

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
SANDIMMUN NEORAL®
(Cyclosporine)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

SANDIMMUN NEORAL®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε καψάκιο μαλακό περιέχει 25, 50 ή 100 mg κυκλοσπορίνης.
Τα 5 ml πόσιμου διαλύματος περιέχουν 500 mg κυκλοσπορίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1 Κατάλογος εκδόχων

3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκια μαλακά
Πόσιμο διάλυμα

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενδείξεις για Μεταμόσχευση

Μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων

- ◆ πρόληψη της απορρίψεως μοσχεύματος μετά από αλλογενείς μεταμοσχεύσεις νεφρών, ήπατος, καρδιάς, συνδυασμού καρδιάς-πνευμόνων, 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).

Ενδείξεις σε καταστάσεις στην εκδήλωση των οποίων υπεισέρχεται μηχανισμός αυτοανοσίας, όπου οι άλλες καθιερωμένες θεραπείες έχουν αποτύχει

Ενδογενής ραγοειδίτις

- ◆ Ενεργός, απειλητική για την όραση, ενδιάμεση ή οπισθία ραγοειδίτις, μη λοιμώδους αιτιολογίας, όπου αποτυγχάνει η συμβατική θεραπεία ή προκαλεί μη αποδεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες.
- ◆ Ραγοειδίτις της νόσου Behcet με επαναλαμβανόμενες φλεγμονώδεις προσβολές του αμφιβληστροειδούς.

Νεφρωσικό σύνδρομο

Νεφρωσικό σύνδρομο σε ενήλικες και παιδιά, οφειλόμενο σε παθήσεις του σπειράματος όπως η νόσος ελάχιστων αλλοιώσεων, η εστιακή και τμηματική σπειραματοσκλήρυνση, ή η μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτις.

Το SANDIMMUN NEORAL® μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προκαλέσει ύφεση και να τη διατηρήσει. Μπορεί ακόμη να χρησιμοποιηθεί ώστε να διατηρήσει την ύφεση την προκαλούμενη από στεροειδή, επιτρέποντας την μείωση ή διακοπή των στεροειδών.

Ρευματοειδής αρθρίτις

Το SANDIMMUN NEORAL® ενδείκνυται για την αγωγή της βαριάς, ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας που δεν έχει ανταποκριθεί ικανοποιητικά σε άλλα λιγότερο τοξικά ανοσορρυθμιστικά φάρμακα.

Ψωρίαση

Το SANDIMMUN NEORAL® ενδείκνυται σε ασθενείς με βαριά ψωρίαση στους οποίους η συμβατική θεραπεία είναι αναποτελεσματική ή ακατάλληλη.

Ατοπική δερματίτιδα

Το SANDIMMUN NEORAL® ενδείκνυται σε ασθενείς με βαριά ατοπική δερματίτιδα, όπου απαιτείται συστηματική θεραπεία και η συμβατική θεραπεία είναι ακατάλληλη ή αναποτελεσματική.

4.2 Δοσολογία και Τρόπος Χορήγησης

Δοσολογία

Σημείωση: Η ημερήσια δοσολογία του SANDIMMUN NEORAL® πρέπει να χορηγείται πάντοτε σε δύο διηρημένες δόσεις.

Μεταμόσχευση

Μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων

Η αγωγή με το SANDIMMUN NEORAL® πρέπει ν' αρχίζει εντός 12 ωρών πριν την επέμβαση, σε δοσολογία των 10 έως 15 mg/kg χορηγούμενη σε δύο διηρημένες δόσεις. Η δοσολογία αυτή πρέπει να διατηρείται ως ημερήσια δόση επί μία έως δύο εβδομάδες μετεγχειρητικώς και εν συνέχεια μειώνεται βαθμιαία σύμφωνα με τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα έως ότου επιτευχθεί δοσολογία συντήρησης, περίπου 2 έως 6 mg/kg χορηγούμενη σε δύο διηρημένες δόσεις.

Όταν το SANDIMMUN NEORAL® χορηγείται με άλλα ανοσοκατασταλτικά (π.χ. με κορτικοστεροειδή ή ως μέρος τριπλού ή τετραπλού φαρμακευτικού σχήματος) μπορεί να χορηγούνται χαμηλότερες δοσολογίες (π.χ. 3 έως 6 mg/kg χορηγούμενα σε δύο διηρημένες δόσεις για την αρχική αγωγή).

Μεταμόσχευση μυελού των οστών

Η αρχική δόση πρέπει να χορηγείται την προηγούμενη ημέρα της μεταμόσχευσης. Στις περισσότερες περιπτώσεις προτιμάται για το σκοπό αυτό η ενδοφλέβια έγχυση. Η συνιστώμενη δόση είναι 3-5 mg/Kg ημερησίως. Η δόση αυτή συνεχίζεται κατά την αμέσως μετά τη μεταμόσχευση περίοδο, για χρονικό διάστημα έως 2 εβδομάδες, για να μεταπέσει στη συνέχεια σε θεραπεία συντήρησης από το στόμα με ημερήσια δόση 12,5 mg/Kg διηρημένο σε 2 δόσεις.

Η αγωγή συντήρησης πρέπει να συνεχίζεται επί 3 μήνες τουλάχιστον (και κατά προτίμηση για 6 μήνες) έως ότου σταδιακά διακοπεί, ένα χρόνο μετά τη μεταμόσχευση.

Αν το SANDIMMUN NEORAL® χρησιμοποιείται στην έναρξη της θεραπείας, η συνιστώμενη δόση είναι 12,5-15 mg/kg την ημέρα διηρημένο σε δύο δόσεις, αρχίζοντας μια ημέρα πριν τη μεταμόσχευση.

Μεγαλύτερες δόσεις SANDIMMUN NEORAL® ή η χρησιμοποίηση της ενδοφλέβιας αγωγής, μπορεί να απαιτηθεί αν συνυπάρχουν γαστρεντερικές διαταραχές που μπορεί να

ελαττώσουν την απορρόφηση του φαρμάκου.

Σε μερικούς ασθενείς, η GVHD εμφανίζεται μετά την διακοπή του SANDIMMUN NEORAL[®], αλλά συνήθως ανταποκρίνεται ευνοϊκά στην επανέναρξη της θεραπείας. Χαμηλές δόσεις πρέπει να χορηγούνται για την θεραπεία της ήπιας και χρόνιας GVHD.

Ενδογενής ραγοειδίτις

Για την πρόκληση ύφεσης, συνιστώνται αρχικά 5 mg/kg από το στόμα την ημέρα σε δύο διηρημένες δόσεις έως ότου επιτευχθεί ύφεση της ενεργού οφθαλμικής φλεγμονής και βελτίωση της οπτικής οξύτητας. Σε επίμονες περιπτώσεις, η δόση μπορεί να αυξηθεί έως 7 mg/kg την ημέρα για περιορισμένη χρονική περίοδο.

Για να επιτευχθεί αρχική ύφεση, ή για να αντιμετωπισθούν υποτροπές φλεγμονής των οφθαλμών, μπορεί να προστεθεί αγωγή με συστηματικά κορτικοστεροειδή σε ημερήσιες δόσεις των 0,2 - 0,6 mg/kg πρεδνιζόνης ή ισοδυνάμων εφ' όσον το SANDIMMUN NEORAL[®] από μόνο του δεν ελέγχει επαρκώς την κατάσταση.

Για αγωγή συντήρησης, η δόση πρέπει να μειωθεί βαθμιαία έως το ελάχιστο αποτελεσματικό επίπεδο το οποίο, κατά τα στάδια ύφεσης, δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 5 mg/kg την ημέρα.

Νεφρωσικό σύνδρομο

Για την πρόκληση ύφεσης, η συνιστώμενη ημερήσια δόση, χορηγούμενη σε δύο διηρημένες δόσεις από το στόματος, είναι 5 mg/kg για τους ενήλικες και 6 mg/kg για τα παιδιά εάν- εκτός από την πρωτεϊνουρία, η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική. Σε ασθενείς με βλάβη της νεφρικής λειτουργίας, η αρχική δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2,5 mg/kg την ημέρα.

Ο συνδυασμός του SANDIMMUN NEORAL[®] με χαμηλές δόσεις κορτικοστεροειδών από το στόμα συνιστάται εάν δεν είναι ικανοποιητικό το αποτέλεσμα με μόνο το SANDIMMUN NEORAL[®], ιδιαίτερα σε ασθενείς ανθεκτικούς στα στεροειδή.

Εάν δεν έχει παρατηρηθεί βελτίωση μετά 3 μηνών αγωγή, η θεραπεία με το SANDIMMUN NEORAL[®] πρέπει να διακοπεί.

Οι δόσεις πρέπει να εξατομικεύονται σύμφωνα με την αποτελεσματικότητα (πρωτεϊνουρία) και την ασφάλεια (κυρίως κρεατινίνη ορού), αλλά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα 5 mg/kg την ημέρα στους ενήλικες και τα 6 mg/kg την ημέρα στα παιδιά.

Για την αγωγή συντήρησης, η δόση πρέπει βαθμιαία να μειωθεί έως το ελάχιστο αποτελεσματικό επίπεδο.

Ρευματοειδής αρθρίτις

Για τις πρώτες 6 εβδομάδες της αγωγής η συνιστώμενη δόση είναι 2,5 mg/kg από το στόμα την ημέρα χορηγούμενη σε δύο διηρημένες δόσεις. Εάν το αποτέλεσμα είναι ανεπαρκές, τότε η ημερήσια δόση μπορεί να αυξηθεί κατά 0,5 έως 0,75 mg/kg ημερησίως ανά 4 εβδομάδες όσο το επιτρέπει η ανοχή, αλλά δεν θα πρέπει να υπερβεί τα 5 mg/kg. Για να επιτευχθεί πλήρης αποτελεσματικότητα, ίσως απαιτηθεί θεραπεία με το SANDIMMUN NEORAL[®] έως και 12 εβδομάδες. Εάν δεν υπάρξει βελτίωση η χορήγησή του πρέπει να διακόπτεται.

Για την αγωγή συντήρησης, η δόση πρέπει να εξατομικεύεται σύμφωνα με την ανοχή.

Το SANDIMMUN NEORAL[®] μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με χαμηλές δόσεις κορτικοστεροειδών και/ή μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων.

Επίσης, το SANDIMMUN NEORAL[®] μπορεί να δοθεί σε συνδυασμό με χαμηλές δόσεις Μεθοτρεξάτης εβδομαδιαίως, σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά, όταν τους χορηγείται μόνο η Μεθοτρεξάτη. Σε αυτή την περίπτωση, το SANDIMMUN

NEORAL® χορηγείται στη δοσολογία των 2,5 mg/Kg ημερησίως σε δύο διηρημένες δόσεις, με τη δυνατότητα να αυξηθεί βαθμιαία η ημερήσια δόση έως και 5 mg/Kg και εβδομαδιαίες δόσεις μεθοτρεξάτης μικρότερες από 15 mg εφ' όσον το επιτρέπει η ανοχή.

Ψωρίαση

Λόγω του ότι η ψωρίαση εμφανίζει μεγάλη ποικιλομορφία, η αγωγή πρέπει να εξατομικεύεται.

Για την πρόκληση ύφεσης, η αρχική συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 2,5 mg/kg χορηγούμενη σε δύο διηρημένες δόσεις. Εάν δεν υπάρχει βελτίωση μετά από 1 μήνα, η ημερήσια δόση μπορεί να αυξάνεται κατά 0,5 mg/kg ανά διαστήματα δύο εβδομάδων, αλλά δεν θα πρέπει να υπερβεί τα 5 mg/kg. Η αγωγή πρέπει να διακοπεί σε ασθενείς στους οποίους δεν μπορεί να επιτευχθεί ικανοποιητική ανταπόκριση των ψωριασικών βλαβών εντός 6 εβδομάδων με 5 mg/kg την ημέρα, ή στους οποίους η αποτελεσματική δόση δεν είναι συμβατή με τις καθιερωμένες οδηγίες ασφαλείας.

Αρχικές δόσεις των 5 mg/kg την ημέρα δικαιολογούνται στους ασθενείς εκείνους των οποίων η κατάσταση απαιτεί γρήγορη βελτίωση.

Από τη στιγμή που θα επιτευχθεί ικανοποιητική ανταπόκριση στο SANDIMMUN NEORAL®, αυτό μπορεί να διακοπεί. Η αναμενόμενη υποτροπή μπορεί να ελεγχθεί, με νέα αγωγή του SANDIMMUN NEORAL® στην προηγούμενη (πριν τη διακοπή) αποτελεσματική δόση. Σε μερικούς ασθενείς μπορεί να είναι απαραίτητο να λαμβάνουν το SANDIMMUN NEORAL® συνεχώς, σε δόση συντήρησης η οποία επιτυγχάνεται με σταδιακή μείωση.

Οι δόσεις πρέπει να εξατομικεύονται στο χαμηλότερο αποτελεσματικό επίπεδο και δεν πρέπει να υπερβούν τα 5 mg/kg την ημέρα.

Ατοπική δερματίτιδα

Η δοσολογία πρέπει να εξατομικεύεται. Η συνιστώμενη ημερήσια δόση κυμαίνεται από 2,5 mg/Kg ως 5 mg/Kg, χορηγούμενη πάντα σε δύο διηρημένες δόσεις. Αν η αρχική συνιστώμενη δόση των 2,5 mg/Kg δεν επιφέρει ικανοποιητική βελτίωση μετά από 2 εβδομάδες, η ημερήσια δόση μπορεί βαθμιαία να αυξηθεί, αλλά δεν πρέπει να υπερβεί τα 5 mg/Kg. Σε πολύ σοβαρές περιπτώσεις, γρήγορος και ικανοποιητικός έλεγχος της νόσου είναι πιθανό να επιτευχθεί με αρχική ημερήσια δόση 5 mg/Kg. Από τη στιγμή που θα επιτευχθεί ικανοποιητική ανταπόκριση στο SANDIMMUN NEORAL®, η δόση πρέπει να μειωθεί σταδιακά και αν είναι δυνατόν το SANDIMMUN NEORAL® να διακοπεί. Η αναμενόμενη υποτροπή μπορεί να ελεγχθεί με νέα αγωγή του SANDIMMUN NEORAL®. Παρόλο που αγωγή διάρκειας 8 εβδομάδων φαίνεται να είναι ικανοποιητική για να υποχωρήσει η νόσος, αγωγή διάρκειας μεγαλύτερης από ένα χρόνο φαίνεται να είναι αποτελεσματική και καλά ανεκτή, με την προϋπόθεση πάντα ότι τηρούνται οι κανόνες χορήγησης.

METABAΣH AΠO TO SANDIMMUN® ΣΤO SANDIMMUN NEORAL®

Τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι κατά τη μετάβαση από το SANDIMMUN® στο SANDIMMUN NEORAL® σε αναλογία 1:1, οι συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης στο ολικό αίμα είναι συγκρίσιμες. Πάντως, σε πολλούς ασθενείς, μπορεί να εμφανισθούν υψηλότερες μέγιστες συγκεντρώσεις (C_{max}) και αυξημένη έκθεση (AUC) στο φάρμακο. Σε μικρό ποσοστό ασθενών οι μεταβολές αυτές είναι πιο έκδηλες και μπορεί να έχουν κλινική σημαντικότητα. Το μέγεθος των μεταβολών εξαρτάται κατά μεγάλο μέρος από τη συγκεκριμένη διαφορά απορρόφησης της κυκλοσπορίνης από το αρχικώς χορηγούμενο SANDIMMUN®, η βιοδιαθεσιμότητα του οποίου είναι γνωστό ότι μεταβάλλεται σημαντικά.

Πρέπει να δοθεί έμφαση στο ότι η απορρόφηση της κυκλοσπορίνης του SANDIMMUN NEORAL® μεταβάλλεται λιγότερο και η συσχέτιση μεταξύ συγκεντρώσεων της κυκλοσπορίνης και μεταβολισμού (εκφραζόμενη στην AUC) είναι πολύ μεγαλύτερη από ότι εκείνης του SANDIMMUN®. Λόγω αυτού του γεγονότος οι συγκεντρώσεις κυκλοσπορίνης στο αίμα αποτελούν πιο ισχυρή και αξιόπιστη παράμετρο της θεραπευτικής παρακολούθησης του φαρμάκου. Επειδή η μετάβαση από το SANDIMMUN® στο SANDIMMUN NEORAL® μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο μεταβολισμό του φαρμάκου, πρέπει να ληφθούν υπ' όψη οι κατωτέρω κανόνες :

Σε ασθενείς που έχουν κάνει μεταμόσχευση το SANDIMMUN NEORAL® πρέπει να αρχίζει με τις ίδιες ημερήσιες δόσεις που χορηγούνταν προηγουμένως με το SANDIMMUN®. Οι χαμηλότερες επιθυμητές συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης στο ολικό αίμα πρέπει αρχικά να παρακολουθούνται στις 4 έως 7 ημέρες μετά την μετάβαση προς SANDIMMUN NEORAL®. Επιπλέον, οι κλινικές παράμετροι ασφαλείας, όπως η κρεατινίνη ορού και η αρτηριακή πίεση να παρακολουθούνται κατά τους πρώτους 2 μήνες μετά την μετάβαση. Εάν τα χαμηλότερα επιθυμητά επίπεδα αίματος είναι κάτω από το θεραπευτικό όριο ή/και εμφανισθεί επιδείνωση των κλινικών παραμέτρων ασφαλείας, τότε η δοσολογία πρέπει να ρυθμισθεί ανάλογα.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο για άλλες, πλην της μεταμόσχευσης, ενδείξεις, το SANDIMMUN NEORAL® πρέπει να αρχίζει με την ίδια ημερήσια δόση που χορηγείτο το SANDIMMUN®. Τα επίπεδα κρεατινίνης ορού και η αρτηριακή πίεση πρέπει να παρακολουθούνται στις 2, 4 και 8 εβδομάδες μετά την μετάβαση. Εάν τα επίπεδα της κρεατινίνης ορού ή η αρτηριακή πίεση υπερβούν σημαντικά τα προ της μετάβασης επίπεδα ή εάν τα επίπεδα κρεατινίνης αυξηθούν περισσότερο από 30% των επιπέδων κρεατινίνης που είχαν μετρηθεί σε πιο πολλές από μία μετρήσεις πριν χορηγηθεί το SANDIMMUN®, τότε η δόση πρέπει να ελαττωθεί (βλέπε επίσης "Πρόσθετες προφυλάξεις"). Επίσης, σε περίπτωση απροσδόκητης τοξικότητας ή σε αναποτελεσματικότητα της κυκλοσπορίνης, τα επίπεδα στο αίμα πρέπει να παρακολουθούνται.

Χορήγηση

Τα όρια της χορηγούμενης δοσολογίας έχουν σκοπό να χρησιμεύσουν μόνο συμβουλευτικά. Η συνιστώμενη δόση του ενδοφλέβιου συμπυκνώματος SANDIMMUN® είναι περίπου το 1/3 της κατάλληλης δόσης από το στόμα. Απαιτείται τακτική παρακολούθηση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης στο αίμα: αυτή μπορεί να γίνει με ραδιοανοσολογική (RIA) μέθοδο βασισμένη σε μονοκλωνικά αντισώματα. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν θα χρησιμεύσουν ως οδηγός για τον προσδιορισμό της πραγματικής δοσολογίας που απαιτείται ώστε να αναπτυχθούν οι επιθυμητές συγκεντρώσεις σε συγκεκριμένους ασθενείς.

Η ημερήσια δοσολογία του SANDIMMUN NEORAL® πρέπει να χορηγείται πάντοτε σε δύο διηρημένες δόσεις. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

Το διάλυμα πρέπει να αραιώνεται κατά προτίμηση σε χυμό πορτοκαλιού ή μήλου· πλήν όμως, και άλλα μη αλκοολούχα ποτά μπορούν να χρησιμοποιηθούν ανάλογα με την ιδιαίτερη προτίμηση του ασθενούς. Ακριβώς πριν τη λήψη του διαλύματος, το φιαλίδιο πρέπει να ανακινείται. Ο χυμός γκρέιπ-φρουτ πρέπει να αποφεύγεται για την αραιώση, διότι αναφέρεται ότι αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα της κυκλοσπορίνης. Η σύριγγα δεν πρέπει να έλθει σε επαφή με το διαλυτικό μέσο. Εάν η σύριγγα πρέπει να καθαριστεί, μη την ξεπλένετε αλλά σκουπίστε εξωτερικά με ένα στεγνό χαρτί (βλέπε Οδηγίες

χορήγησης/χρήσης).

Χορήγηση σε ηλικιωμένους

Η εμπειρία με το SANDIMMUN NEORAL® στους ηλικιωμένους είναι περιορισμένη, αλλά δεν έχουν αναφερθεί ιδιαίτερα προβλήματα από τη χορήγηση του φαρμάκου στις συνιστώμενες δοσολογίες.

Σε κλινικές μελέτες σε ρευματοειδή αρθρίτιδα με κυκλοσπορίνη, το 17,5% των ασθενών ήταν ηλικίας 65 ετών ή και μεγαλύτεροι.

Αυτοί οι ασθενείς έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν συστολική υπέρταση κατά τη θεραπεία και είναι περισσότερο πιθανόν να δείξουν αυξήσεις της κρεατινίνης του ορού $\geq 50\%$ της βασικής τιμής αναφοράς - μετά από 3-4 μήνες θεραπείας.

Οι κλινικές μελέτες σε μεταμοσχευμένους και ψωριασικούς ασθενείς δεν συμπεριέλαβαν ικανοποιητικό αριθμό ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω ώστε να διευκρινιστεί εάν αυτοί οι ασθενείς ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους σε ηλικία ασθενείς. Άλλες αναφορές κλινικής εμπειρίας δεν κατέδειξαν διαφορές στην ανταπόκριση μεταξύ ηλικιωμένων και νεότερων 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.

Χορήγηση σε παιδιά

Η εμπειρία από την χορήγηση του SANDIMMUN NEORAL® σε παιδιά είναι ακόμη περιορισμένη. Παιδιά από ηλικίας 1 έτους και άνω έχουν λάβει το SANDIMMUN NEORAL® σε τυποποιημένη δοσολογία χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα. Οι παιδιατρικοί ασθενείς φαίνεται ότι είναι πιο επιρρεπείς σε κατακράτηση υγρών, σπασμούς και υπέρταση. Στις ενδείξεις "Ατοπική δερματίτιδα" και "Ψωρίαση" να μη χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 16 ετών

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην κυκλοσπορίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, μη ελεγχόμενη λοίμωξη, μη ελεγχόμενη υπέρταση ή κακοήθη νεοπλάσματα. Στη ψωρίαση να μη χορηγείται συγχρόνως με PUVA ή UVB.

4.4 Ιδιαίτερες Προειδοποιήσεις και Ιδιαίτερες Προφυλάξεις κατά τη Χρήση

Το SANDIMMUN NEORAL® 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 πίεσεως και έλεγχος εργαστηριακών παραμέτρων ασφαλείας. Οι ασθενείς με μεταμόσχευση 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.

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, 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 κίνδυνου ανάπτυξης κακοηθειών που σχετίζονται με το δέρμα (4.8).

Όπως συμβαίνει και με άλλες ανοσοκατασταλτικές ουσίες, η κυκλοσπορίνη προδιαθέτει τους ασθενείς στην ανάπτυξη ποικίλων βακτηριακών, μυκητιασικών, παρασιτικών και ιικών 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 εφαρμόζονται 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 παρουσιασθούν κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας με το SANDIMMUN NEORAL®. Αυτές οι λειτουργικές μεταβολές είναι δόσοεξαρτώμενες και αναστρέψιμες και συνήθως ανταποκρίνονται στη μείωση της δόσης. Κατά την μακράς διάρκειας 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 NEORAL® μπορεί ακόμη να προκαλέσει δόσοεξαρτώμενες, 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 των άλλων ανοσοκατασταλτικών 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 στις δύο ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου (C_2) καθώς είναι η αντιπροσωπευτικότερη σε σχέση με τη μέτρηση αμέσως πριν την χορήγηση της επόμενης δόσης (C_0). 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 εκτίμηση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Γι' αυτό τα αποτελέσματα πρέπει να χρησιμεύουν μόνον ως οδηγός για τη δοσολογία, σε συνάρτηση προς άλλες κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με SANDIMMUN NEORAL® απαιτείται τακτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης. Εάν εμφανισθεί υπέρταση, πρέπει να εφαρμοσθεί κατάλληλη αντιυπερτασική αγωγή.

Επειδή έχει αναφερθεί ότι το SANDIMMUN NEORAL® 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 βρεθούν αυξημένα λιπίδια, πρέπει να ληφθεί υπόψη 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 καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II 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 υπομαγνησισαίμια, ειδικά στην περιεγχειρητική περίοδο της μεταμόσχευσης. Γι' αυτόν το λόγο συνιστάται ο έλεγχος των επιπέδων του μαγνησίου στην περιεγχειρητική περίοδο της μεταμόσχευσης, ιδιαίτερα όταν εμφανίζονται σημεία ή συμπτώματα. Εάν κριθεί απαραίτητο, θα 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).

Πρόσθετες προφυλάξεις για μη μεταμοσχευμένους ασθενείς.

Οι ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (εκτός των ασθενών με νεφρωσικό σύνδρομο με έναν αποδεκτό βαθμό έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας), μη ελεγχόμενη υπέρταση, μη ελεγχόμενες λοιμώξεις ή κάθε μορφής κακοήθεια οποιουδήποτε είδους δεν πρέπει να λαμβάνουν κυκλοσπορίνη.

Πρόσθετες προφυλάξεις για την ενδογενή ραγοειδίτιδα

Επειδή το SANDIMMUN NEORAL® μπορεί να επηρεάσει την νεφρική λειτουργία,

είναι απαραίτητο να γίνεται τακτική εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας και, εάν η κρεατινίνη ορού παραμένει αυξημένη περισσότερο από 30% της βασικής τιμής σε πιο πολλές από μια μετρήσεις, να μειωθεί η δοσολογία του SANDIMMUN NEORAL® κατά 25-50%. Αυτές οι συστάσεις εφαρμόζονται ακόμη και εάν οι εργαστηριακές τιμές του ασθενούς εξακολουθούν να ευρίσκονται στα φυσιολογικά επίπεδα.

Η εμπειρία του SANDIMMUN NEORAL® σε παιδιά με ενδογενή ραγοειδίτιδα είναι περιορισμένη

Πρόσθετες προφυλάξεις για το νεφρωσικό σύνδρομο

Επειδή το SANDIMMUN NEORAL® μπορεί να επηρεάσει τη νεφρική λειτουργία, είναι απαραίτητο να γίνεται τακτική εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας και, εάν η κρεατινίνη ορού παραμένει αυξημένη περισσότερο από 30% της βασικής τιμής σε πιο πολλές από μία=μετρήσεις, να μειώνεται η δοσολογία του SANDIMMUN NEORAL® κατά 25-50%. Ασθενείς με μη φυσιολογική αρχική νεφρική λειτουργία πρέπει αρχικώς να υποβάλλονται σε αγωγή με 2,5 mg/kg την ημέρα και πρέπει να παρακολουθούνται πολύ προσεκτικά.

Σε μερικούς ασθενείς μπορεί να είναι δύσκολο να διαπιστωθεί αν η νεφρική δυσλειτουργία οφείλεται στο SANDIMMUN NEORAL® ή είναι αποτέλεσμα μεταβολών στη νεφρική λειτουργία οι οποίες σχετίζονται μ' αυτό καθ' αυτό το νεφρωσικό σύνδρομο. Αυτό εξηγεί γιατί, σε σπάνιες περιπτώσεις, οι ιστολογικές αλλοιώσεις στους νεφρούς που συνδέονται με το SANDIMMUN NEORAL® έχουν παρατηρηθεί χωρίς αύξηση στην κρεατινίνη ορού. Πρέπει να ληφθεί υπ' όψη η διενέργεια νεφρικής βιοψίας για εκείνους τους στεροειδοεξαρτώμενους ασθενείς με νεφροπάθεια ελάχιστων αλλοιώσεων στους οποίους η θεραπεία με SANDIMMUN NEORAL® συνεχίζεται για περισσότερο από ένα χρόνο.

Σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο υπό αγωγή με ανοσοκατασταλτικά (συμπεριλαμβανομένου του SANDIMMUN NEORAL®) η εμφάνιση κακοήθειας (όπως και το λέμφωμα Hodgkin's) έχει ενίοτε αναφερθεί.

Πρόσθετες προφυλάξεις για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Οι ασθενείς με μη φυσιολογική νεφρική λειτουργία, μη ελεγχόμενη υπέρταση, μη ελεγχόμενες λοιμώξεις ή κάθε μορφής κακοήθεια δεν πρέπει να παίρνουν SANDIMMUN NEORAL®.

Επειδή το SANDIMMUN NEORAL® μπορεί να επηρεάσει τη νεφρική λειτουργία, πρέπει να προσδιορισθεί ένα αξιόπιστο επίπεδο αναφοράς για την κρεατινίνη ορού με δύο τουλάχιστον μετρήσεις προ της αγωγής και η κρεατινίνη πρέπει να μετράται κάθε 2 εβδομάδες κατά τη διάρκεια των 3 πρώτων μηνών της θεραπείας.

Κατόπιν, οι μετρήσεις μπορεί να γίνονται μία φορά το μήνα. Μετά από 6 μήνες θεραπείας, οι μετρήσεις της κρεατινίνης του ορού πρέπει να γίνονται κάθε 4 με 8 εβδομάδες. Η συχνότητα αυτή εξαρτάται πάντα από το πόσο σταθεροποιημένη εμφανίζεται η ρευματοειδής αρθρίτιδα, από τις συνοδές θεραπείες και από τις άλλες παθήσεις που πιθανόν να έχει ταυτόχρονα ο ασθενής. Περισσότερο συχνοί έλεγχοι είναι απαραίτητοι όταν αυξάνεται η δόση του SANDIMMUN NEORAL® ή αρχίζει συνοδός αγωγή με ένα μη-στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο ή αυξάνεται η δόση του.

Εάν η κρεατινίνη ορού παραμένει αυξημένη περισσότερο από 30% της αρχικής τιμής σε περισσότερες από μία μετρήσεις, η δοσολογία του SANDIMMUN NEORAL® πρέπει να μειώνεται. Εάν η κρεατινίνη ορού αυξηθεί περισσότερο από 50%, τότε είναι επιτακτική

η μείωση της δοσολογίας κατά 50%. Αυτές οι συστάσεις εφαρμόζονται ακόμη και εάν οι εργαστηριακές τιμές του ασθενούς εξακολουθούν να ευρίσκονται στις φυσιολογικές διακυμάνσεις. Εάν η μείωση της δόσης δεν επιτύχει στο να μειώσει τα επίπεδα μέσα σε ένα μήνα, η αγωγή με το SANDIMMUN NEORAL® πρέπει να διακοπεί.

Επίσης, η διακοπή του φαρμάκου μπορεί να γίνει απαραίτητη εάν υπέρταση που εκδηλωθεί κατά τη θεραπεία με SANDIMMUN NEORAL® δεν μπορεί να ελεγχθεί με κατάλληλη αντιϋπερτασική θεραπεία.

Όπως και με άλλες μακράς διάρκειας ανοσοκατασταλτικές αγωγές, πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη ένας αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης λεμφοϋπερπλαστικών συνδρόμων. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται όταν το SANDIMMUN NEORAL® χορηγείται σε συνδυασμό με την Μεθοτρεξάτη.

Πρόσθετες προφυλάξεις για την ψωρίαση

Ασθενείς με μη φυσιολογική νεφρική λειτουργία, μη ελεγχόμενη υπέρταση, μη ελεγχόμενες λοιμώξεις ή κάθε μορφής κακοήθεια (βλέπε κατωτέρω) δεν πρέπει να λαμβάνουν SANDIMMUN NEORAL®.

Επειδή το SANDIMMUN NEORAL® μπορεί να επηρεάσει τη νεφρική λειτουργία, πρέπει να προσδιορισθεί ένα αξιόπιστο επίπεδο αναφοράς για την κρεατινίνη ορού με δύο τουλάχιστον μετρήσεις προ της αγωγής, και η κρεατινίνη πρέπει να μετράται κάθε 2 εβδομάδες κατά τη διάρκεια των 3 πρώτων μηνών της θεραπείας. Κατόπιν, εφ' όσον η κρεατινίνη διατηρείται σταθερή, οι μετρήσεις πρέπει να γίνονται κατά μηνιαία διαστήματα. Εάν η κρεατινίνη ορού αυξηθεί και παραμένει αυξημένη περισσότερο από 30% του επιπέδου αναφοράς σε πιο πολλές από μία μετρήσεις, η δοσολογία του SANDIMMUN NEORAL® πρέπει να μειωθεί κατά 25-50%. Αυτές οι συστάσεις εφαρμόζονται ακόμη και εάν οι εργαστηριακές τιμές του ασθενούς εξακολουθούν να ευρίσκονται στις φυσιολογικές διακυμάνσεις. Εάν η μείωση της δόσης δεν επιτύχει να μειώσει τα επίπεδα μέσα σε ένα μήνα, η αγωγή με το SANDIMMUN NEORAL® θα πρέπει να διακοπεί.

Επίσης, η διακοπή της θεραπείας με το SANDIMMUN NEORAL® συνιστάται εάν υπέρταση που εκδηλωθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν μπορεί να ελεγχθεί με κατάλληλη αγωγή.

Στους ηλικιωμένους ασθενείς, η χρήση του SANDIMMUN NEORAL® πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή όσον αφορά τη νεφρική λειτουργία.

Επειδή η εμπειρία με SANDIMMUN NEORAL® σε παιδιά ηλικίας κάτω των 16 ετών με ψωρίαση μέχρι σήμερα, είναι περιορισμένη, δεν συνιστάται η χρήση του σε αυτές τις ηλικίες.

Σε ασθενείς με ψωρίαση που λαμβάνουν SANDIMMUN NEORAL®, καθώς και σ' εκείνους που κάνουν συμβατική ανοσοκατασταλτική θεραπεία, έχει αναφερθεί η ανάπτυξη κακοήθειας (ιδιαίτερα του δέρματος). Δερματικές βλάβες που δεν είναι τυπικές για την ψωρίαση αλλά με υποψία κακοήθειας ή προ-σταδίου κακοήθειας θα πρέπει να υποβάλλονται σε βιοψία πριν αρχίσει η αγωγή με το SANDIMMUN NEORAL®. Ασθενείς με κακοήθεια ή προ-κακοήθεις αλλοιώσεις του δέρματος θα πρέπει να υποβάλλονται σε αγωγή με SANDIMMUN NEORAL® μόνον μετά από ενδεδειγμένη αγωγή τέτοιων βλαβών και εάν δεν υπάρχει άλλη εναλλακτική λύση για θεραπεία.

Σε λίγους ασθενείς με ψωρίαση που ελάμβαναν SANDIMMUN NEORAL®, έχουν εμφανισθεί λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές οι οποίες ανταποκρίθηκαν στην έγκαιρη διακοπή του φαρμάκου.

Οι ασθενείς που βρίσκονται σε αγωγή με SANDIMMUN NEORAL® δεν πρέπει να

εκτίθενται ταυτόχρονα σε υπεριώδη Β ακτινοβολία ή σε φωτοχημειοθεραπεία PUVA.

Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις για την Ατοπική Δερματίτιδα

Ασθενείς με μη φυσιολογική νεφρική λειτουργία, μη ελεγχόμενη υπέρταση, μη ελεγχόμενες λοιμώξεις ή κάθε μορφής κακοήθεια δεν πρέπει να λαμβάνουν SANDIMMUN NEORAL®.

Επειδή το SANDIMMUN NEORAL® μπορεί να επηρεάσει τη νεφρική λειτουργία, πρέπει να προσδιορισθεί ένα αξιόπιστο επίπεδο αναφοράς για την κρεατινίνη του ορού με δύο τουλάχιστον μετρήσεις προ της αγωγής και η κρεατινίνη πρέπει να μετράται κάθε δύο εβδομάδες κατά τη διάρκεια των 3 πρώτων μηνών της θεραπείας. Κατόπιν, εφ' όσον η κρεατινίνη διατηρείται σταθερή, οι μετρήσεις πρέπει να γίνονται κάθε μήνα. Εάν η κρεατινίνη ορού παραμένει αυξημένη περισσότερο από 30% της αρχικής τιμής σε πιο πολλές από μία μετρήσεις, η δοσολογία του SANDIMMUN NEORAL® πρέπει να μειωθεί κατά 25-50%. Αυτές οι συστάσεις εφαρμόζονται ακόμα και αν οι εργαστηριακές τιμές του=ασθενούς εξακολουθούν να βρίσκονται στις φυσιολογικές διακυμάνσεις. Εάν η μείωση της δόσης δεν επιτύχει να μειώσει τα επίπεδα μέσα σε ένα μήνα, η αγωγή με το SANDIMMUN NEORAL® πρέπει να διακοπεί. Επίσης, η διακοπή της θεραπείας με το SANDIMMUN NEORAL® συνιστάται, εάν η υπέρταση που έχει εκδηλωθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν μπορεί να ελεγχθεί με κατάλληλη αγωγή.

Επειδή η εμπειρία με SANDIMMUN NEORAL® σε παιδιά κάτω των 16 ετών με ατοπική δερματίτιδα, μέχρι σήμερα, είναι περιορισμένη, δεν συνιστάται η χρήση του σε αυτές τις ηλικίες.

Στους ηλικιωμένους ασθενείς, η χρήση του SANDIMMUN NEORAL® πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή, όσον αφορά τη νεφρική λειτουργία.

Καλοήθης λεμφαδενοπάθεια πολύ συχνά σχετίζεται με την ατοπική δερματίτιδα και εξαφανίζεται από μόνη της ή με τη γενική βελτίωση της κατάστασης του ασθενούς. Λεμφαδενοπάθεια που παρατηρείται κατά τη διάρκεια της αγωγής με κυκλοσπορίνη, πρέπει να ελέγχεται τακτικά. Όταν η λεμφαδενοπάθεια επιμένει, παρά τη γενική βελτίωση της νόσου, συνιστάται να γίνεται βιοψία, σαν επιπλέον προφυλακτικό μέτρο, ώστε να επιβεβαιώνεται η απουσία λεμφώματος.

Πρέπει να γίνεται η κατάλληλη θεραπευτική αγωγή όταν υπάρχει ενεργός λοίμωξη από απλό έρπητα, πριν ξεκινήσει η αγωγή με SANDIMMUN NEORAL®. Δεν είναι όμως απαραίτητο να διακόπτεται το SANDIMMUN NEORAL® αν τέτοιου είδους λοίμωξη συμβεί κατά τη διάρκεια της αγωγής με αυτό, εκτός αν η λοίμωξη είναι σοβαρή.

Δεν υπάρχει απόλυτη αντένδειξη όταν υπάρχει λοίμωξη στο δέρμα από *Staphylococcus aureus*, αρκεί να ελέγχεται η λοίμωξη με αντιβακτηριδιακά φάρμακα.

Η ερυθρομυκίνη από το στόμα, που είναι γνωστό ότι πιθανόν αυξάνει τη συγκέντρωση της κυκλοσπορίνης στο αίμα (βλέπε "Αλληλεπιδράσεις στη Μεταμόσχευση"), καλόν είναι να αποφεύγεται, εκτός αν δεν υπάρχει άλλη εναλλακτική λύση, οπότε συνιστάται να ελέγχονται σχολαστικά τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο αίμα, η νεφρική λειτουργία και οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω κυκλοσπορίνης.

Κάθε αλλαγή από SANDIMMUN NEORAL® σε άλλο προϊόν κυκλοσπορίνης πρέπει να γίνεται με προσοχή και κάτω από ιατρική παρακολούθηση. Κατά τα αρχικά στάδια της θεραπείας τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο αίμα πρέπει να παρακολουθούνται ώστε να επιβεβαιώνεται ότι παραμένουν σταθερά στα προ της αλλαγής επίπεδα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις με την τροφή

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

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

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

Διάφοροι παράγοντες είναι γνωστό ότι αυξάνουν ή μειώνουν τα επίπεδα κυκλοσπορίνης στο αίμα συνήθως με αναστολή ή 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 συγχωρηγούμενων φαρμάκων, τα οποία είναι υποστρώματα ή/και μεταφορείς αυτού του ενζύμου στο πλάσμα .

Φάρμακα που μειώνουν τα επίπεδα κυκλοσπορίνης

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

Φάρμακα που αυξάνουν τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης

Μακρολίδια (π.χ. ερυθρομυκίνη, αζιθρομυκίνη και κλαριθρομυκίνη), κετοконаζόλη, φλουконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη, διλτιαζέμη, νικαρδιπίνη, βεραπαμίλη, μετοκλοπραμίδη, από του στόματος αντισυλληπτικά, δαναζόλη, μεθυλπρεδνιζολόνη (υψηλές δόσεις), αλλοπουρινόλη, αμιοδαρόνη, χολικό οξύ και άλλα παράγωγά του, αναστολείς της πρωτεάσης, imatinib, κολχικίνη, ναφαδοζόνη.

Άλλες σχετικές αλληλεπιδράσεις

Συνιστάται προσοχή όταν χρησιμοποιείται η κυκλοσπορίνη με άλλα φάρμακα που εμφανίζουν νεφροτοξική ενέργεια όπως: αμινογλυκοσίδες, (συμπεριλαμβανομένων γενταμικίνης, τομπραμυκίνης), αμοτερικίνης Β, σιπροφλοξασίνη, βανκομυκίνη, τριμεθοπρίμη, (+σουλφαμεθοξαζόλη), μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων δικλοφαινάκης, ναπροξένης, σουλινιδάκης), μεφαλάνη, H₂ ανταγωνιστές (π.χ. σιμετιδίνη, ρανιτιδίνη), μεθοτρεξάτη (βλ. Παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Η συγχωρήγηση 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 της υπερπλασίας των ούλων σε σύγκριση με αυτή που εμφανίζεται όταν η κυκλοσπορίνη χορηγείται μόνη της.

Μετά από την συγχωρήγηση κυκλοσπορίνης και λερκανιδιπίνης, η AUC της λερκανιδιπίνης αυξήθηκε τρεις φορές και η AUC της κυκλοσπορίνης αυξήθηκε κατά 21%. Γι' αυτό το λόγο συνιστάται προσοχή όταν συγχωρηγείται η κυκλοσπορίνη μαζί με τη λερκανιδιπίνη.

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 αντιφλεμονώδη φάρμακα με χαμηλό μεταβολισμό πρώτης διόδου (π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ) χορηγούνται ταυτόχρονα με την κυκλοσπορίνη, δεν αναμένεται καμία αύξηση στη βιοδιαθεσιμότητά τους.

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

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 συμπεριλαμβανομένων μυϊκού πόνου, αδυναμίας, μυοσίτιδας και ραβδομύωσης 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 ασθενείς με παράγοντες κινδύνου που προδιαθέτουν σε σοβαρή νεφρική βλάβη συμπεριλαμβανόμενης της δευτερογενούς νεφρικής ανεπάρκειας, που οφείλεται σε ραβδομύωση.

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 συγχόρηξη της κυκλοσπορίνης αυξάνει σημαντικά τα επίπεδα του everolimus και sirolimus στο αίμα.

Συνιστάται προσοχή όταν η κυκλοσπορίνη χορηγείται ταυτόχρονα με καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II 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

Εάν η ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που είναι γνωστό ότι αλληλεπιδρούν με τη 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 έκπτωση 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 ασθενείς πρέπει να ελέγχεται τακτικά η νεφρική λειτουργία. Σε περίπτωση σημαντικής βλάβης της νεφρικής λειτουργίας η συγχορήγηση 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 την κυκλοσπορίνη ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να είναι πιο κατάλληλος από τη μέτρηση των επιπέδων στο αίμα.

Η ταυτόχρονη χρήση της *νιφεδιπίδης* 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 *διγοζίνη*, *κολχικίνη* ή *αναστολείς της HMG-CoA ρεδοκτάσης (στατίνες)* συγχορηγούνται με την κυκλοσπορίνη, συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση ώστε να ανιχνευθούν έγκαιρα τυχόν τοξικές εκδηλώσεις των φαρμάκων, και ακόλουθη μείωση της δόσης του ή διακοπή του.

Η αλλαγή από το SANDIMMUN NEORAL® σε άλλο όμοιο φαρμακευτικό προϊόν ή μορφή κυκλοσπορίνης πρέπει να γίνεται με προσοχή και κάτω από ιατρική παρακολούθηση. Η έναρξη της νέας θεραπείας σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς πρέπει να συνοδεύεται με εντατικό έλεγχο των επιπέδων κυκλοσπορίνης στο αίμα προς επιβεβαίωση της επίτευξης των προ της αλλαγής επιπέδων συγκέντρωσης.

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 NEORAL® 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 έχουν 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 NEORAL® 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 NEORAL®, δεν πρέπει να θηλάζουν.

4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν στοιχεία για την επίδραση του SANDIMMUN NEORAL® στην ικανότητα οδήγησης και χρήσης 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 ανεπιθύμητων 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 μεταμόσχευση, 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 που 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 $\geq 10\%$, συχνές $\geq 1\%$ έως $<10\%$, όχι συχνές $\geq 0,1\%$ έως $<1\%$, σπάνιες $\geq 0,01\%$ 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, υπομαγνησιαίμια

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, κόμα, 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 10g (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. Εξαναγκασμένη έμεση και πλύση στομάχου μπορεί να είναι χρήσιμες μέσα στις πρώτες ώρες μετά από πρόσληψη από το στόμα. Η κυκλοσπορίνη δεν είναι επιδεκτική διύλισης σε μεγάλο βαθμό, ούτε καθαίρεται επαρκώς κατά την αιμοπροσρόφηση με ενεργό άνθρακα.

5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC L04AA01

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η κυκλοσπορίνη (επίσης γνωστή ως κυκλοσπορίνη A) είναι ένα κυκλικό πολυπεπίδιο 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 της κυτταρικού τύπου ανοσίας, όπως η αλλομοσχευματική ανοσία, η όνιμη δερματική υπερευαισθησία, η πειραματική αλλεργική εγκεφαλομυελίτις, η πειραματική αρθρίτιδα του Freund, η νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή (GVHD), καθώς και την εξαρτώμενη από τα T- λεμφοκύτταρα παραγωγή αντισωμάτων. Στο κυτταρικό επίπεδο αναστέλλει την παραγωγή και έκκλυση των λεμφοκινών, όπως η ιντερλευκίνη-2 (αυξητικός παράγοντας ανάπτυξης κυττάρων, TCGF). Η κυκλοσπορίνη φαίνεται να δεσμεύει τα λεμφοκύτταρα στην φάση ηρεμίας G₀ ή G₁ του κυτταρικού κύκλου, και αναστέλλει την προκαλούμενη από αντιγόνα έκκλυση των λεμφοκινών από τα ενεργοποιημένα T-κυττάρα.

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 καμία επίδραση στη λειτουργία των φαγοκυττάρων. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αγωγή με SANDIMMUN NEORAL[®] 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[®] ώστε να αποτραπεί και να αντιμετωπισθεί η απόρριψη και η GVHD. Ευνοϊκά αποτελέσματα της θεραπείας με SANDIMMUN NEORAL[®] έχουν επίσης φανεί σε μια ποικιλία καταστάσεων που είναι γνωστόν ότι έχουν αυτοάνοση προέλευση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το SANDIMMUN NEORAL[®] είναι νέα φαρμακοτεχνική μορφή της δραστικής ουσίας κυκλοσπορίνης βασισμένη στην αρχή του μικρογαλακτώματος, που ελαττώνει την μεταβλητότητα των φαρμακοκινητικών παραμέτρων και εξασφαλίζει γραμμική σχέση της μεταβολιζόμενης κυκλοσπορίνης με πιο σταθερό προφίλ απορρόφησης και επηρεάζεται λιγότερο από την ταυτόχρονη λήψη τροφής.

Η μορφή του είναι προσυμπύκνωμα μικρογαλακτώματος, για το οποίο φαρμακοκινητικές και κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η συσχέτιση μεταξύ της χαμηλότερης επιθυμητής συγκέντρωσης και μεταβολιζόμενης κυκλοσπορίνης είναι πολύ εντονότερη όταν η κυκλοσπορίνη χορηγείται με τη μορφή SANDIMMUN NEORAL[®] παρά όταν αυτή χορηγείται ως SANDIMMUN[®]. Ο σχηματισμός αυτού του μικρογαλακτώματος λαμβάνει χώρα με την παρουσία ύδατος, είτε με τη μορφή ροφήματος ή με τη μορφή του γαστρικού υγρού.

Όταν χορηγείται το SANDIMMUN NEORAL[®], βελτιώνει τη γραμμική σχέση της δόσης - απορρόφησης (όπως αυτή μετράται από την επιφάνεια υπό την καμπύλη AUC), παρέχει σταθερότερο φάσμα απορρόφησης και επηρεάζεται λιγότερο από την ταυτόχρονη λήψη τροφής και τον βιολογικό ημερήσιο ρυθμό απ' ότι συμβαίνει με το SANDIMMUN[®].

Ο συνδυασμός αυτών των ιδιοτήτων ελαττώνει την μεταβλητότητα μεταξύ των ασθενών όσον αφορά την φαρμακοκινητική της κυκλοσπορίνης και επιτυγχάνει ισχυρότερο συσχετισμό μεταξύ των ελάχιστων συγκεντρώσεων της κυκλοσπορίνης στο αίμα και της AUC.

Ως αποτέλεσμα αυτών των πρόσθετων πλεονεκτημάτων, το χρονοδιάγραμμα χορήγησης του SANDIMMUN NEORAL[®] δεν χρειάζεται να εξαρτάται από εκείνο των γευμάτων. Επιπλέον, το SANDIMMUN NEORAL[®] παρέχει περισσότερο ομαλή έκθεση στην κυκλοσπορίνη σε όλη τη διάρκεια της ημέρας και από ημέρα σε ημέρα κατά το δοσολογικό σχήμα συντήρησης.

Τα αποτελέσματα αρκετών μελετών έχουν καταδείξει ότι η παρακολούθηση της περιοχής της κυκλοσπορίνης κάτω από την καμπύλη, της συγκέντρωσης σε συνάρτηση με το χρόνο, κατά τις πρώτες 4 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης (AUC₀₋₄), παρέχει μία ακριβέστερη πρόβλεψη της έκθεσης του SANDIMMUN NEORAL[®] από ό,τι η παρακολούθηση του κατωτάτου σημείου της καμπύλης (trough level-C₀).

Τα αποτελέσματα συμπληρωματικών μελετών δείχνουν ότι η παρακολούθηση του μοναδικού σημείου δειγματοληψίας 2 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης (C₂) συσχετίζεται ικανοποιητικά με τις συγκεντρώσεις AUC₀₋₄ σε λήπτες μοσχεύματος.

Συνεπώς η παρακολούθηση της κυκλοσπορίνης με επίπεδα συγκέντρωσης C_2 μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη ρύθμιση της δοσολογίας του SANDIMMUN NEORAL® σε μεμονωμένους ασθενείς.

Το SANDIMMUN NEORAL® σε καψάκια μαλακά και το SANDIMMUN NEORAL® πόσιμο διάλυμα είναι βιοϊσοδύναμα. Τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι μετά τη μετατροπή 1:1 από το SANDIMMUN® σε SANDIMMUN NEORAL®, οι χαμηλότερες πριν την επόμενη δόση (trough) συγκεντρώσεις στο ολικό αίμα είναι συγκρίσιμες, έτσι ώστε να παραμένουν στα επιθυμητά θεραπευτικά όρια. Συγκρινόμενο με τις άλλες per os μορφές του SANDIMMUN®, το SANDIMMUN NEORAL® απορροφάται ταχύτερα (με αποτέλεσμα την κατά μία ώρα μικρότερη μέση τιμή για το t_{max} και την κατά 59% υψηλότερη τιμή για το C_{max}), ενώ η βιοδιαθεσιμότητα είναι -κατά μέσο όρο- 29% υψηλότερη.

Η κυκλοσπορίνη κατανέμεται ευρέως εκτός του ενδοαγγειακού όγκου. Στο αίμα, το 33-47% βρίσκεται στο πλάσμα, το 4-9% στα λεμφοκύτταρα, το 5-12% στα κοκκιοκύτταρα, και το 41-58% στα ερυθροκύτταρα. Στο πλάσμα, περίπου 90% είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες, κυρίως λιποπρωτεΐνες.

Η κυκλοσπορίνη βιομετατρέπεται ευρέως σε 15 περίπου μεταβολίτες. Δεν υπάρχει μία μοναδική κύρια μεταβολική οδός. Η απομάκρυνση γίνεται κυρίως μέσω της χολής, και μόνον το 6% της δόσης από το στόμα απεκκρίνεται στα ούρα, ενώ μόνον το 0,1% απεκκρίνεται στα ούρα ως αμετάβλητο φάρμακο.

Υπάρχει σημαντική διαφορά στα δημοσιευμένα δεδομένα για την τιμή του χρόνου ημίσειας ζωής του φαρμάκου στο αίμα αφού έχει επέλθει φάση σταθερής κατάστασης μετά από πολλαπλές δόσεις (terminal half life). Αυτή εξαρτάται από την τεχνική του αναλυτικού προσδιορισμού του φαρμάκου και τον μελετώμενο πληθυσμό. Η ημιπερίοδος ζωής του φαρμάκου στη φάση αυτή κυμαίνεται από 6.3 ώρες στους υγιείς εθελοντές μέχρι 20.4 ώρες σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική πάθηση.

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 κήσεως όπως διαπιστώθηκε από την αυξημένη προγεννητική και μεταγεννητική θνησιμότητα και το ελαττώμενο 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 σχετικότητα τους για τον άνθρωπο είναι άγνωστη.

Μελέτες καρκινογένεσης διεξήχθησαν σε άρρνες και θήλιες αρουραίους και ποντικούς. Στην 78 εβδομάδων μελέτη σε ποντικούς, σε δόσεις των 1, 4 και 16 mg/kg την ημέρα,

υπήρξε ένδειξη στατιστικώς σημαντικής τάσης για εμφάνιση λεμφοκυτταρικών λεμφωμάτων σε θήλεις, και σημαντικά αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων συγκριτικά με την τιμή ελέγχου σε 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 κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος ήταν αυξημένα σε σημαντικό βαθμό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου στη χαμηλή δόση κυκλοσπορίνης. Τα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα και τα αδενώματα των νησιδίων του παγκρέατος δεν σχετίζονταν με τη δόση του φαρμάκου.

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 ανωμαλίας χρωματοσωμάτων σε μυελό των οστών κινέζικων χάμστερ, στη μέθοδο μετρήσεως επικρατούντων 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 πιο 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 με τα έκδοχα

Καψάκια μαλακά

DL-a-τοκοφερόλη, απόλυτος αιθανόλη, προπυλενογλυκόλη, μονο-δι-τριγλυκερίδια αραβοσιτελαίου, υδρογονωμένο πολυοξυλιωμένο 40 καστορέλαιο. (DL-a-tocopherol, absolute ethanol, propylene glycol, corn oil-mono-di-triglycerides, polyoxyl 40 hydrogenated castor oil)

Περίβλημα καψακίου

Μέλαν οξειδίου του σιδήρου (στις κάψουλες των 25 και 100 mg), διοξίδιο του τιτανίου, γλυκερίνη 85%, προπυλενογλυκόλη, ζελατίνη.

(Iron oxide black (25- and 100 mg capsules), titanium dioxide, glycerol 85%, propylene glycol, gelatin).

Μελάνι: καρμινικό οξύ (E120)

Πόσιμο Διάλυμα

DL-a-τοκοφερόλη, απόλυτος αιθανόλη, προπυλενογλυκόλη, μονο-δι-τριγλυκερίδια αραβοσιτελαίου, υδρογονωμένο πολυοξυλιωμένο 40 καστορέλαιο. (DL-a-tocopherol, absolute ethanol, propylene glycol, corn oil-mono-di-triglycerides, polyoxyl 40 hydrogenated castor oil).

6.2 Ασυμβατότητες

Καμμία

6.3 Διάρκεια ζωής

Καψάκια μαλακά : 36 μήνες

Πόσιμο Διάλυμα: 36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Τα καψάκια SANDIMMUN NEORAL® πρέπει να διατηρούνται σε θερμοκρασία δωματίου που να μην υπερβαίνει τους 25°C.

Τα καψάκια SANDIMMUN NEORAL® πρέπει να παραμένουν στη θήκη συσκευασίας τους που καλύπτεται από φύλλο αλουμινίου έως ότου χρειασθεί να χρησιμοποιηθούν. Όταν ανοιχθεί η θήκη συσκευασίας, διακρίνεται μια χαρακτηριστική οσμή. Αυτό είναι φυσιολογικό και δεν σημαίνει ότι κάτι δεν πηγαίνει καλά με το καψάκιο.

Το Πόσιμο διάλυμα SANDIMMUN NEORAL® πρέπει να καταναλώνεται εντός δύο μηνών από το άνοιγμα της φιάλης και να διατηρείται μεταξύ 15 και 25° C, επειδή περιέχει ελαιώδεις ουσίες φυσικής προέλευσης που τείνουν να στερεοποιηθούν σε χαμηλές θερμοκρασίες. Κάτω από τους 20°C μπορεί να σχηματισθεί μορφή που μοιάζει σαν ζελέ και επίσης μπορεί να παρατηρηθούν μικρές νιφάδες ή ελαφρό ίζημα, τα οποία πάντως αναστρέφονται στην θερμοκρασία των 25°C. Τα φαινόμενα αυτά δεν επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του προϊόντος, και η μέτρηση της δόσης με την πιπέττα παραμένει ακριβής.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα καψάκια SANDIMMUN NEORAL® διατίθενται σε συσκευασία των 10X5 blister από αλουμίνιο και στις δύο πλευρές, αποτελούμενου από φύλλο αλουμινίου στο κάτω μέρος και φύλλο αλουμινίου στο πάνω μέρος.



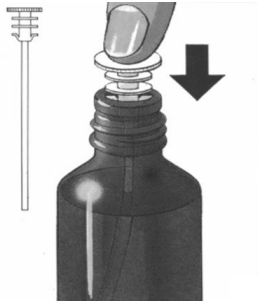
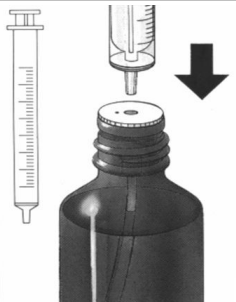
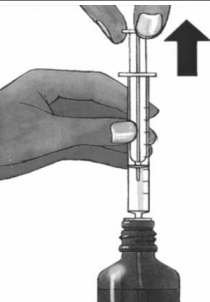
Το Πόσιμο διάλυμα SANDIMMUN NEORAL® διατίθεται σε φιάλες υάλου των 20ml και των 50 ml με κάλυμμα από αλουμίνιο και ελαστικό πώμα. Επίσης συνοδεύεται από συσκευή χορήγησης.

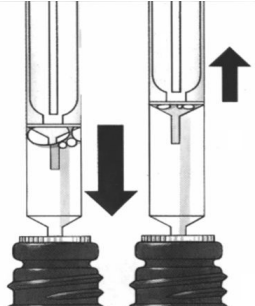
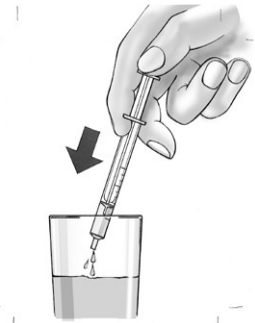

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού πόσιμου διαλύματος SANDIMMUN NEORAL®

Το πόσιμο διάλυμα SANDIMMUN NEORAL® παρέχεται με σύριγγα 4 mL για μέτρηση των δόσεων. Η σύριγγα χρησιμοποιείται για τη μέτρηση δόσεων μικρότερων ή ίσων με 1 mL και μέχρι 4 mL (κάθε βαθμονόμηση 0,1 mL αντιστοιχεί σε 10 mg κυκλοσπορίνης).

Πρώτη χρήση του πόσιμου διαλύματος SANDIMMUN NEORAL®

7.	Ανασηκώστε το πτερύγιο στο κέντρο του μεταλλικού δακτυλίου μόνωσης.	
----	---	--

7.	Αφαιρέστε εντελώς τον δακτύλιο μόνωσης.	
7.	Αφαιρέστε το μαύρο πώμα και απορρίψτε το.	
7.	Ωθήστε τη μονάδα του σωλήνα με το λευκό πώμα σταθερά μέσα στο λαιμό της φιάλης.	
7.	Εισάγετε το στόμιο της σύριγγας στο λευκό πώμα.	
7.	Αντλήστε τον συνιστώμενο όγκο διαλύματος (τοποθετήστε το χαμηλότερο μέρος του δακτυλίου του εμβόλου μπροστά από την βαθμονόμηση που αντιστοιχεί στον συνιστώμενο όγκο).	

7.	Αποβάλλετε τυχόν μεγάλες φυσαλίδες κατεβάζοντας και ανεβάζοντας το έμβολο μερικές φορές πριν αφαιρέσετε τη σύριγγα που περιέχει τη συνιστώμενη δόση από τη φιάλη. Η παρουσία ελάχιστων μικροσκοπικών φυσαλίδων δεν έχει σημασία και δεν θα επηρεάσει τη δόση με κανέναν τρόπο.	
8.	Εξωθήστε το φάρμακο από τη σύριγγα σε μικρό ποτήρι με κάποιο υγρό, αλλά όχι χυμό γκρέιπφρουτ. Αποφύγετε οποιαδήποτε επαφή ανάμεσα στη σύριγγα και το υγρό στο ποτήρι. Το φάρμακο μπορεί να αναμειχθεί ακριβώς πριν το πάρετε. Ανακατέψτε και πιείτε όλο το μίγμα αμέσως. Παρακαλούμε πάρτε το φάρμακο αμέσως μετά από την προετοιμασία!	
9.	Μετά από τη χρήση, σκουπίστε το εξωτερικό μέρος της σύριγγας μόνο με στεγνό πανί και επανατοποθετήστε το καπάκι. Το λευκό πόμα και ο σωλήνας θα πρέπει να παραμένουν στη φιάλη. Κλείστε τη φιάλη με το παρεχόμενο πόμα.	

Επόμενες χρήσεις

Ξεκινήστε από το σημείο 5.

Το SANDIMMUN NEORAL® θα πρέπει να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας

NOVARTIS (HELLAS) A.E.B.E.
12ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας NO 1,
Τ.Κ. 144-51 ΜΕΤΑΜΟΡΦΩΣΗ ΑΤΤΙΚΗΣ

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

44046/09/01-02-2010

44057/09/01-02-2010

44055/09/01-02-2010

44048/29-9-2009

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

01-02-2010

- 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ
25-10-2010**