ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
SANDIMMUN®
(Ciclosporine)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

SANDIMMUN®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φύσιγγα 1 ml περιέχει 50 mg κυκλοσπορίνης και κάθε φύσιγγα των 5 ml περιέχει 250 mg κυκλοσπορίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1 Κατάλογος εκδόχων

3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων

- πρόληψη της απορρίψεως μοσχεύματος μετά από αλλογενείς μεταμοσχεύσεις νεφρών, ήπατος, καρδιάς, πνευμόνων, συνδυασμού καρδιάς-πνευμόνων ή παγκρέατος.
- θεραπεία απορρίψεως του μοσχεύματος σε ασθενείς, οι οποίοι προηγουμένως είχαν λάβει άλλες ανοσοκατασταλτικές ουσίες.

Μεταμόσχευση μυελού των οστών

- πρόληψη της απορρίψεως μοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών
- πρόληψη ή θεραπεία της νόσου του μοσχεύματος κατά του ξενιστή (GVHD).

4.2 Δοσολογία και Τρόπος Χορήγησης

Δοσολογία

Μεταμόσχευση οργάνων

Λόγω του κινδύνου αναφυλαξίας, το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση SANDIMMUN® πρέπει να προορίζεται για τους ασθενείς εκείνους που αδυνατούν να πάρουν το φάρμακο από το στόμα. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται η μετάπτωση στη θεραπεία με καψάκια μόλις είναι εφικτή η λήψη τους (βλέπε επίσης "Προφυλάξεις").

Η δόση της ενδοφλέβιας χορήγησης πρέπει να είναι το 1/3 της από του στόματος. Αρχικώς χορηγούνται 5 έως 6 mg/Kg ημερησίως 4 έως 12 ώρες πριν τη μεταμόσχευση σε μια ενδοφλέβια χορήγηση. Η δόση αυτή συνεχίζεται και μετά την μεταμόσχευση, έως ότου ο ασθενής είναι σε θέση να πάρει το φάρμακο από το στόμα.

Αμέσως πριν τη χορήγηση 1 κ.εκ του πυκνού διαλύματος αραιώνεται κατ'αναλογία με 20 έως 100 κ.εκ. διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0,9% ή διαλύματος γλυκόζης 5%. Το αραιωμένο διάλυμα χορηγείται ενδοφλεβίως για διάστημα 2 έως 6 ωρών.
Αραιωμένα διαλύματα πρέπει να απορρίπτονται εάν δεν έχουν χορηγηθεί εντός 24 ωρών.

Μεταμόσχευση μυελού των οστών/πρόληψη και θεραπεία της νόσου του μοσχεύματος κατά ξενιστή.
Η αρχική δόση πρέπει να χορηγείται μια μέρα πριν την μεταμόσχευση. Στις περισσότερες περιπτώσεις προτιμάται για το σκοπό αυτό η ενδοφλέβια έγχυση. Η συνιστώμενη δόση είναι 3-5 mg/Kg ημερησίως. Η έγχυση συνεχίζεται σε αυτή την δόση κατά την αμέσως μετεγχειρητική περίοδο έως και δύο εβδομάδες, οπότε γίνεται η αλλαγή στη θεραπεία συντήρησεως από το στόμα σε ημερήσια δόση περίπου 12,5 mg/Kg. Μεγαλύτερες από του στόματος δόσεις ή η χρήση της ενδοφλέβιας θεραπείας μπορεί να χρειασθούν όταν υπάρχουν γαστρεντερικές διαταραχές, που μπορεί να μειώσουν την απορρόφηση.
Σε μερικούς ασθενείς, εμφανίζεται η νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστού (GVHD) μετά τη διακοπή του SANDIMMUN®, αλλά συνήθως ανταποκρίνεται ευνοϊκά στην επανέναρξη της θεραπείας. Πρέπει να χρησιμοποιούνται χαμηλές δόσεις για την θεραπεία της ήπιας και χρόνιας νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστού.
Η συνιστώμενη δόση του πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση SANDIMMUN® είναι περίπου τα 1/3 της από του στόματος ενδεδειγμένης δόσης.

Χρήση σε παιδιά
Η εμπειρία από την χορήγηση του SANDIMMUN® σε παιδιά είναι ακόμη περιορισμένη. Πάντως για παιδιατρική χρήση σε παιδιά ενός έτους και άνω χορηγείται η ίδια δοσολογία που χορηγείται και στους ενήλικες. Μεταμοσχευθέντα παιδιά ηλικίας 1 έτους και άνω έχουν λάβει το SANDIMMUN® σε τυποποιημένη δοσολογία χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα. Οι παιδιατρικοί ασθενείς φαίνεται ότι είναι πιο επιρρεπείς σε κατακράτηση υγρών, σπασμούς και υπέρταση.

Χρήση σε ηλικιωμένους
Η εμπειρία της χρήσης του SANDIMMUN® στους ηλικιωμένους ασθενείς είναι περιορισμένη. Πάντως δεν έχουν αναφερθεί ιδιαίτερα προβλήματα με τη χορήγηση του φαρμάκου στις προτεινόμενες δόσεις.

Σε κλινικές μελέτες σε ρευματοειδή αρθρίτιδα με κυκλοσπορίνη, το 17,5% των ασθενών ήταν ηλικίας 65 ετών ή και μεγαλύτεροι.
Αυτοί οι αθενείς έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν συστολική υπέρταση κατά τη θεραπεία και είναι περισσότερο πιθανόν να δείξουν αυξήσεις της κρεατινίνης του ορού ≥50% της βασικής τιμής αναφοράς μετά από 3-4 μήνες θεραπείας.

Οι κλινικές μελέτες σε μεταμοσχευμένους και ψωριασικούς ασθενείς δεν

συμπεριελάβαν ικανοποιητικό αριθμό ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω ώστε να διευκρινησθεί εάν αυτοί οι ασθενείς ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεαρότερους σε ηλικία ασθενείς. Άλλες αναφορές κλινικής εμπειρίας δεν κατέδειξαν διαφορές στην ανταπόκριση μεταξύ ηλικιωμένων και νεώτερων σε ηλικία ασθενών. Γενικά, η επιλογή της δόσης για έναν ηλικιωμένο ασθενή πρέπει να γίνεται με προσοχή, ξεκινώντας συνήθως με τη χαμηλότερη δόση από το εύρος της δοσολογίας, αντανακλώντας τη μεγαλύτερη συχνότητα μειωμένης ηπατικής, νεφρικής ή καρδιακής λειτουργίας και συνοδού νόσου ή άλλης φαρμακευτικής αγωγής.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην κυκλοσπορίνη.

Επιπλέον υπερευαισθησία προς το πολυοξυαιθυλιωμένο καστορέλαιο (βλέπε επίσης 4.4 «Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

4.4 Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Ιδιαίτερες Προφυλάξεις κατά τη Χρήση

Το SANDIMMUN® πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ιατρούς που έχουν εμπειρία στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία και μπορούν να παρέχουν επαρκή παρακολούθηση, στην οποία περιλαμβάνεται τακτική πλήρης κλινική εξέταση, μετρήσεις της αρτηριακής πιέσεως και έλεγχος εργαστηριακών παραμέτρων ασφαλείας.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο πρέπει να βρίσκονται σε περιβάλλον με επαρκή εργαστηριακή υποδομή και με δυνατότητες ιατρικής υποστήριξης. Ο ιατρός που είναι υπεύθυνος για την θεραπεία συντήρησης πρέπει να έχει πλήρη ενημέρωση και παρακολούθηση της εξέλιξης του ασθενή.

Το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει **πολυοξυαιθυλιωμένο καστορέλαιο** το οποίο προκαλεί, όπως έχει αναφερθεί, αναφυλακτικού τύπου αντιδράσεις. Οι αντιδράσεις αυτές συνίστανται σε εξάψεις στο πρόσωπο και το ανώτερο τμήμα του θώρακος, σε οξεία αναπνευστική δυσφορία με δύσπνοια και συριγμό, μεταβολές της πιέσεως του αίματος και ταχυκαρδία. Ιδιαίτερη προσοχή συνεπώς απαιτείται σε ασθενείς που έχουν λάβει στο παρελθόν, ενδοφλεβίως σε ένεση ή σε έγχυση, σκευάσματα περιέχοντα πολυοξυαιθυλιωνένο καστορέλαιο (σκεύασμα περιέχον Cremophor ® EL) ή σε ασθενείς με αλλεργική προδιάθεση. Έτσι, οι ασθενείς με αλλεργική προδιάθεση που παίρνουν SANDIMMUN® ενδοφλεβίως πρέπει να βρίσκονται υπό συνεχή παρακολούθηση για 30΄ τουλάχιστον λεπτά μετά την έναρξη της εγχύσεως και κατά συχνά χρονικά διαστήματα στην συνέχεια. Αν παρουσιασθεί αναφυλαξία η έγχυση πρέπει να διακοπεί. Υδατικό διάλυμα αδρεναλίνης 1:1000 και μια συσκευή οξυγόνου πρέπει να είναι διαθέσιμα δίπλα στο κρεββάτι του ασθενούς. Η προφυλακτική χορήγηση ενός αντιϊσταμινικού (αναστολέα H_1 + H_2 υποδοχέων) πριν από την ενδοφλέβια χορήγηση του SANDIMMUN® έχει επίσης επιτυχώς χρησιμοποιηθεί για την πρόληψη εμφανίσεως αναφυλακτικού τύπου αντιδράσεων.

Το SANDIMMUN® δεν πρέπει, κατά προτίμηση, να χορηγείται με άλλα

ανοσοκατασταλτικά πλην της κορτιζόνης.
Στους **μεταμοσχευθέντες** ασθενείς, ιδιαίτερα στην εγγύς μετά τη μεταμόσχευση περίοδο, μερικά κέντρα χορηγούν το SANDIMMUN® μαζί με αζαθειοπρίνη και κορτικοστεροειδή ή άλλες ανοσοκατασταλτικές ουσίες (όλες σε χαμηλές δόσεις) με σκοπό να ελαττωθεί ο κίνδυνος νεφρικής δυσλειτουργίας ή ιστολογικών αλλοιώσεων των νεφρών που μπορεί να προκληθούν από το SANDIMMUN® (βλέπε επόμενη παράγραφο).
Όπως συμβαίνει και με άλλες ανοσοκατασταλτικές ουσίες, η κυκλοσπορίνη αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης λεμφωμάτων και άλλων κακοηθειών, ειδικά εκείνων που σχετίζονται με το δέρμα. Ο αυξημένος κίνδυνος φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με το βαθμό και τη διάρκεια της ανοσοκαταστολής παρά με τη χρήση των συγκεκριμένων παραγόντων. Έτσι, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή το θεραπευτικό σχήμα που περιλαμβάνει διάφορες ανοσοκατασταλτικές ουσίες αφού μπορεί να οδηγήσει σε λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές και συμπαγείς όγκους οργάνων, με μοιραία κάποιες φορές εξέλιξη.
Ασθενείς οι οποίοι ευρίσκονται υπό αγωγή με κυκλοσπορίνη πρέπει να αποφεύγουν την έκθεση στον ήλιο και την υπεριώδη ακτινοβολία λόγω του πιθανού κινδύνου ανάπτυξης κακοηθειών που σχετίζονται με το δέρμα.

Όπως συμβαίνει και με άλλες ανοσοκατασταλτικές ουσίες, η κυκλοσπορίνη προδιαθέτει τους ασθενείς στην ανάπτυξη ποικίλων βακτηριακών, μυκητιασικών, παρασιτικών και ιϊκών λοιμώξεων, συχνά από ευκαιριακά παθογόνα. Ενεργοποίηση λανθανουσών λοιμώξεων από Polyomavirus που μπορεί να οδηγήσει σε σχετιζόμενη με Polyomavirus νεφροπάθεια (PVAN), ειδικά σε νεφροπάθεια λόγω του ιού BK (BKVN), ή σε σχετική με τον ιό JC προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML), έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν κυκλοσπορίνη. Αυτές οι καταστάσεις σχετίζονται συχνά με σοβαρή ανοσοκαταστολή και θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στη διαφορική διάγνωση ανοσοκατεσταλμένων ασθενών με επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία ή νευρολογικά συμπτώματα. Έχουν αναφερθεί σοβαρές ή/και θανατηφόρες εκβάσεις. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αποτελεσματικές προληπτικές και θεραπευτικές στρατηγικές, ιδιαίτερα σε ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλή μακροχρόνια ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

Μια συχνή και δυνητικώς σοβαρή επιπλοκή είναι η αύξηση της κρεατινίνης και της ουρίας του ορού, που μπορεί να παρουσιασθεί κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας με το SANDIMMUN®. Αυτές οι λειτουργικές μεταβολές είναι δοσοεξαρτώμενες και αναστρέψιμες και συνήθως ανταποκρίνονται στη μείωση της δόσης. Κατά τη μακράς διαρκείας αγωγή, μερικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν ιστολογικές αλλοιώσεις των νεφρών (π.χ. ενδιάμεση ίνωση) οι οποίες, σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, πρέπει να διαφοροδιαγνωσθούν από αλλοιώσεις οφειλόμενες σε χρόνια απόρριψη.

Το SANDIMMUN® μπορεί ακόμη να προκαλέσει δοσοεξαρτώμενες,

αναστρέψιμες αυξήσεις της χολερυθρίνης και των ηπατικών ενζύμων του ορού. Απαιτείται στενή παρακολούθηση των παραμέτρων που προσδιορίζουν την νεφρική και ηπατική λειτουργία. Μη φυσιολογικές τιμές μπορεί να καταστήσουν αναγκαία την μείωση της δόσης.

Σε ηλικιωμένους ασθενείς η νεφρική λειτουργία πρέπει να ελέγχεται με ιδιαίτερη προσοχή.

Η μέτρηση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης στο αίμα είναι χρήσιμο και ουσιαστικό στοιχείο για την αντιμετώπιση του ασθενούς. Οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου στο αίμα μπορεί να βοηθήσουν στην κλινική εκτίμηση της απόρριψης και της τοξικότητας, στην ρύθμιση της δόσεως και στην συμμόρφωση του ασθενούς. Ιδιαίτερη σημασία για την εκτίμηση των επιπέδων του αίματος έχουν, η μέθοδος που χρησιμοποιείται για την μέτρηση, το όργανο που έχει μεταμοσχευθεί και τα άλλα ανοσοκατασταλτικά που χορηγούνται. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων είναι διαφορετικά από μεθόδου εις μέθοδο και δεν πρέπει να συγκρίνονται μεταξύ τους. Εάν τα επίπεδα μετρώνται στο πλάσμα εξαρτώνται από την θερμοκρασία στην οποία έγινε ο διαχωρισμός του πλάσματος από το πλήρες αίμα. Θεωρείται ότι οι μέθοδοι που μετρούν την μητρική ουσία σχετίζονται καλύτερα με την κλινική κατάσταση. Η μέθοδος αναφοράς είναι η HPLC, αλλά και η με μονοκλωνικά αντισώματα RIA ή FPIA προσφέρουν ευαισθησία, επαναληψιμότητα και ευκολία. Συνήθως μετρώνται τα επίπεδα αμέσως πριν την χορήγηση της επόμενης δόσης. Η μέτρηση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης δεν αντικαθιστά την παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και τις βιοψίες.
Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η συγκέντρωση της κυκλοσπορίνης στο αίμα, το πλάσμα ή τον ορό είναι μόνον ένας από τους πολλούς παράγοντες που συμβάλλουν στην κλινική κατάσταση του ασθενούς. Γι' αυτό τα αποτέλεσματα πρέπει να χρησιμεύουν μόνον ως οδηγός για τη δοσολογία, σε συνάρτηση προς άλλες κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους.
Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με SANDIMMUN® απαιτείται τακτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης. Εάν εμφανισθεί υπέρταση, πρέπει να εφαρμοσθεί κατάλληλη αντιυπερτασική αγωγή.
Επειδή έχει αναφερθεί ότι το SANDIMMUN® προκαλεί αναστρέψιμη αύξηση των λιπιδίων του αίματος, είναι σκόπιμο να γίνουν προσδιορισμοί των λιπιδίων προ της αγωγής και μετά τον πρώτο μήνα της θεραπείας. Σε περίπτωση που θα βρεθούν αυξημένα λιπίδια, πρέπει να ληφθεί υπ 'όψη περιορισμός της δίαιτας σε λίπη και εάν ενδείκνυται μείωση της δόσης.

Η κυκλοσπορίνη αυξάνει τον κίνδυνο της υπερκαλιαιμίας, ειδικά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Συνιστάται προσοχή όταν η κυκλοσπορίνη χορηγείται ταυτόχρονα με διουρητικά εξοικονομούντα κάλιο, αναστολλείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης ΙΙ και καλιούχα φάρμακα όπως επίσης και σε ασθενείς που προσλαμβάνουν πλούσια σε κάλιο δίαιτα. Σε αυτές τις περιπτώσεις συνιστάται η παρακολούθηση του καλίου του ορού.

Η κυκλοσπορίνη αυξάνει την κάθαρση του μαγνησίου. Το γεγονός αυτό μπορεί να οδηγήσει σε συμπτωματική υπομαγνησιαιμία, ειδικά στη περιεγχειρητική περίοδο της μεταμόσχευσης. Γι'αυτόν το λόγο συνιστάται ο έλεγχος των επιπέδων του μαγνησίου στη περιεγχειρητική περίοδο της μεταμόσχευσης, ιδιαίτερα όταν εμφανίζονται σημεία ή συμπτώματα. Έαν κριθεί απαραίτητο, πρέπει να χορηγούνται συμπληρώματα μαγνησίου.

Προσοχή απαιτείται στην αγωγή ασθενών με υπερουριχαιμία.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με κυκλοσπορίνη, οι εμβολιασμοί μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί. Η χρήση εμβολίων με εξασθενημένους ζώντες οργανισμούς πρέπει να αποφεύγεται.

Συνιστάται προσοχή στη συγχορήγηση λερκανιδιπίνης και κυκλοσπορίνης (βλ. παράγραφο 4.5 «Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης»).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις με την τροφή

Έχει αναφερθεί ότι η ταυτόχρονη χορήγηση της κυκλοσπορίνης με χυμό γκρέιπφρουτ ή με πλούσια σε λιπαρά γεύματα αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα της πρώτης.

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

Από τα φάρμακα που έχει αναφερθεί ότι αλληλεπιδρούν με τη κυκλοσπορίνη, παρατίθενται παρακάτω εκείνα των οποίων οι αλληλεπιδράσεις είναι τεκμηριωμένες και έχουν κλινική σημαντικότητα.

Διάφοροι παράγοντες είναι γνωστό ότι αυξάνουν ή μειώνουν τα επίπεδα κυκλοσπορίνης στο αίμα συνήθως με αναστολή η επαγωγή των ενζύμων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της κυκλοσπορίνης, ειδικά το CYP3A4. Η κυκλοσπορίνη είναι επίσης αναστολέας του CYP3A4 και της P-γλυκοπρωτεΐνης, η οποία είναι αντλία εκροής πολλών φαρμάκων και μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα συγχορηγούμενων φαρμάκων, τα οποία είναι υποστρώματα ή/και μεταφορείς αυτού του ενζύμου στο πλάσμα.

Φάρμακα που μειώνουν τα επίπεδα κυκλοσπορίνης

Βαρβιτουρικά, καρβαμαζεπίνη, οξυκαρβαζεπίνη, φαινυτοΐνη, ενδοφλέβια ναφσιλλίνη, ριφαμπικίνη, οκτρεοτίδη, προμπουκόλη, ορλιστάτη, *hypericum perforatum (St. John's wort)*, τρογκλιταζόνη, τρικλοπιδίνη, σουλφινπυραζόνη, τερβιναφίνη, bosentan.

Φάρμακα που αυξάνουν τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης

Μακρολίδια (π.χ ερυθρομυκίνη, αζιθρομυκίνη και κλαριθρομυκίνη), κετοκοναζόλη, φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, διλτιαζέμη, νικαρδιπίνη, βεραπαμίλη, μετοκλοπραμίδη, από του στόματος αντισυλληπτικά, δαναζόλη, μεθυλπρεδνιζολόνη (υψηλές δόσεις), αλλοπουρινόλη, αμιοδαρόνη, χολικό οξύ και άλλα παράγωγά του,

αναστολλείς της πρωτεάσης, imatinib, κολχικίνη, ναφαδοζόνη.

Άλλες σχετικές αλληλεπιδράσεις

Συνιστάται προσοχή όταν χρησιμοποιείται η κυκλοσπορίνη με άλλα φάρμακα που εμφανίζουν νεφροτοξική συνέργεια όπως: αμινογλυκοσίδες, (συμπεριλαμβανομένων γενταμυκίνης, τομπραμυκίνης), αμφοτερικίνη Β, σιπροφλοξασίνη, βανκομυκίνη, τριμεθοπρίμη, (+ σουλφαμεθοξαζόλη), μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων δικλοφενάκης, ναπροξένης, σουλινδάκης), μελφαλάνη, $H\text{-}_2$ ανταγωνιστές (π.χ. σιμετιδίνη, ρανιτιδίνη), μεθοτρεξάτη (βλ. παρ. 4.4. «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Η συγχορήγηση με τακρόλιμους πρέπει να αποφεύγεται λόγω του ενδεχομένου ανάπτυξης νεφροτοξικότητας.

Η ταυτόχρονη χορήγηση της νιφεδιπίνης με κυκλοσπορίνη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υπερπλασίας των ούλων σε σύγκριση με αυτή που εμφανίζεται όταν η κυκλοσπορίνη χορηγείται μόνη.

Μετά από τη συγχορήγηση κυκλοσπορίνης και λερκανιδιπίνης η AUC της λερκανιδιπίνης αυξήθηκε τρεις φορές και η AUC της κυκλοσπορίνης αυξήθηκε κατά 21%. Γι'αυτόν το λόγο συνιστάται προσοχή όταν συγχορηγείται η κυκλοσπορίνη μαζί με λερκανιδιπίνη (βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά τη Χρήση»).

Η ταυτόχρονη χρήση της δικλοφαινάκης με την κυκλοσπορίνη έχει βρεθεί ότι αυξάνει σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα της δικλοφαινάκης με πιθανή συνέπεια την αναστρέψιμη βλάβη της νεφρικής λειτουργίας. Η αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας της δικλοφαινάκης πιθανόν προκαλείται από τη μείωση της υψηλής δράσης πρώτης διόδου. Εάν μη στεροειδή αντιφλεφμονώδη φάρμακα με χαμηλή δράση πρώτης διόδου (π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ) χορηγούνται ταυτόχρονα με την κυκλοσπορίνη, δεν αναμένεται καμμία αύξηση στη βιοδιαθεσιμότητα τους.

Η κυκλοσπορίνη μπορεί επίσης να μειώσει τη κάθαρση της διγοξίνης, κολχικίνης, πρεδνιζολόνης και των αναστολλέων της HMG-CoA ρεδουκτάσης (στατίνες) και της ετοποσίδης.

.

Σε αρκετούς ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη έχει παρατηρηθεί σοβαρή τοξικότητα της διγοξίνης τις πρώτες μέρες της αγωγής με κυκλοσπορίνη. Υπάρχουν επίσης αναφορές ότι η κυκλοσπορίνη ενδέχεται να επιτείνει τις τοξικές δράσεις της κολχικίνης όπως μυοπάθεια και νευροπάθεια, ειδικά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Εάν η διγοξίνη ή η κολχικίνη χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με κυκλοσπορίνη απαιτείται στενή κλινική παρακολούθηση ώστε να εντοπισθούν έγκαιρα οι τοξικές επιδράσεις της διγοξίνης ή της κολχικίνης και να μειωθεί η δόση ή να διακοπεί το φάρμακο.

Έχουν αναφερθεί, από τη βιβλιογραφία και από την εμπειρία μετά την

κυκλοφορία του φαρμάκου, περιστατικά τοξικότητας από τους μυς συμπεριλαμβανομένου μυϊκού πόνου, αδυναμίας, μυοσίτιδας και ραβδομυόλυσης όταν χορηγείται η κυκλοσπορίνη μαζί με λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη και σπάνια φλουβαστατίνη. Όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με κυκλοσπορίνη η δοσολογία αυτών των στατινών πρέπει να μειώνεται σύμφωνα με τις δοσολογικές συστάσεις. Η θεραπεία με στατίνη πρέπει προσωρινά να σταματήσει ή να διακοπεί οριστικά σε ασθενείς με σημεία και συμπτώματα μυοπάθειας ή σε εκείνους με παράγοντες κινδύνου που προδιαθέτουν σε σοβαρή νεφρική βλάβη συμπεριλαμβανόμενης της δευτερογενούς νεφρικής ανεπάρκειας έκπτωσης κατάστασης της ραβδομυόλυσης.

Σε μελέτες, έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις της κρεατινίνης ορού όταν χρησιμοποιείται το everolimus ή sirolimus σε συνδυασμό με πλήρη δόση κυκλοσπορίνης σε μικρογαλάκτωμα. Η δράση αυτή είναι συχνά αναστρέψιμη με τη μείωση της δόσης της κυκλοσπορίνης. Το everolimus ή sirolimus είχαν μικρή μόνο επίδραση στη φαρμακοκινητική της κυκλοσπορίνης. Η συγχορήγηση της κυκλοσπορίνης αυξάνει σημαντικά τα επίπεδα του everolimus και sirolimus στο αίμα.

Συνιστάται προσοχή όταν η κυκλοσπορίνη χορηγείται ταυτόχρονα με διουρητικά εξοικονομούντα κάλιο, αναστολλείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειτενσίνης ΙΙ και καλιούχα φάρμακα όπως επίσης και σε ασθενείς που προσλαμβάνουν πλούσια σε κάλιο δίαιτα καθώς μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή αύξηση του καλίου στον ορό. Σε αυτές τις περιπτώσεις συνιστάται η παρακολούθηση του καλίου του ορού.

Συστάσεις

Εαν η ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που είναι γνωστό ότι αλληλεπιδρούν με την κυκλοσπορίνη δεν μπορεί ν΄αποφευχθεί δίδονται οι παρακάτω συστάσεις**:**

Κατά τη διάρκεια συγχορήγησης ενός φαρμάκου που μπορεί να εμφανίσει νεφροτοξική συνέργεια πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία (ειδικά η κρεατινίνη του ορού). Εάν εμφανισθεί σημαντική βλάβη της νεφρικής λειτουργίας, η δοσολογία του συγχορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να μειωθεί ή να δοθεί κάποια εναλλακτική αγωγή.

Σε λήπτες μοσχεύματος υπήρξαν μεμονωμένες αναφορές σημαντικής αλλά αναστρέψιμης βλάβης της νεφρικής λειτουργίας (με αντίστοιχη αύξηση της κρεατινίνης του ορού) ως επακόλουθο της συγχορήγησης των παραγώγων του φιμπρικού οξέως (π.χ. βεζαφιβράτη και φαινοφιβράτη). Σε αυτούς τους σθενείς πρέπει να ελέγχεται τακτικά η νεφρική λειτουργία. Σε περίπτωση σημαντικής βλάβης της νεφρικής λειτουργίας η συγχορήγηση θα πρέπει να σταματά.

Φάρμακα που είναι γνωστό ότι μειώνουν ή αυξάνουν τη βιοδιαθεσιμότητα της κυκλοσπορίνης: σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς απαιτείται η συχνή μέτρηση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης και εάν είναι απαραίτητο η ρύθμιση των δόσεων κυκλοσπορίνης ειδικά κατά τη διάρκεια της

εισαγωγής ή διακοπής του συγχορηγούμενου φαρμάκου.

Σε *μη μεταμοσχευθέντες ασθενείς* το όφελος ελέγχου των επιπέδων της κυκλοσπορίνης στο αίμα είναι συζητήσιμο καθώς σε αυτούς τους ασθενείς η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων στο αίμα και των κλινικών δράσεων δεν έχει πλήρως τεκμηριωθεί. Εάν φάρμακα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο αίμα χορηγούνται ταυτόχρονα, η συχνή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και ο προσεκτικός έλεγχος των σχετιζομένων με τη κυκλοσπορίνη ανεπιθυμήτων ενεργειών μπορεί να είναι πιο κατάλληλος από τη μέτρηση των επιπέδων στο αίμα.
Η ταυτόχρονη χρήση της *νιφεδιπίνης* πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς στους οποίους η υπερπλασία των ούλων εμφανίζεται ως ανεπιθύμητη ενέργεια της κυκλοσπορίνης.
Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα που είναι γνωστό ότι υφίστανται ισχυρό μεταβολισμό πρώτης διόδου (π.χ. δικλοφαινάκη) πρέπει να χορηγούνται σε δόσεις χαμηλότερες από ότι σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν κυκλοσπορίνη.
Εάν διγοξίνη, κολχικίνη ή αναστολλείς της HMG-CoA ρεδουκτάσης (στατίνες) χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με την κυκλοσπορίνη, συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση ώστε να ανιχνευθούν έγκαιρα οι τοξικές εκδηλώσεις των φαρμάκων, και ακόλουθη μείωση της δόσης του ή διακοπή του.

4.6. Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα σε αρουραίους και κουνέλια (βλ. παράγραφο 5.3. «Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια»).
Η εμπειρία με το SANDIMMUN® σε εγκύους γυναίκες είναι περιορισμένη. Έγκυοι γυναίκες που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες μετά από μεταμόσχευση, στις οποίες συμπεριλαμβάνεται η κυκλοσπορίνη και σχήματα που περιέχουν κυκλοσπορίνη, διατρέχουν κίνδυνο πρόωρου τοκετού (<37 εβδομάδες).
Υπάρχει περιορισμένος αριθμός παρατηρήσεων σε παιδιά που είχαν εκτεθεί σε κυκλοσπορίνη in utero μέχρι την ηλικία των 7 ετών περίπου. Σε αυτά τα παιδιά η νεφρική λειτουργία και η αρτηριακή πίεση ήταν φυσιολογικές .
Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους γυναίκες και, επομένως, το SANDIMMUN® θα πρέπει να μην χρησιμοποιείται κατά την κύηση εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος για τη μητέρα δικαιολογεί τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο.

Γαλουχία

Η κυκλοσπορίνη διέρχεται στο μητρικό γάλα. Οι μητέρες που λαμβάνουν θεραπεία με SANDIMMUN ®, δεν πρέπει να θηλάζουν.

4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση του SANDIMMUN® στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία της κυκλοσπορίνης είναι δοσοεξαρτώμενες και ανταποκρίνονται στη μείωση της δόσης. Στις διάφορες ενδείξεις το συνολικό φάσμα των ανεπιθυμήτων ενεργειών είναι σε σημαντικό βαθμό το ίδιο, υπάρχουν εντούτοις διαφορές στη συχνότητα και σοβαρότητα. Σαν αποτέλεσμα της υψηλής αρχικής δόσης και της επί μακρόν θεραπείας συντήρησης που απαιτείται μετά τη μεταμόσευση, οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι πιο συχνές και συνήθως πιο σοβαρές σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς από ότι σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για άλλες ενδείξεις.

Έχουν παρατηρηθεί αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις μετά από ενδοφλέβια χορήγηση (βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις
Ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, στις οποίες συμπεριλαμβάνεται η κυκλοσπορίνη και σχήματα που περιέχουν κυκλοσπορίνη, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων (ιογενείς, βακτηριακές, μυκητιασικές, παρασιτικές) (βλ. παράγραφο 4.4. «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»). Μπορεί να παρουσιαστούν γενικευμένες και εντοπισμένες λοιμώξεις. Μπορεί ακόμη να επιδεινωθούν προϋπάρχουσες λοιμώξεις και επανενεργοποίηση λοιμώξεων από Polyomavirus μπορεί να οδηγήσει σε σχετιζόμενη με Polyomavirus νεφροπάθεια (PVAN) ή σε σχετική με τον ιό JC προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)]. Έχουν αναφερθεί σοβαρές ή/και θανατηφόρες εκβάσεις.

Καλοήθη, κακοήθη και αταξινόμητα νεοπλάσματα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)

Ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, στις οποίες συμπεριλαμβάνεται η κυκλοσπορίνη και σχήματα που περιέχουν κυκλοσπορίνη, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λεμφωμάτων ή λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών και λοιπών κακοηθειών, ιδιαίτερα του δέρματος. Η συχνότητα των κακοηθειών αυξάνεται με την ένταση και τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»). Ορισμένες κακοήθειες μπορεί να είναι θανατηφόρες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται με σειρά συχνότητας, με τη συχνότερη πρώτη σύμφωνα με την ακόλουθη συνθήκη:: πολύ συχνές≥10%, συχνές ≥1% έως <10%, όχι συχνές≥0,1% έως <1%, σπάνιες≥0,01% έως <0.1%, πολύ σπάνιες<0,01%.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος
Όχι συχνές: αναιμία, θρομβοπενία
Σπάνιες: μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης
Πολύ συχνές: υπερλιπιδαιμία
Συχνές: ανορεξία, υπερουριχαιμία, υπερκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία
Σπάνιες: υπεργλυκαιμία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος
Πολύ συχνές: τρόμος, κεφαλαλγία
Συχνές: παραισθησία
Όχι συχνές: σημεία εγκεφαλοπάθειας, όπως σπασμοί, σύγχυση, αποπροσανατολισμός, μειωμένα αντανακλαστικά, ταραχή, αϋπνία, διαταραχές όρασης, φλοιώδης τύφλωση, κώμα, πάρεση, παρεγκεφαλιδική αταξία
Σπάνιες: κινητική πολυνευροπάθεια
Πολύ σπάνιες: οίδημα του οπτικού δίσκου συμπεριλαμβανομένου του οιδήματος της οπτικής θηλής με πιθανή οπτική βλάβη δευτερογενώς της καλοήθους ενδοκρανιακής υπέρτασης

Αγγειακές διαταραχές
Πολύ συχνές: υπέρταση

Διαταραχές του Γαστρεντερικού συστήματος
Συχνές: ανορεξία, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, υπερπλασία ούλων
Σπάνιες: παγκρεατίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων
Συχνές: ηπατική δυσλειτουργία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού
Συχνές**:** υπερτρίχωση
Όχι συχνές: αλλεργικό εξάνθημα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού
Συχνές: μυϊκές κράμπες, μυαλγία
Σπάνιες: μυϊκή αδυναμία, μυοπάθεια

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών
Πολύ συχνές: νεφρική δυσλειτουργία (βλ. 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση)

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού
Σπάνιες: διαταραχές του καταμήνιου κύκλου, γυναικομαστία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης
Συχνές: κόπωση
Όχι συχνές: οίδημα, αύξηση βάρους

4.9 Υπερδοσολογία

Η από του στόματος LD50 της κυκλοσπορίνης είναι 2.329 mg/kg στον ποντικό, 1.480 mg/kg στον αρουραίο και >1.000 mg/kg στο κουνέλι. Η ενδοφλέβια LD50 είναι 148 mg/kg στον ποντικό, 104 mg/kg στον αρουραίο και 46 mg/kg στο κουνέλι.

Συμπτώματα
Η εμπειρία με οξεία υπερδοσολογία κυκλοσπορίνης είναι περιορισμένη. Από του στόματος δόσεις μέχρι 10 g (περίπου 150 mg/kg) έχουν γίνει ανεκτές με σχετικές ήσσονες κλινικές επιπτώσεις, όπως έμετος, υπνηλία, κεφαλαλγία, ταχυκαρδία και, σε ελάχιστους ασθενείς, μέτρια σοβαρή, αναστρέψιμη νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί σοβαρά συμπτώματα δηλητηρίασης μετά από ακούσια παρεντερική υπερδοσολογία σε πρόωρα νεογνά.

Αντιμετώπιση
Σε όλες τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας, θα πρέπει να τηρούνται γενικά υποστηρικτικά μέτρα και να εφαρμόζεται συμπτωματική θεραπεία. Πρόκληση εμέτου και πλύση στομάχου μπορεί να είναι χρήσιμες μέσα στις πρώτες ώρες μετά από πρόσληψη από το στόμα. Η κυκλοσπορίνη δεν απομακρύνεται σημαντικά μέσω διύλισης, ούτε καθαίρεται επαρκώς κατά την αιμοπροσρόφηση με ενεργό άνθρακα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC L04AA01

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η κυκλοσπορίνη (επίσης γνωστή ως κυκλοσπορίνη Α) είναι ένα κυκλικό πολυπεπτίδιο αποτελούμενο από 11 αμινοξέα. Είναι μία ισχυρή ανοσοκατασταλτική ουσία, η οποία στα ζώα παρατείνει την επιβίωση των αλλογενών μοσχευμάτων του δέρματος, της καρδιάς, των νεφρών, του παγκρέατος, του μυελού των οστών, του λεπτού εντέρου ή των πνευμόνων. Από μελέτες προκύπτει ότι η κυκλοσπορίνη αναστέλλει την ανάπτυξη των αντιδράσεων κυτταρικής μεσολάβησης, όπως η αλλομοσχευματική ανοσία, η όψιμη δερματική υπερευαισθησία, η πειραματική αλλεργική εγκεφαλομυελίτις, η πειραματική αρθρίτιδα του Freund, η νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή (GVHD), καθώς και την εξαρτώμενη από τα Τ- κύτταρα παραγωγή αντισωμάτων. Στο κυτταρικό επίπεδο αναστέλλει την παραγωγή και έκκλυση των λεμφοκινών, όπως η ιντερλευκίνη 2 (παράγοντας ανάπτυξης κυττάρων, TCGF). Η κυκλοσπορίνη φαίνεται να δεσμεύει τα ηρεμούντα λεμφοκύτταρα στην φάση G_o ή G_1 του κυτταρικού κύκλου, και αναστέλλει την προκαλούμενη από αντιγόνα έκλυση των λεμφοκινών μέσω ενεργοποιημένων Τ-

κυττάρων.
Όλες οι υπάρχουσες ενδείξεις υποδηλώνουν ότι η κυκλοσπορίνη δρα ειδικά και αναστρέψιμα στα λεμφοκύτταρα. Σε αντίθεση με τις κυτταροστατικές ουσίες, δεν καταστέλλει την αιμοποίηση και δεν έχει καμμία επίδραση στη λειτουργία των φαγοκυττάρων. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αγωγή με SANDIMMUN® είναι λιγότερο επιρρεπείς σε λοιμώξεις από όσο εκείνοι οι ασθενείς που ακολουθούν άλλη ανοσοκατασταλτική θεραπεία.
Στον άνθρωπο έχουν γίνει επιτυχείς μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων και μυελού των οστών, χρησιμοποιώντας SANDIMMUN®.
Για να αποτραπεί και να αντιμετωπισθεί η απόρριψη και η GVHD. Ευνοϊκά αποτελέσματα της θεραπείας με κυκλοσπορίνη έχουν επίσης φανεί σε μια ποικιλία καταστάσεων που είναι γνωστόν ότι έχουν αυτοάνοση προέλευση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος για έγχυση του SANDIMMUN® είναι βιοϊσοδύναμο με το από του στόματος διάλυμα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα στη σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 25-50% και οι μέγιστες συγκεντρώσεις του αίματος επιτυγχάνονται εντός 1 έως 6 ωρών.
Η κυκλοσπορίνη κατανέμεται ευρέως στους ιστούς. Στο αίμα, ποσοστό 33-47% βρίσκεται στο πλάσμα, 4-9% στα λεμφοκύτταρα, 5-12% στα κοκκιοκύτταρα και 41-58% στα ερυθροκύτταρα. Στο πλάσμα ποσοστό 90% περίπου είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες, κυρίως λιποπρωτείνες.

Η κυκλοσπορίνη βιομετασχηματίζεται ευρέως σε 15 περίπου μεταβολίτες. Δεν υπάρχει καμμία κύρια μεταβολική οδός. Η απέκκριση γίνεται κυρίως μέσω της χολής και μόνον 6% της δόσης από το στόμα απεκκρίνεται από τα ούρα και από αυτό μόνον το 0,1% αποβάλλεται από τα ούρα ως αμετάβλητο φάρμακο.

Η ημιπερίοδος ζωής της τελικής απέκκρισης είναι περίπου 19 ώρες, ανεξάρτητα από τη δόση ή την οδό χορήγησης.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Η κυκλοσπορίνη δεν έδωσε ενδείξεις μεταλλαξιογόνου ή τερατογόνου δράσεως σε κατάλληλες δοκιμασίες. Σε μελέτες αναπαραγωγής εμφανίσθηκαν ανεπιθύμητες δράσεις σε εγκύους αρουραίους μόνο σε επίπεδα τοξικών δόσεων. Σε τοξικές δόσεις (σε αρουραίους στα 30mg/kg και σε κουνέλια στα 100mg/kg από του στόματος ημερησίως), η κυκλοσπορίνη ήταν τοξική καθ'όλη τη διάρκεια της κυήσεως όπως διαπιστώθηκε από την αυξημένη προγεννητική και μεταγεννητική θνησιμότητα και το ελαττωμένο βάρος του τελειόμηνου εμβρύου μαζί με σχετική καθυστέρηση σκελετικής ανάπτυξης.

Σε δύο ερευνητικές μελέτες που δημοσιεύθηκαν, τα κουνέλια που

εκτέθηκαν σε κυκλοσπορίνη in utero (10 mg/kg/ημέρα υποδορίως) κατέδειξαν μειωμένο αριθμό νεφρώνων, νεφρική υπερτροφία, συστηματική υπέρταση και προϊούσα νεφρική ανεπάρκεια μέχρι την ηλικία των 35 εβδομάδων.
Έγκυοι αρουραίοι που έλαβαν 12 mg/kg/ημέρα κυκλοσπορίνης ενδοφλεβίως (διπλάσια από τη συνιστώμενη ενδοφλέβια δόση στον άνθρωπο), είχαν έμβρυα με αυξημένη επίπτωση ελλείμματος μεσοκοιλιακού διαφράγματος.
Αυτά τα ευρήματα δεν έχουν καταδειχθεί σε άλλα είδη και η σχετικότητά τους για τον άνθρωπο είναι άγνωστη.

Μελέτες καρκινογένεσης διεξήχθησαν σε άρρενες και θήλεις αρουραίους και ποντικούς. Στην 78 εβδομάδων μελέτη σε ποντικούς, σε δόσεις των 1, 4 και 16 mg/kg την ημέρα, υπήρξε σημαντική τάση για εμφάνιση λεμφοκυτταρικών λεμφωμάτων σε θήλεις, και σημαντικά αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων συγριτικά με τους άρρενες που έπαιρναν τη μέση δόση.
Στην 24 μηνών μελέτη σε αρουραίους που έγινε με δόσεις των 0.5, 2 και 8 mg/kg την ημέρα, τα αδενώματα των νησιδιακών παγκρεατικών κυττάρων υπερέβησαν το ποσοστό ελέγχου στο χαμηλό δοσολογικό επίπεδο. Τα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα και τα αδενώματα των νησιδιακών παγκρεατικών κυττάρων δεν σχετίζονταν με τη δόση.
Σε άρρενες και θήλεις αρουραίους δεν διαπιστώθηκε βλάβη στη λειτουργία της γονιμότητας.
Η κυκλοσπορίνη δεν βρέθηκε να είναι μεταλλαξιογόνος/γονιδιοτοξική στη δοκιμασία Ames, στη δοκιμασία v79-HGPRT, στη δοκιμασία μικροπυρήνος σε ποντικούς και σε κινέζικα χάμστερ, στον έλεγχο παρέκκλισης χρωματοσωμάτων σε μυελό των οστών κινέζικων χάμστερ, στη μέθοδο μετρήσεως υπερεχουσών θανατηφόρων μεταλλάξεων σε ποντικούς, και στον έλεγχο επιδιόρθωσης του DNA στο σπέρμα ποντικών υπό φαρμακευτική αγωγή. Μια μελέτη που ανέλυσε την ανταλλαγή αδελφών χρωματίδων (SCE) μετά από διέγερση με κυκλοσπορίνη χρησιμοποιώντας λεμφοκύτταρα in vitro έδωσε θετική ένδειξη (δηλ. επαγωγή της SCE) σε υψηλές συγκεντρώσεις στο σύστημα αυτό.
Η αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης κακοήθειας αποτελεί αναγνωρισμένη επιπλοκή της ανοσοκαταστολής σε λήπτες μεταμοσχευθέντων οργάνων. Οι πιό συχνές μορφές νεοπλασμάτων είναι τα μη-Hodgkin λεμφώματα και καρκινώματα του δέρματος. Ο κίνδυνος εμφάνισης κακοήθειας κατά τη διάρκεια αγωγής με κυκλοσπορίνη είναι μεγαλύτερος από ό,τι είναι στον φυσιολογικό, υγιή πληθυσμό, αλλά παρόμοιος μ' εκείνον που υπάρχει σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν άλλα ανοσοκατασταλτικά θεραπευτικά σχήματα. Έχει αποδειχθεί ότι μείωση ή διακοπή της ανοσοκαταστολής μπορεί να προκαλέσει υποχώρηση των βλαβών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων
Πολυοξυαιθυλιωμένο καστορέλαιο 94% w/w, αλκοόλη.

6.2 Ασυμβατότητες

Αν υπάρχουν διαθέσιμοι, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται γυάλινοι περιέκτες. Πλαστικές φιάλες μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο εφ΄όσον είναι σύμφωνες με τις απαιτήσεις για πλαστικές φιάλες αίματος της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας. Το πολυοξυαιθυλιωμένο καστορέλαιο που περιέχεται στο πυκνό διάλυμα μπορεί να προκαλέσει απόσπαση φθαλικών ενώσεων από το P.V.C. Οι φιάλες και τα πώματα πρέπει να είναι ελεύθερα ελαίου σιλικόνης και λιπαρών ουσιών.

6.3 Διάρκεια ζωής

48 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να μην φυλάσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση 250 mg/5ml διατίθεται σε κυτία των 10 φυσίγγων των 5 ml εκάστη και το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση 50 mg/ml διατίθεται σε κυτία των 10 φυσίγγων του 1 ml εκάστη.

6.6 Οδηγίες χρήσεως/χειρισμού

Το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να αραιώνεται σε αναλογία 1:20 έως 1:100 σε φυσιολογικό ορό ή 5% γλυκόζης και να χορηγείται σε βραδεία ενδοφλέβια έγχυση σε χρονικό διάστημα περίπου 2-6 ωρών. Το παρασκευασμένο διάλυμα εγχύσεως πρέπει να απορρίπτεται μετά από 24 ώρες.

6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας

NOVARTIS (HELLAS) A.E.B.E.
12ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας ΝΟ 1,
Τ.Κ. 144-51 ΜΕΤΑΜΟΡΦΩΣΗ ΑΤΤΙΚΗΣ

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

25-10-2010