

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sandimmun Neoral 25 mg měkké tobolky  
Sandimmun Neoral 50 mg měkké tobolky  
Sandimmun Neoral 100 mg měkké tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje ciclosporinum 25 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Ethanol: 25 mg/tobolka. Sandimmun Neoral měkké tobolky obsahuje 11,8 % v/v ethanolu (9,4 % m/v).

Propylenglykol: 46,42 mg/tobolka.

Glyceromakrogol-hydroxystearát / hydrogenricinomakrogol 2000: 101,25 mg/tobolka.

Jedna tobolka obsahuje ciclosporinum 50 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Ethanol: 50 mg/tobolka. Sandimmun Neoral měkké tobolky obsahuje 11,8 % v/v ethanolu (9,4 % m/v).

Propylenglykol: 90,36 mg/tobolka.

Glyceromakrogol-hydroxystearát / hydrogenricinomakrogol 2000: 202,5 mg/tobolka.

Jedna tobolka obsahuje ciclosporinum 100 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Ethanol: 100 mg/tobolka. Sandimmun Neoral měkké tobolky obsahuje 11,8 % v/v ethanolu (9,4 % m/v).

Propylenglykol: 148,31 mg/tobolka.

Glyceromakrogol-hydroxystearát / hydrogenricinomakrogol 2000: 405,0 mg/tobolka.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Měkké tobolky

Modrošedé oválné měkké želatinové tobolky s červeným označením „NVR 25mg”.

Nažloutlé podlouhlé měkké želatinové tobolky s červeným označením „NVR 50mg”.

Modrošedé podlouhlé měkké želatinové tobolky s červeným označením „NVR 100mg”.

### 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 immunosupresivy.

### *Transplantace kostní dřeně*

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

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

### Jiné indikace než transplantace

#### *Endogenní uveitida*

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

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

#### *Nefrotický syndrom*

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

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

#### *Revmatoidní artritida*

Léčba těžké aktivní revmatoidní artritidy.

#### *Psoriáza*

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

#### *Atopická dermatitida*

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

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

### Dávkování

Dané dávkovací rozmezí pro perorální podání slouží pouze jako doporučení.

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

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

### Transplantace

#### *Transplantace parenchymatózních orgánů*

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

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

### *Transplantace kostní dřeně*

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

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

Jestliže se k zahájení terapie použije Sandimmun 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 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 Neoral.

#### Dávkování u jiných indikací než transplantací

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

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

Je nutné pravidelné sledování krevního tlaku.

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

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

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

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

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

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

#### *Endogenní uveitida*

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

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

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

Před použitím immunosupresiv musí být vyloučena infekční příčina uveitidy.

#### *Nefrotický syndrom*

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

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

- dospělí: 5 mg/kg,
- děti: 6 mg/kg.

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

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

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

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

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

#### *Revmatoidní artritida*

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

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

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

#### *Psoriáza*

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

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

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

#### *Atopická dermatitida*

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

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

#### *Přechod z perorálních forem Sandimmun na perorální formy Sandimmun Neoral*

Dostupná data ukazují, že po převedení pacienta z perorálně podávaného Sandimmun na perorálně podávaný Sandimmun Neoral v poměru 1:1 jsou minimální koncentrace cyklosporinu v ustáleném stavu v plné krvi srovnatelné. Přesto se mohou u mnoha pacientů vyskytnout vyšší vrcholové koncentrace ( $c_{max}$ ) i zvýšená expozice léku (AUC). U malého procenta pacientů mohou být tyto rozdíly výraznější a mohou mít klinický význam. Navíc, ve srovnání s perorálně podávaným přípravkem Sandimmun, je absorpce cyklosporinu z perorálně podávaného přípravku Sandimmun Neoral méně variabilní a korelace mezi lékovou hladinou v krvi a expozicí (vyjádřeno v AUC) je mnohem větší.

Protože přechod z perorálně podávaného Sandimmun na perorálně podávaný Sandimmun Neoral může vyvolat zvýšenou expozici léku, měla by být dodržována následující pravidla:

U pacientů po transplantaci by měla být počáteční dávka perorálně podávaného přípravku Sandimmun Neoral stejná, jako byla dávka perorálně podávaného Sandimmun. Minimální hladiny koncentrací cyklosporinu v plné krvi by měly být monitorovány během 4-7 dnů od převedení na perorálně podávaný Sandimmun Neoral. Navíc by v prvních 2 měsících po převedení na Sandimmun Neoral měly být sledovány bezpečnostní parametry léčby (renální funkce a krevní tlak). Jestliže jsou minimální koncentrace cyklosporinu v ustáleném stavu v krvi mimo terapeutické rozmezí a/nebo se zhorší klinické bezpečnostní ukazatele léčby, je nutné odpovídajícím způsobem upravit dávku.

U pacientů léčených pro jiné indikace než jsou transplantace by měla být počáteční dávka perorálně podávaného přípravku Sandimmun Neoral také stejná, jako byla dávka perorálně podávaného

Sandimmun. Druhý, čtvrtý a osmý týden po převedení na Sandimmun Neoral by měly být sledovány renální funkce a měření krevní tlak. Jestliže krevní tlak výrazně překračuje hodnoty před konverzí nebo jestliže eGFR klesne o více než 25 % pod hodnotu před zahájením léčby perorálně podávaným Sandimmunem při opakovaném měření, měla by být dávka snížena (viz bod 4.4). V případě neočekávané toxicity léčivého přípravku nebo neúčinné léčby musejí být hladiny cyklosporinu v krvi také monitorovány.

#### Přechod mezi perorálními formami cyklosporinu

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

#### Zvláštní populace

##### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

Všechny indikace

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

##### Jiné indikace než transplantace

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

##### *Pacienti s poruchou funkce jater*

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

##### *Pediatrická populace*

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

Použití přípravku Sandimmun Neoral 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 Neoral omezené zkušenosti.

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

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

#### Způsob podání

Perorální podání

Sandimmun Neoral tobolky musí být užívány vcelku.

### **4.3 Kontraindikace**

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

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

Kombinace s látkami, jež jsou substráty efluxního transportního systému P-glykoproteinu (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 Neoral mohou předepisovat pouze lékaři se zkušeností s imunosupresivní léčbou, kteří mohou náležitě sledovat nemocného, včetně pravidelného celkového fyzikálního vyšetření, měření krevního tlaku a kontroly laboratorních bezpečnostních parametrů. Nemocní po transplantaci mají být léčeni v zařízeních s náležitým laboratorním vybavením a dalším pomocným zdravotnickým vybavením. Lékař odpovědný za udržovací léčbu musí dostat úplné informace potřebné pro sledování nemocného.

##### Lymfomy a jiné malignity

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

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

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

##### Infekce

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

##### Renální toxicita

Jako častá a potenciálně závažná komplikace se může během léčby přípravkem Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral, 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 Neoral 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 Neoral je nutné pravidelné sledování krevního tlaku, pokud se vyvine hypertenze, musí být zahájena vhodná antihypertenzní léčba. Přednost by měla mít antihypertenziva, která nenasahují farmakokinetiku cyklosporinu, např. isradipin (viz bod 4.5).

#### Zvýšené krevní lipidy

Vzhledem k tomu, že v ojedinělých případech bylo popsáno, že Sandimmun Neoral 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 hypomagnezémií, 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 reductázy (statiny). Pokud jsou statiny souběžně podávány s cyklosporinem, měla by být jejich dávka snížena nebo by se současnému užití s určitými statiny mělo zabránit podle doporučení uvedených v jejich informacích o přípravku. U pacientů s příznaky nebo projevy myopatie, nebo u těch se zvýšenými rizikovými faktory s predispozicí k závažnému poškození ledvin, včetně renálního selhání způsobeného rhabdomyolýzou, je nutné léčbu statiny dočasně vysadit nebo přerušit (viz bod 4.5).

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

#### Upozornění pro jiné indikace než transplantace

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

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

#### Upozornění při léčbě endogenní uveitidy

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

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

#### Upozornění při léčbě nefrotického syndromu

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

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

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

#### Upozornění při léčbě revmatoidní artritidy

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

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

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

#### Upozornění při léčbě psoriázy

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

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

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

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

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

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

#### Upozornění při léčbě atopické dermatitidy

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

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

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

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

Lymfadenopatie zjištěná při léčbě cyklosporinem by měla být pravidelně kontrolována.

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

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

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

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

#### Pediatrické užití při jiných indikacích než transplantačních

Odpovídající zkušenosti s použitím přípravku Sandimmun Neoral 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: glyceromakrogol-hydroxystearát / hydrogenricinomakrogol 2000

Sandimmun Neoral obsahuje glyceromakrogol-hydroxystearát / hydrogenricinomakrogol 2000, který může způsobit podráždění žaludku a průjem.

#### Zvláštní pomocné látky: ethanol

Tento léčivý přípravek obsahuje 25, 50, 100 mg alkoholu (ethanolu) v jedné 25, 50, 100mg tobolce přípravku Sandimmun Neoral, což odpovídá 11,8 % v/v. Množství 500 mg alkoholu v dávce 500 mg tohoto léčivého přípravku odpovídá méně než 13 ml piva nebo 5 ml vína. Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

#### Zvláštní pomocné látky: sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 25, 50, 100mg tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **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 Neoral kvůli zvýšenému riziku snížení sérových hladin cyklosporinu a tím sníženému účinku cyklosporinu (viz bod 4.3).

*Rifampicin* indukuje 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 H<sub>2</sub> 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 přes 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 pečlivé 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

<b>Statin</b>	<b>Dávkovací rozmezí</b>	<b>Násobek změny v expozici při současném užívání s cyklosporinem</b>
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 přerušení nebo ukončení léčby cyklosporinem.

Současné podání jedné dávky cyklosporinu (200 mg nebo 600 mg) s jednou dávkou eltrombopagu (50 mg) snížilo AUC<sub>inf</sub> eltrombopagu v plazmě o 18 % až 24 % a C<sub>max</sub> 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 transplantčních 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 Neoral 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 Neoral (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 Neoral by neměly kojit, protože Sandimmun Neoral 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 Neoral (viz bod 4.4).

### Fertilita

Existují pouze omezená data o vlivu přípravku Sandimmun Neoral 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 Neoral může způsobit neurologické a zrakové poruchy (viz bod 4.8). Přípravek Sandimmun Neoral 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 Neoral 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.

### 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**

<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Časté	Leukopenie
Méně časté	Trombocytopenie, anémie
Vzácné	Hemolyticko-uremický syndrom, mikroangiopatická hemolytická anémie
Není známo*	Trombotická mikroangiopatie, trombotická trombocytopenická purpura
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Velmi časté	Hyperlipidémie
Časté	Hyperglykémie, anorexie, hyperurikémie, hyperkalémie, hypomagnezémie
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	Třes, bolesti hlavy
Časté	Křeče, parestzie
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
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Není známo*	Porucha sluchu <sup>#</sup>
<b>Cévní poruchy</b>	
Velmi časté	Hypertenze
Časté	Návaly horka
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Časté	Nauzea, zvracení, diskomfort/bolest břicha, průjem, hyperplazie dásní, žaludeční vřed
Vzácné	Pankreatitida
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
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)
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Velmi časté	Hirsutismus
Časté	Akné, hypertrichóza
Méně časté	Alergická vyrážka
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Časté	Myalgie, svalové křeče
Vzácné	Svalová slabost, myopatie
Není známo*	Bolest dolních končetin
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Velmi časté	Renální dysfunkce (viz bod 4.4)
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
Vzácné	Poruchy menstruace, gynekomastie
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
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.

<sup>#</sup> 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 Neoral.

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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Perorální LD<sub>50</sub> cyklosporinu je 2 329 mg/kg u myši, 1 480 mg/kg u potkanů a > 1 000 mg/kg u králíků. Po i.v. podání je LD<sub>50</sub> cyklosporinu 148 mg/kg u myši, 104 mg/kg u potkanů a 46 mg/kg u králíků.

#### Příznaky

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

#### Léčba

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory kalcineurinu; ATC kód: 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  $G_0$  nebo  $G_1$  buněčného cyklu a tlumí antigenem vyvolané uvolňování lymfokinů z aktivovaných T lymfocytů.

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po perorálním podání přípravku Sandimmun Neoral je vrcholových koncentrací cyklosporinu dosaženo během 1-2 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost cyklosporinu po perorálním podání přípravku Sandimmun Neoral je 20-50 %. Jestliže byl Sandimmun Neoral podán spolu s jídlem s vysokým obsahem tuku, byl pozorován pokles AUC asi o 13 % a pokles  $c_{max}$  asi o 33 %. Vztah mezi podanou dávkou a expozicí cyklosporinu (AUC) je v terapeutickém rozmezí lineární. Interindividuální a intraindividuální variabilita v AUC a  $c_{max}$  je přibližně 10-20 %. Sandimmun Neoral perorální roztok a měkké tobolky jsou bioekvivalentní.

Sandimmun Neoral vykazuje o 59 % vyšší  $c_{max}$  a přibližně o 29 % vyšší biologickou dostupnost než Sandimmun. Dostupná data ukazují, že po konverzi z přípravku Sandimmun měkké tobolky na Sandimmun Neoral měkké tobolky v poměru 1:1 jsou minimální koncentrace v plné krvi srovnatelné a zůstávají v požadovaném terapeutickém rozmezí. Po aplikaci přípravku Sandimmun Neoral dojde ke zlepšení linearity vztahu dávky a expozice cyklosporinu ( $AUC_B$ ) a je více konzistentní profil absorpce, který je méně ovlivněn současným příjmem potravy nebo denním rytmem, než u přípravku Sandimmun.

### Distribuce v organismu

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

### Biotransformace

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

### Eliminace z organismu

Vylučován je především žlučí, pouze 6 % podané perorální dávky je vylučováno močí, a pouze 0,1 % je vylučováno močí v nezměněné formě.

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 (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 Sandimmun 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 0,65-6 let byla clearance cyklosporinu  $9,3 \pm 5,4$  ml/min/kg (metoda: HPLC). V porovnání s dospělými pacienty po transplantaci, jsou u dětí rozdíly v biologické dostupnosti mezi přípravky Sandimmun Neoral a Sandimmun srovnatelné s rozdíly pozorovanými u dospělých.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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 neprojevovaly 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**

Obsah tobolky

Tokoferol-alfa  
Bezvodý ethanol  
Propylenglykol  
Čištěný kukuřičný olej  
Glyceromakrogol-hydroxystearát / hydrogenricinomakrogol 2000

Obal tobolky

Černý oxid železitý (E 172)  
Oxid titaničitý (E 171)  
Glycerol 85%  
Propylenglykol  
Želatina

Potisk

Karmín (E 120)  
Chlorid hlinitý hexahydrát  
Hydroxid sodný  
Propylenglykol  
Hypromelóza / hydroxypropylmethylcelulóza 2910  
Isopropanol / isopropylalkohol

Obsah tobolky

Tokoferol-alfa  
Bezvodý ethanol  
Propylenglykol  
Čištěný kukuřičný olej  
Glyceromakrogol-hydroxystearát / hydrogenricinomakrogol 2000

Obal tobolky

Oxid titaničitý (E 171)  
Glycerol 85%  
Propylenglykol  
Želatina

Potisk

Karmín (E 120)  
Chlorid hlinitý hexahydrát  
Hydroxid sodný  
Propylenglykol  
Hypromelóza / hydroxypropylmethylcelulóza 2910  
Isopropanol / isopropylalkohol

Obsah tobolky

Tokoferol-alfa  
Bezvodý ethanol  
Propylenglykol  
Čištěný kukuřičný olej  
Glyceromakrogol-hydroxystearát / hydrogenricinomakrogol 2000

Obal tobolky

Černý oxid železitý (E 172)  
Oxid titaničitý (E 171)  
Glycerol 85%  
Propylenglykol  
Želatina

## Potisk

Karmín (E 120)

Chlorid hlinitý hexahydát

Hydroxid sodný

Propylenglykol

Hypromelóza / hydroxypropylmethylcelulóza 2910

Isopropanol / isopropylalkohol

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Vzestup teploty až na 30 °C po dobu nepřevyšující 3 měsíce neovlivní kvalitu přípravku. Sandimmun Neoral tobolky uchovávejte až do doby užití v uzavřeném blistru. Po otevření blistru je patrný charakteristický zápach, který je normální a neznamená snížení kvality přípravku.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Oboustranná hliníková blistrová balení sestávající z polyamid/hliník/polyvinylchloridové (PA/AL/PVC) spodní části a hliníkové fólie na horní straně.

Velikost balení: 50 x 25 mg měkké tobolky, 50 x 50 mg měkké tobolky, 50 x 100 mg měkké tobolky

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Sandimmun Neoral 25 mg: 59/649/95-A/C

Sandimmun Neoral 50 mg: 59/649/95-B/C

Sandimmun Neoral 100 mg: 59/649/95-C/C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 2. srpna 1995

Datum posledního prodloužení registrace: 4. června 2014

## **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](http://www.sukl.cz).