použijte ihned po naředění nebo uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) po dobu 24 hodin, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky pro uchovávání. Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění a prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1ml a 5ml bezbarvá skleněná (typ I) ampule.

Balení s 10 ampulemi po 1 ml.

Balení s 10 ampulemi po 5 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Novartis s.r.o., Na Pankráci 1724/129, Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

59/123/83-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. listopadu 1984

Datum posledního prodloužení registrace: 26. června 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

24. května 2023

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv www.sukl.cz.