

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

IMUNOFAR 25mg, μαλακά καψάκια  
IMUNOFAR 50mg, μαλακά καψάκια  
IMUNOFAR 100mg, μαλακά καψάκια

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

IMUNOFAR 25mg, μαλακά καψάκια  
1 μαλακό καψάκιο περιέχει 25 mg κυκλοσπορίνης

IMUNOFAR 50mg, μαλακά καψάκια  
1 μαλακό καψάκιο περιέχει 50 mg κυκλοσπορίνης

IMUNOFAR 100mg, μαλακά καψάκια  
1 μαλακό καψάκιο περιέχει 100 mg κυκλοσπορίνης

1 μαλακό καψάκιο 25mg περιέχει, 25,00 mg ethanol και 95,00 mg Macrogolglycerol Hydroxystearate.

1 μαλακό καψάκιο 50mg περιέχει, 50,00 mg ethanol και 190,00 mg Macrogolglycerol Hydroxystearate.

1 μαλακό καψάκιο 100mg περιέχει, 100,00 mg ethanol και 380,00 mg Macrogolglycerol Hydroxystearate.

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

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Μαλακά καψάκια.

25 mg: Γκρι καψάκια ζελατίνης  
50 mg: Λευκά καψάκια ζελατίνης  
100 mg: Γκρι καψάκια ζελατίνης

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Σε συνδυασμό με άλλες ανοσοκατασταλτικές ουσίες για την πρόληψη της οξείας και της χρόνιας απόρριψης του μοσχεύματος μετά από αλλογενή μεταμόσχευση νεφρών, ήπατος, καρδιάς, καρδιάς-πνεύμονος, πνεύμονος ή παγκρέατος.

Αντιμετώπιση της απόρριψης μοσχεύματος σε ασθενείς οι οποίοι προηγουμένως είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.

Πρόληψη και αντιμετώπιση της νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή (graft-versus-host-disease-GVHD) μετά από αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Θεραπεία σοβαρών μορφών ψωρίασης, ιδιαίτερα του τύπου της πλακώδους ψωρίασης,

που δεν αντιμετωπίζονται επαρκώς με τη συμβατική συστηματική θεραπεία.

Αντιμετώπιση της σοβαρής ατοπικής δερματίτιδας σε ασθενείς για τους οποίους η συμβατική θεραπεία είναι ακατάλληλη ή μη αποτελεσματική.

Αντιμετώπιση του εξαρτώμενου από τα στεροειδή και του ανθεκτικού στα στεροειδή νεφρωσικού συνδρόμου, το οποίο οφείλεται σε σπειραματικές διαταραχές, όπως οι σπειραματικές ελάχιστες αλλοιώσεις, η εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση ή η μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτις σε ενήλικες και παιδιά, στους οποίους τα γλυκοκορτικοειδή ή οι αλκυλιωτικοί παράγοντες είναι είτε ανεπαρκώς αποτελεσματικοί ή προκαλούν μη αποδεκτούς κινδύνους.

Το IMUNOFAR μπορεί να χορηγηθεί προκειμένου να επιτευχθεί η υποχώρηση ή η συντήρηση αυτής της κατάστασης. Επίσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί προκειμένου να διατηρηθεί η επαγόμενη από τα στεροειδή υποχώρηση και έτσι να επιτραπεί η μείωση των κορτικοστεροειδών.

Θεραπεία της βαριάς, ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ενήλικες, όταν η συμβατική θεραπεία συμπεριλαμβανομένου τουλάχιστον ενός αντιρρευματικού φαρμακευτικού προϊόντος, το οποίο είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικό στην τροποποίηση της πορείας νόσου (π.χ. η μεθοτρεξάτη σε μικρές δόσεις) έχει αποδειχθεί ανεπαρκής.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

### Χορήγηση από του στόματος

Η ημερήσια δόση του IMUNOFAR πρέπει πάντοτε να διαιρείται σε 2 δόσεις. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα.

Σε μεταμοσχευμένους ασθενείς πρέπει να διεξάγεται συστηματική παρακολούθηση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης στο αίμα προκειμένου να αποφεύγεται ο κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (αν τα επίπεδα στο αίμα είναι πολύ υψηλά) και απόρριψης των οργάνων (αν τα επίπεδα στο αίμα είναι πολύ χαμηλά).

Εξαιτίας πιθανών διαφορών στη βιοδιαθεσιμότητα οι ασθενείς δεν πρέπει να στρέφονται από το φάρμακο προς παρασκευάσματα κυκλοσπορίνης ή από άλλα παρασκευάσματα κυκλοσπορίνης στο φάρμακο χωρίς κατάλληλη στενή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων κυκλοσπορίνης στο αίμα, των επιπέδων κρεατινίνης στον ορό και της αρτηριακής πίεσης. Για το λόγο αυτό ενδέχεται να πρέπει η συνταγογράφηση να γίνεται ανάλογα με την εμπορική ονομασία του προϊόντος.

Για την παρακολούθηση των επιπέδων του φαρμάκου, προτιμάται το πλήρες αίμα και οι μετρήσεις να διεξάγονται με συγκεκριμένη αναλυτική μέθοδο. Για τον προσδιορισμό των επιπέδων της κυκλοσπορίνης έχουν αναπτυχθεί πολλές μέθοδοι με τις οποίες μετράται η αμετάβλητη κυκλοσπορίνη (HPLC, ειδικές ραδιοανοσολογικές μετρήσεις για συγκεκριμένο μονοκλωνικό αντίσωμα) καθώς και μη ειδικές μέθοδοι οι οποίες μετρούν επίσης ορισμένους μεταβολίτες. Τα αποτελέσματα από τις διάφορες μεθόδους προσδιορισμού δεν είναι δυνατόν να ανταλλάσσονται μεταξύ τους. Ο προσδιορισμός των επιπέδων κυκλοσπορίνης πρέπει να προτιμάται να γίνεται μέσω ειδικών μονοκλωνικών αντισωμάτων ή με HPLC. Τα εύρη συγκέντρωσης – στόχος εξαρτώνται από τον τύπο του οργάνου, το χρονικό διάστημα που έχει παρέλθει μετά από τη μεταμόσχευση και από το σχήμα ανοσοκατασταλτικής

θεραπείας.

Πρέπει να επισημανθεί ότι την κλινική κατάσταση του ασθενούς, είναι δυνατόν να επηρεάζουν και άλλοι παράγοντες, εκτός από το επίπεδο κυκλοσπορίνης στο αίμα. Συνεπώς, τα αποτελέσματα προορίζονται να αποτελέσουν μόνο έναν οδηγό για τον προσδιορισμό της δοσολογίας και πρέπει να χρησιμοποιούνται μαζί με άλλες κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους.

Μπορεί να είναι αναγκαία υψηλότερη δόση κυκλοσπορίνης από το στόμα ή ενδοφλέβια δόση, αν η απορρόφηση μειωθεί λόγω γαστρεντερικών διαταραχών.

#### **Μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων:**

Η έναρξη της θεραπείας με το IMUNOFAR πρέπει να γίνεται εντός 12 ωρών πριν από τη χειρουργική επέμβαση με δόση 10-15 mg/kg χορηγούμενα σε δύο διαιρεμένες δόσεις. Η ημερήσια χορήγηση συνεχίζεται 1-2 εβδομάδες μετά από τη χειρουργική επέμβαση, ενώ η ημερήσια δόση βαθμιαία μειώνεται σε συμφωνία με τη συγκέντρωση στο αίμα έως τη δόση συντήρησης περίπου 2-6 mg/kg χορηγούμενα σε δύο διαιρεμένες δόσεις.

Όταν το IMUNOFAR χρησιμοποιείται μαζί με άλλα ανοσοκατασταλτικά (π.χ. με κορτικοστεροειδή ή σε πολυθεραπεία), χορηγείται μια μικρότερη δόση (π.χ. αρχικά 3-6 mg/kg χορηγούμενα σε δύο διαιρεμένες δόσεις).

#### **Μεταμόσχευση μυελού των οστών:**

Για την πρόληψη της νόσου του δότη κατά του ξενιστή (GVHD), η κυκλοσπορίνη χρησιμοποιείται συνήθως αρχικά, βραχυπρόθεσμα, σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη. Η βέλτιστη δόση πρέπει να ρυθμίζεται εξατομικευμένα. Γενικώς, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει 1 έως 2 ημέρες πριν από τη μεταμόσχευση μυελού των οστών με ενδοφλέβια χορήγηση κυκλοσπορίνης (δοσολογία 2,5 έως 5mg/kg/ημέρα). Αυτό αντικαθίσταται με χορήγηση από του στόματος το συντομότερο, μόλις οι ασθενείς μπορούν να ανεχθούν την από του στόματος φαρμακευτική αγωγή (γενικά σε 12,5 mg/kg/ημέρα). Η από του στόματος θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται επί 3-6 μήνες τουλάχιστον, πριν από τη βαθμιαία μείωση της δόσης και την τελική διακοπή.

Τα εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα είναι ενδοφλέβια χορήγηση κυκλοσπορίνης ως μονοθεραπεία με 5 mg/kg/ημέρα (ημέρα -1 έως ημέρα 3) και 3mg/kg/ημέρα (ημέρα 4 έως ημέρα 14) ή θεραπεία συνδυασμού με ενδοφλέβια χορήγηση κυκλοσπορίνης σε 3-5 mg/kg/ημέρα και κορτικοστεροειδή. Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει επίσης η θεραπεία να μεταβληθεί προς την από του στόματος οδό χορήγησης το συντομότερο δυνατόν και να συνεχίζεται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

Αν το IMUNOFAR χρησιμοποιείται για την έναρξη της θεραπείας, η συνιστώμενη δόση είναι 12,5 έως 15 mg/kg/ημέρα, χορηγούμενα σε δύο διαιρεμένες δόσεις, ξεκινώντας την ημέρα πριν από τη μεταμόσχευση.

Ορισμένοι ασθενείς είναι δυνατόν να εκδηλώσουν GVHD μετά από τη διακοπή της θεραπείας με κυκλοσπορίνη, αλλά συνήθως απαντούν θετικά σε επαναλαμβανόμενη θεραπεία. Μια χαμηλή δόση του IMUNOFAR μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ήπια, χρόνια GVHD.

#### **Νεφρωσικό σύνδρομο:**

Για πρόκληση της υποχώρησης η συνιστώμενη δόση από του στόματος είναι 5 mg/kg/ημέρα χορηγούμενα σε δύο διαιρεμένες δόσεις για ενήλικες και 6 mg/kg/ημέρα για παιδιά, αν είναι φυσιολογική η νεφρική λειτουργία. Σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία, η αρχική δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2,5 mg/kg/ημέρα.

Συνιστάται κατάλληλη παρακολούθηση του επιπέδου της κυκλοσπορίνης πριν από τη χορήγηση ώστε να αποφευχθεί η υπερδοσολογία σε παιδιά.

Στην εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση είναι δυνατόν να είναι επωφελής ένας συνδυασμός κυκλοσπορίνης και κορτικοστεροειδών.

Σε περίπτωση απουσίας αποτελεσματικότητας μετά από θεραπεία 3 μηνών για την ελάχιστη αλλοίωση και την εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση ή θεραπεία 6 μηνών για τη μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα, η θεραπεία με κυκλοσπορίνη πρέπει να διακοπεί.

Η δόση πρέπει να ρυθμίζεται εξατομικευμένα σύμφωνα με την αποτελεσματικότητα (πρωτεϊνουρία) και την ασφάλεια (κυρίως κρεατινίνη ορού), αλλά δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 5 mg/kg/ημέρα για τους ενήλικες και τα 6 mg/kg/ημέρα για παιδιά.

Στη θεραπεία συντήρησης η δόση μειώνεται αργά έως το χαμηλότερο θεραπευτικά αποτελεσματικό επίπεδο.

### **Ρευματοειδής αρθρίτιδα**

Για τις πρώτες έξι εβδομάδες θεραπείας, η συνιστώμενη δόση είναι 2,5 mg/kg/ημέρα, χορηγούμενα σε δύο διαιρεμένες δόσεις. Η δόση είναι δυνατόν να μειώνεται ανάλογα με την ανοχή του ασθενούς. Η ημερήσια δόση είναι δυνατόν να αυξηθεί βαθμιαία, αν η κλινική δράση θεωρείται ανεπαρκής. Κανονικά, η ημερήσια δόση δεν είναι δυνατόν να υπερβαίνει τα 4 mg/kg/ημέρα. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, η δόση είναι δυνατόν να αυξηθεί έως 5 mg/kg/ημέρα. Αν η δόση αυξηθεί πολύ σύντομα, υπάρχει κίνδυνος υπερδοσολογίας.

Σε ασθενείς με βάρος μικρότερο από 80 kg είναι δυνατόν τα καψάκια περιεκτικότητας 100 mg να μην είναι κατάλληλα για τον ακριβή προσδιορισμό της δόσης.

Για τη συντήρηση, η δοσολογία πρέπει να προσαρμόζεται εξατομικευμένα στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση.

Χαμηλή δόση κορτικοστεροειδών και /ή ΜΣΑΦ φαρμάκων είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με το IMUNOFAR (βλέπε επίσης “4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης”).

### **Ψωρίαση:**

Η θεραπεία αυτής της κατάστασης ρυθμίζεται εξατομικευμένα, καθώς η νόσος ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό. Για πρόκληση υποχώρησης η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 2,5 mg/kg/ημέρα χορηγούμενα από του στόματος σε δύο διαιρεμένες δόσεις. Αν δεν παρατηρηθεί βελτίωση μετά από 1 μήνα, η ημερήσια δόση μπορεί να αυξηθεί βαθμιαία έως 5 mg/kg το μέγιστο. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με βλάβες ψωρίασης, οι οποίες δεν εμφανίζουν επαρκή απάντηση μέσα σε 6 εβδομάδες με 5 mg/kg/ημέρα ή σε περίπτωση όπου η κλινικά αποτελεσματική δόση δεν είναι συμβατή με τις καθιερωμένες κατευθυντήριες γραμμές ασφαλείας:

Μία δόση έναρξης με 5 mg/kg/ημέρα είναι δικαιολογημένη σε ασθενείς των οποίων η κατάσταση απαιτεί ταχεία βελτίωση. Όταν επιτευχθεί μια ικανοποιητική απάντηση, η θεραπεία με το IMUNOFAR μπορεί να διακοπεί και μια πιθανή υποτροπή μπορεί να αντιμετωπίζεται με το IMUNOFAR στην προηγούμενη κλινικά αποτελεσματική δόση. Για ορισμένους ασθενείς μπορεί να απαιτείται συνεχής θεραπεία συντήρησης.

Για τη *θεραπεία συντήρησης* η δόση προσδιορίζεται εξατομικευμένα έως το χαμηλότερο κλινικά αποτελεσματικό επίπεδο και η δόση πρέπει να μην υπερβαίνει τα 5 mg/kg/ημέρα χορηγούμενα σε δύο διαιρεμένες δόσεις.

### **Ατοπική δερματίτιδα:**

Καθώς η νόσος εμφανίζει μεγάλη διακύμανση, η θεραπεία αυτής της κατάστασης πρέπει να ρυθμίζεται εξατομικευμένα. Η συνιστώμενη δόση είναι 2,5-5 mg/kg/ημέρα χορηγούμενη από το στόμα σε δύο διαιρεμένες δόσεις, για 8 εβδομάδες το μέγιστο. Αν μία δόση έναρξης των 2,5 mg/kg/ημέρα δεν παρέχει ικανοποιητικό αποτέλεσμα εντός 2 εβδομάδων, η ημερήσια δόση μπορεί να αυξηθεί σε 5 mg/kg το μέγιστο. Σε πολύ βαριάς μορφής περιπτώσεις, η νόσος μπορεί να ελεγχθεί με δόση έναρξης των 5 mg/kg/ημέρα. Όταν επιτευχθεί ικανοποιητική απάντηση η δόση πρέπει να μειώνεται βαθμιαία και η θεραπεία να διακόπτεται.

### **Τρόπος χορήγησης:**

Το εύρος των δόσεων προορίζεται να αποτελεί μόνο οδηγό. Απαιτείται η συστηματική παρακολούθηση του επιπέδου της κυκλοσπορίνης στο αίμα, προκειμένου να επιτυγχάνεται η βέλτιστη θεραπευτική συγκέντρωση για μεμονωμένους ασθενείς. Η παρακολούθηση μπορεί να διενεργείται μέσω μεθόδου RIA, η οποία βασίζεται σε μονοκλωνικά αντισώματα. Η συνολική ημερήσια δόση πρέπει πάντοτε να χορηγείται σε δύο διαιρεμένες δόσεις. Οι διαιρεμένες δόσεις πρέπει πάντοτε να χορηγούνται την ίδια ώρα της ημέρας και οι χρόνοι μεταξύ των μεμονωμένων δόσεων πρέπει να είναι περίπου ισοδύναμοι. Συνεπώς, συνιστάται οι δύο διαιρεμένες δόσεις να λαμβάνονται το πρωί και το βράδυ. Το IMUNOFAR μπορεί να χορηγείται με τροφή ή χωρίς τροφή. Το IMUNOFAR πρέπει να λαμβάνεται με υγρό και να καταπίνεται ολόκληρο.

### **Μεταφορά από άλλα πόσιμα παρασκευάσματα κυκλοσπορίνης στο IMUNOFAR:**

Προκειμένου να μεταφερθούν οι ασθενείς από άλλα πόσιμα παρασκευάσματα κυκλοσπορίνης στο IMUNOFAR πρέπει πριν από τη μεταφορά να ελεγχθούν τα ελάχιστα επίπεδα κυκλοσπορίνης στο αίμα, τα επίπεδα κρεατινίνης ορού και η αρτηριακή πίεση (δηλ., ενώ χρησιμοποιούνται άλλα παρασκευάσματα κυκλοσπορίνης). Ο ασθενής πρέπει να μεταφερθεί με την ίδια ημερήσια δόση του IMUNOFAR με εκείνη που χρησιμοποιείτο για το προηγούμενο παρασκεύασμα κυκλοσπορίνης (μετατροπή mg ανά mg). Συνιστάται έλεγχος των ελάχιστων επιπέδων κυκλοσπορίνης, κρεατινίνης ορού και της αρτηριακής πίεσης μετά από 4-7 ημέρες. Αν είναι απαραίτητο, η δόση του IMUNOFAR πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα. Κατά τους δύο πρώτους μήνες μετά από τη μεταφορά, είναι δυνατόν να χρειάζονται πρόσθετοι γενικοί έλεγχοι (check-ups) (π.χ., τις εβδομάδες 2, 4 και 8) και η δόση να προσαρμόζεται ανάλογα.

### **Δοσολογία στη νεφρική ανεπάρκεια:**

Δεν έχουν διεξαχθεί συγκεκριμένες έρευνες σχετικά με τη φαρμακοκινητική της κυκλοσπορίνης σε μεταμοσχευμένους ασθενείς με επιβαρημένη νεφρική λειτουργία. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή αν παρατηρηθεί ταχεία αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης ορού (ακόμη και εντός της φυσιολογικής περιοχής) μετά από την έναρξη της θεραπείας με

το IMUNOFAR. Επίσης, η αύξηση της κρεατινίνης ορού ή η μείωση της κάθαρσης της κρεατινίνης είναι δυνατόν να αποτελεί έκφραση οξείας αντίδρασης απόρριψης, ιδιαίτερα μετά από μεταμόσχευση νεφρού. Η έναρξη της θεραπείας με το IMUNOFAR σε ασθενείς με υφιστάμενη νεφρική δυσλειτουργία και η επακόλουθη ρύθμιση της δόσης πρέπει να διενεργηθεί μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους και του κινδύνου λαμβάνοντας υπόψη τη συνολική κλινική εικόνα και τα επίπεδα κυκλοσπορίνης στο αίμα.

Για τους ασθενείς με νεφροτοξικό σύνδρομο και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (αρχικές τιμές της κρεατινίνης ορού σε ενήλικες <200μmol/L, σε παιδιά <140μmol/L), η δόση έναρξης πρέπει να είναι μικρότερη από 2,5 mg κυκλοσπορίνης/kg βάρους σώματος ανά ημέρα. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Η δοσολογία σε ασθενείς με επιβαρημένη ηπατική λειτουργία:

Σε ορισμένες περιπτώσεις η επιβαρημένη ηπατική λειτουργία είναι δυνατόν να τροποποιεί σημαντικά τη φαρμακοκινητική της κυκλοσπορίνης. Σε ασθενείς με επιβαρημένη ηπατική λειτουργία οι συγκεντρώσεις κυκλοσπορίνης στο αίμα (C<sub>min</sub>) πρέπει να παρακολουθούνται στενά και η δόση πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα.

Στην περίπτωση της ψωρίασης η χορήγηση του IMUNOFAR πρέπει να διακόπτεται αν τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων και της χολερυθρίνης είναι διπλάσια των αρχικών τιμών.

Η δόση έναρξης πρέπει να μειώνεται κατά 25% έως 50% σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο με σοβαρές διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας.

#### **Ηλικιωμένοι:**

Διατίθεται περιορισμένη εμπειρία για τη χρήση της κυκλοσπορίνης σε ηλικιωμένους, αλλά στη συνιστώμενη δόση δεν έχουν παρατηρηθεί ιδιαίτερα προβλήματα. Ωστόσο, παράγοντες που συσχετίζονται με τη γήρανση, όπως η επιβαρημένη νεφρική λειτουργία, καθιστούν αναγκαία την προσεκτική παρακολούθηση και την πιθανή ρύθμιση της δοσολογίας.

#### **Παιδιά:**

Η εμπειρία με την κυκλοσπορίνη σε παιδιά είναι περιορισμένη. Ωστόσο, έχει χρησιμοποιηθεί στη συνιστώμενη δόση σε παιδιά από ηλικίας 1 έτους, χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα. Σε πολλές μελέτες στα παιδιά απαιτούνται δόσεις κυκλοσπορίνης ανά kg σωματικού βάρους υψηλότερες από εκείνες για ενήλικες και η υψηλότερη δόση ήταν ανεκτή, αν και σε δοσολογίες άνω του μεγίστου ορίου της συνιστώμενης περιοχής φαίνεται ότι τα παιδιά είναι περισσότερο ευαίσθητα στην κατακράτηση υγρών, σε σπασμούς και σε υπέρταση. Αυτό ανταποκρίνεται στη μείωση της δοσολογίας.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Η κυκλοσπορίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ψωρίαση και με ατοπική δερματίτιδα με μη φυσιολογική νεφρική λειτουργία, μη ελεγχόμενη υπέρταση, μη ελεγχόμενες λοιμώξεις ή κάθε είδους κακοήθεια άλλη εκτός εκείνης του δέρματος (βλέπε παράγραφο 4.4 προφυλάξεις).
- Η κυκλοσπορίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα με μη φυσιολογική νεφρική λειτουργία, μη ελεγχόμενη υπέρταση, μη ελεγχόμενες λοιμώξεις ή κάθε είδους κακοήθεια.
- Διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας εκτός από ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο και

- ήπια-μέτρια νεφρική ανεπάρκεια.
- Η κυκλοσπορίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με ψωρίαση στους οποίους χορηγούνται PUVA, UVB, λιθανθρακόπισσα, θεραπεία με ακτινοβολία και άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες.
- Η κυκλοσπορίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο με μη ελεγχόμενη υπέρταση ή κάθε είδους κακοήθεια.
- Η κυκλοσπορίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε παιδιά και εφήβους εξαιτίας της περιορισμένης εμπειρίας στον πληθυσμό αυτό.
- Η ταυτόχρονη χρήση του τακρόλιμους αντενδείκνυται ιδιαίτερως.
- Η ταυτόχρονη χρήση του *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) μειώνει δραστικά τη συγκέντρωση της κυκλοσπορίνης στο πλάσμα. Αυτό είναι δυνατόν να οδηγήσει σε απώλεια της θεραπευτικής δράσης (βλέπε παράγραφο 4.5 Αλληλεπίδρασεις).

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά την χρήση**

Το IMUNOFAR πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από γιατρούς εξειδικευμένους στη μεταμόσχευση οργάνων, στη δερματολογία, τη νεφρολογία ή τη ρευματολογία. Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε παρακολούθηση σε νοσηλευτικά ιδρύματα με επαρκή εργαστηριακή ικανότητα και ιατρική υποστήριξη. Ο υπεύθυνος γιατρός πρέπει να διαθέτει όλες τις πληροφορίες για τους υπό παρακολούθηση ασθενείς.

Η κυκλοσπορίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με άλλους αναστολείς της καλσινευρίνης όπως είναι το τακρόλιμους, επειδή αυτό είναι δυνατόν να αναμένεται ότι θα οδηγήσει σε αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε επίσης 4.5 Αλληλεπίδρασεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης) χωρίς βελτίωση στην αποτελεσματικότητα.

Σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται το IMUNOFAR, πρέπει να αποφεύγεται η χρήση καλιοπροστατευτικών διουρητικών, αναστολέων του MEA, ανταγωνιστών του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II και η μεγάλη πρόσληψη καλίου με την τροφή.

Ο χυμός γκρέιπφρουτ μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα κυκλοσπορίνης στο αίμα αλληλεπιδρώντας με το σύστημα του κυτοχρώματος P-450. Ωστόσο, η έκταση αυτής της μεταβολής των επιπέδων της κυκλοσπορίνης στο αίμα ποικίλει σε μεμονωμένες και δεν είναι προβλέψιμη. Συνεπώς ο χυμός γκρέιπφρουτ δεν πρέπει να λαμβάνεται σε συνδυασμό με το IMUNOFAR.

Η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να προκαλέσουν υπερπλασία των ούλων (π.χ. Η νιφεδιπίνη) πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν υπερπλασία των ούλων με το IMUNOFAR (βλέπε 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).

Όταν χρησιμοποιούνται αδρανοποιημένα εμβόλια ή τοξοειδή εμβόλια, η ανοσολογική απάντηση πρέπει πάντοτε να ελέγχεται μέσω προσδιορισμού της ισχύος (βλέπε 4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

Οι ασθενείς με υπερουριχαιμία πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή καθώς η κυκλοσπορίνη είναι δυνατόν να αυξήσει περαιτέρω τα επίπεδα του ουρικού οξέος.

Η κυκλοσπορίνη είναι δυνατόν να επιβαρύνει τη νεφρική λειτουργία. Για το λόγο αυτό πρέπει να τεκμηριώνεται μια αξιόπιστη αρχική τιμή κρεατινίνης πριν από τη θεραπεία με το

IMUNOFAR. Κατά τους τρεις πρώτους μήνες της θεραπείας, οι τιμές κρεατινίνης και ουρίας ορού πρέπει να ελέγχονται κάθε δύο εβδομάδες.

Στην περίπτωση κατά την οποία ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρών που έχουν πολύ υψηλά επίπεδα κυκλοσπορίνης στο αίμα παρουσιάσουν συνεχώς επιδεινούμενες τιμές νεφρικής λειτουργίας και αν οι τελευταίες δεν απαντούν σε αντίστοιχη μείωση της δόσης, πρέπει να διεξαχθούν ακριβότεροι διαγνωστικοί έλεγχοι δηλ. βιοψία των νεφρών.

Επίσης, η κυκλοσπορίνη μπορεί να επιβαρύνει την ηπατική λειτουργία. Για το λόγο αυτό πρέπει να ελέγχονται σε συστηματική βάση οι παράμετροι για την ηπατική λειτουργία.

Καθώς η κυκλοσπορίνη μπορεί περιστασιακά να επιταχύνει την υπερκαλιαιμία ή την υπομαγνησαιμία ή να επιδεινώσει υφιστάμενες διαταραχές των ηλεκτρολυτών αυτής της μορφής, συνιστάται να παρακολουθούνται τα επίπεδα καλίου και μαγνησίου ορού ιδιαίτερος σε ασθενείς με σημαντική νεφρική δυσλειτουργία.

Κατά τη θεραπεία με κυκλοσπορίνη, απαιτείται συστηματικός έλεγχος της αρτηριακής πίεσης (βλέπε 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες). Η θεραπεία με το IMUNOFAR πρέπει να διακόπτεται αν η υπέρταση δεν μπορεί να ελεγχθεί με κατάλληλη αντι-υπερτασική θεραπεία.

Όταν λαμβάνεται κυκλοσπορίνη, είναι δυνατόν να παρατηρηθεί αναστρέψιμη αύξηση των λιπιδίων του αίματος. Για το λόγο αυτό συνιστάται να προσδιορίζονται οι τιμές λιπιδίων του αίματος πριν από την έναρξη της θεραπείας και μετά τον πρώτο μήνα της θεραπείας. Αν τα επίπεδα λιπιδίων αυξηθούν, πρέπει να περιορισθεί η πρόσληψη λιπών με την τροφή και/ή η δόση της κυκλοσπορίνης πρέπει να μειωθεί.

Συνιστώνται συστηματικοί οδοντικοί έλεγχοι (π.χ. κάθε τρεις μήνες). Προκειμένου να προληφθεί ή να μειωθεί η υπερπλασία των ούλων, πρέπει τα δόντια να πλένονται επαγγελματικά και ο ασθενής πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με τα μέτρα που είναι αναγκαία για την προσωπική οδοντική υγιεινή.

Με τη θεραπεία κυκλοσπορίνης υπάρχει αυξημένη συχνότητα δερματικών όγκων. Για το λόγο αυτό, οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται κατά της μη αναγκαίας έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία. Συνιστάται η συστηματική εξέταση του δέρματος καθώς και η ιστολογική εξέταση των ύποπτων μεταβολών.

Ιδιαίτερη προσοχή συνιστάται σε ασθενείς με οξείες λοιμώξεις χωρίς θεραπεία.

Ένα σημαντικό μέτρο ασφαλείας, με σκοπό την παρακολούθηση της θεραπείας σε μεταμοσχευμένους ασθενείς είναι ο συστηματικός προσδιορισμός της ελάχιστης συγκέντρωσης κυκλοσπορίνης σε πλήρες αίμα (βλέπε 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης στον τίτλο «Μεταμόσχευση οργάνων»).

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι ο προσδιορισμός των επιπέδων της κυκλοσπορίνης στο πλήρες αίμα, στο πλάσμα ή στον ορό είναι ένας μόνο από τους παράγοντες που συμβάλλουν στην κλινική αξιολόγηση της κατάστασης του ασθενούς. Συνεπώς, τα επίπεδα κυκλοσπορίνης στο αίμα πρέπει να χρησιμεύουν μόνο ως αναφορά για τη θεραπεία και πρέπει να συμπληρώνονται με επιπλέον κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους.



Η κυκλοσπορίνη είναι δυνατόν να αυξήσει τον κίνδυνο καλοήθους ενδοκρανιακής υπέρτασης. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν σημεία αυξημένης ενδοκρανιακής πίεσης, πρέπει να υποβάλλονται σε εξετάσεις και αν διαγνωσθεί καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση, η κυκλοσπορίνη πρέπει να διακοπεί εξαιτίας του πιθανού κινδύνου οριστικής απώλειας της όρασης.

### **Επιπλέον προφυλάξεις για την περίπτωση του νεφρωσικού συνδρόμου**

Καθώς το IMUNOFAR μπορεί να μειώσει τη νεφρική λειτουργία, είναι απαραίτητη η συχνή παρακολούθηση και αν τα επίπεδα κρεατινίνης ορού είναι υψηλότερα από το 30 % άνω της αρχικής τιμής σε περισσότερες από μια μετρήσεις, η δόση του IMUNOFAR πρέπει να μειώνεται κατά 25-50%. Οι ασθενείς με μη φυσιολογική τιμή έναρξης για τη νεφρική λειτουργία πρέπει να υποβάλλεται σε θεραπεία αρχικά με 2,5mg/kg/ημέρα και να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Πρέπει να σημειωθεί ότι σε ορισμένους ασθενείς το ίδιο νεφρωσικό σύνδρομο μπορεί να προκαλέσει μεταβολές στη νεφρική λειτουργία. Έτσι, έχουν παρατηρηθεί αλλοιώσεις της δομής των νεφρών που συσχετίζονται με τη θεραπεία με κυκλοσπορίνη, χωρίς να παρατηρείται αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης στον ορό. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με κυκλοσπορίνη για διάστημα μεγαλύτερο του ενός χρόνου, ενδείκνυται βιοψία των νεφρών ώστε να αξιολογηθεί η εξέλιξη της νεφρικής νόσου και η έκταση των οποιωνδήποτε αλλοιώσεων στη μορφολογία των νεφρών, που συσχετίζονται με την κυκλοσπορίνη και που μπορεί να συνυπάρχουν.

Για ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά (συμπεριλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης), υπήρξαν αναφορές για ανάπτυξη κακοηθειών (συμπεριλαμβανομένου του λεμφώματος Hodgkin's).

Τα μακροπρόθεσμα δεδομένα για την κυκλοσπορίνη στη θεραπεία του νεφρωσικού συνδρόμου είναι περιορισμένα. Ωστόσο, σε κλινικές μελέτες οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 1-2 χρόνια. Είναι δυνατόν να εξετασθεί η μακροχρόνια χορήγηση θεραπείας αν έχει παρατηρηθεί σημαντική μείωση της πρωτεϊνουρίας με διατήρηση της κάθαρσης της κρεατινίνης και με την προϋπόθεση ότι λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις.

### **Επιπλέον προφυλάξεις σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα**

Καθώς το IMUNOFAR μπορεί να μειώνει τη νεφρική λειτουργία, πρέπει να τεκμηριωθεί μια αξιόπιστη τιμή έναρξης για την κρεατινίνη ορού σε τουλάχιστον δύο μετρήσεις πριν από τη θεραπεία. Στη συνέχεια, τα επίπεδα κρεατινίνης ορού πρέπει να παρακολουθούνται εβδομαδιαίως επί ένα μήνα. Κατόπιν η κρεατινίνη ορού πρέπει να παρακολουθείται κάθε δύο εβδομάδες κατά τους πρώτους τρεις μήνες θεραπείας και ακολούθως μία φορά το μήνα. Συχνότερος έλεγχος απαιτείται όταν η δόση του IMUNOFAR αυξάνεται, αν γίνει έναρξη ή αύξηση ταυτόχρονης θεραπείας με μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο.

Αν τα επίπεδα κρεατινίνης ορού υπερβαίνουν την αρχική τιμή κατά περισσότερο από 30% σε πολλές μετρήσεις, η δόση του IMUNOFAR πρέπει να μειωθεί. Αν τα επίπεδα κρεατινίνης ορού αυξηθούν κατά περισσότερο από το 50%, η δόση πρέπει να μειωθεί κατά 50%. Οι υποδείξεις αυτές ισχύουν ακόμη κι αν οι τιμές βρίσκονται εντός της φυσιολογικής περιοχής του εργαστηρίου. Αν τα επίπεδα κρεατινίνης ορού δεν μειώνονται εντός 1 μηνός, η θεραπεία με το IMUNOFAR πρέπει να διακόπτεται

Επίσης, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αν η υπέρταση, που παρατηρείται λόγω της

θεραπείας, δεν μπορεί να ελεγχθεί με την κατάλληλη αντιυπερτασική αγωγή. Όπως και με άλλες μακροχρόνια χορηγούμενες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές. Συνιστάται προσοχή αν το IMUNOFAR χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με τη μεθοτρεξάτη.

Κατά τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και λαμβάνοντας υπόψη την ασφάλεια του ασθενούς πρέπει να διεξάγονται επιπλέον έλεγχοι σύμφωνα με το ακόλουθο χρονοδιάγραμμα:

- αιματολογικό προφίλ (αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων και θρομβοκυττάρων): αρχικά και ακολούθως κάθε 4 εβδομάδες.
- ηπατικά ένζυμα: αρχικά και ακολούθως κάθε 4 εβδομάδες.
- κατάσταση ούρων: αρχικά και ακολούθως κάθε 4 εβδομάδες.
- αρτηριακή πίεση: αρχική και ακολούθως κάθε 2 εβδομάδες επί 3 μήνες. Ακολούθως κάθε 4 εβδομάδες.
- κάλιο, λιπίδια: αρχικά και ακολούθως κάθε 4 εβδομάδες.

Από κλινικές μελέτες υπάρχει εμπειρία για περίοδο έως 12 μηνών. Σήμερα υπάρχει ανεπαρκής εμπειρία για θεραπεία μεγαλύτερης χρονικής διάρκειας. Αν δεν παρατηρείται εμφανής δράση της θεραπείας μετά από 3 μηνών χορήγηση, η χορήγηση του IMUNOFAR πρέπει να διακοπεί.

#### **Επιπλέον προφυλάξεις σε ασθενείς με ψωρίαση**

Καθώς το IMUNOFAR μπορεί να μειώνει τη νεφρική λειτουργία, πρέπει να τεκμηριωθεί μια αξιόπιστη τιμή έναρξης για την κρεατινίνη ορού σε δύο μετρήσεις τουλάχιστον, πριν από τη θεραπεία και η κρεατινίνη ορού πρέπει να παρακολουθείται κάθε δύο εβδομάδες κατά τους πρώτους 3 μήνες και ακολούθως μια φορά το μήνα. Αν τα επίπεδα κρεατινίνης ορού υπερβαίνουν την αρχική τιμή κατά περισσότερο από 30% και αυξάνονται συνεχώς σε περισσότερες από μια μετρήσεις, η δόση του IMUNOFAR πρέπει να μειωθεί κατά 25-50%. Αν το επίπεδο της κρεατινίνης ορού αυξάνεται κατά περισσότερο του 50%, η δόση πρέπει να μειωθεί κατά 50%. Οι υποδείξεις αυτές ισχύουν ακόμη κι αν οι τιμές βρίσκονται εντός της φυσιολογικής περιοχής του εργαστηρίου. Αν τα επίπεδα κρεατινίνης δεν μειωθούν εντός 1 μηνός, η θεραπεία με το IMUNOFAR πρέπει να διακοπεί.

Η θεραπεία πρέπει να διακοπεί επίσης αν η υπέρταση, που εμφανίζεται με τη θεραπεία, δεν μπορεί να ελεγχθεί με την κατάλληλη αντι-υπερτασική θεραπεία.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία μόνο αν η ψωρίαση τους, τους προκαλεί έντονη εξασθένιση και η νεφρική τους λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά.

Η διάρκεια χρήσεως είναι συνήθως 12 εβδομάδες. Δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία για τη θεραπεία με σχήματα διάρκειας μεγαλύτερης από 24 εβδομάδες. Αν κατά τη θεραπεία με το IMUNOFAR παρατηρηθεί υψηλή αρτηριακή πίεση η οποία δεν μπορεί να ελεγχθεί κατάλληλα, συνιστάται ο τερματισμός της θεραπείας.

Σε ψωριασικούς ασθενείς στους οποίους χορηγείτο θεραπεία με κυκλοσπορίνη καθώς και σε εκείνους που υποβάλλονταν σε θεραπεία με κλασικά ανοσοκατασταλτικά έχει αναφερθεί ανάπτυξη κακοηθειών (ιδιαίτερως δέρματος). Πρέπει να διενεργηθεί απεικονιστική εξέταση όλων των μορφών προϋπαρχόντων όγκων, συμπεριλαμβανομένων εκείνων του δέρματος και του τραχήλου. Σε δερματικές βλάβες, οι οποίες δεν είναι χαρακτηριστικές της ψωρίασης,

πρέπει, πριν από την έναρξη της θεραπείας με κυκλοσπορίνη, να διεξαχθεί βιοψία ώστε να αποκλεισθούν οι δερματικοί καρκίνοι, η σπογγοειδής μυκητίαση ή άλλες προ-κακοήθεις διαταραχές. Οι ασθενείς με κακοήθεις ή προ-κακοήθεις δερματικές αλλοιώσεις πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με το IMUNOFAR μόνο αφού οι βλάβες αυτές υποβληθούν σε κατάλληλη θεραπεία και μόνο αν δεν υπάρχει εναλλακτική θεραπεία.

Ένας μικρός αριθμός ασθενών με ψωρίαση, στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία με κυκλοσπορίνη, ανέπτυξαν λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές, οι οποίες ήταν αναστρέψιμες κατά την άμεση διακοπή της θεραπείας. Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το IMUNOFAR δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα ακτινοθεραπεία με UV-B ακτινοβολία ή PUVA-φωτοχημειοθεραπεία.

Ενόψει του πιθανού κινδύνου για κακοήθεια του δέρματος, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το IMUNOFAR πρέπει να προειδοποιούνται, ώστε να αποφεύγουν την υπερβολική, χωρίς προστασία, έκθεση στον ήλιο.

Επιπλέον προφυλάξεις σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα  
Καθώς το IMUNOFAR μπορεί να επιβαρύνει τη νεφρική λειτουργία, πρέπει να τεκμηριώνεται μια αξιόπιστη τιμή έναρξης για την κρεατινίνη ορού σε δύο μετρήσεις τουλάχιστον, πριν από τη θεραπεία και η κρεατινίνη ορού πρέπει να παρακολουθείται κάθε δύο εβδομάδες κατά τους 3 πρώτους μήνες θεραπείας και ακολούθως μία φορά το μήνα. Αν τα επίπεδα κρεατινίνης ορού αυξάνονται περισσότερο από το 30% άνω της τιμής έναρξης και αυξάνουν συνεχώς σε περισσότερες από μια μετρήσεις, η δόση του IMUNOFAR πρέπει να μειωθεί κατά 25-50%. Οι υποδείξεις αυτές ισχύουν ακόμη κι αν οι τιμές βρίσκονται εντός της φυσιολογικής περιοχής του εργαστηρίου. Αν τα επίπεδα κρεατινίνης ορού δε μειωθούν κατά τη διάρκεια του μήνα, η θεραπεία με το IMUNOFAR πρέπει να διακοπεί.

Επίσης, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αν η υπέρταση η οποία εμφανίζεται λόγω της θεραπείας δεν μπορεί να ελεγχθεί με την κατάλληλη αντιϋπερτασική αγωγή.

Καθώς η εμπειρία με την κυκλοσπορίνη σε παιδιά με ατοπική δερματίτιδα είναι περιορισμένη, το IMUNOFAR δε συνιστάται προς χρήση σε παιδιά.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία μόνο αν η ατοπική δερματίτιδα τους προκαλεί έντονη εξασθένιση και η νεφρική λειτουργία τους πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά.

Η καλοήθης λεμφαδενοπάθεια συχνά σχετίζεται με αναζωπύρωση της ατοπικής δερματίτιδας και εξαφανίζεται αυτόματα ή όταν βελτιώνεται η νόσος. Η λεμφαδενοπάθεια που παρατηρήθηκε σε σχέση με τη θεραπεία με κυκλοσπορίνη, πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά. Αν η λεμφαδενοπάθεια συνεχίζει παρά τη βελτίωση, πρέπει να γίνει προληπτική βιοψία ώστε να αποκλεισθεί η πιθανότητα για λέμφωμα.

Λοιμώξεις από ενεργό απλό έρπητα πρέπει να εξαλείφονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με το IMUNOFAR, αλλά διακοπή της θεραπείας με κυκλοσπορίνη απαιτείται μόνο αν αναπτυχθεί σοβαρή λοίμωξη κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Οι δερματικές λοιμώξεις με *Staphylococcus aureus* δεν αποτελούν απόλυτη αντένδειξη για τη θεραπεία με το IMUNOFAR, αλλά πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με κατάλληλα

αντιβακτηριακά φάρμακα. Η από του στόματος ερυθρομυκίνη μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση κυκλοσπορίνης στο αίμα (βλέπε 4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης) και συνεπώς πρέπει να αποφεύγεται. Αν δεν υπάρχει εναλλακτική λύση πρέπει να παρακολουθούνται στενά οι συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης στο αίμα, η νεφρική λειτουργία και οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες της κυκλοσπορίνης.

Καθώς υπάρχει πιθανός κίνδυνος για δερματικές κακοήθειες, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το IMUNOFAR πρέπει να προσέχουν να μην εκτίθενται στον ήλιο χωρίς προστασία. Οι ασθενείς αυτοί δεν πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία με UV-B-ακτινοβολία ή με PUVA – φωτοχημειοθεραπεία.

### **Έκδοχα του IMUNOFAR**

Το φάρμακο αυτό περιέχει υδροξυστεατική μακρογλυκερόλη, η οποία μπορεί να προκαλέσει στομαχική διαταραχή και διάρροια.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει αλκοόλη:

Το IMUNOFAR 25mg μαλακό καψάκιο περιέχει 25,00mg καθαρής αλκοόλης

Το IMUNOFAR 50mg μαλακό καψάκιο περιέχει 50,00mg καθαρής αλκοόλης

Το IMUNOFAR 100mg μαλακό καψάκιο περιέχει 100,00mg καθαρής αλκοόλης

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει 12,7 vol% αιθανόλης (αλκοόλης), δηλ. έως 525mg ανά δόση, ισοδύναμο με 13 ml μπύρας, 6 ml οίνου ανά δόση. Είναι επιβλαβές για εκείνους που πάσχουν από αλκοολισμό. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για γυναίκες εγκύους ή θηλάζουσες, για παιδιά και υψηλού κινδύνου ομάδες όπως ασθενείς με ηπατοπάθεια ή επιληψία.

## **4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### **Αλληλεπίδραση με τροφές**

Έχει παρατηρηθεί ότι η ταυτόχρονη χορήγηση χυμού γκρέηπφρουτ αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα της κυκλοσπορίνης.

### **Αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα**

Η παρακάτω παράγραφος αναφέρει τα φάρμακα για τα οποία έχει επαρκώς τεκμηριωθεί αλληλεπίδραση με την κυκλοσπορίνη και η οποία θεωρείται ότι είναι κλινικά σημαντική. Διάφορα φάρμακα είτε αυξάνουν ή μειώνουν τη συγκέντρωση κυκλοσπορίνης στο πλάσμα ή σε πλήρες αίμα, συνήθως με αναστολή ή διέγερση των ενζύμων που συμμετέχουν στο μεταβολισμό της κυκλοσπορίνης (συγκεκριμένα κυτόχρωμα P450).

Το προϊόν περιέχει αιθανόλη (βλέπε παράγραφο 4.4). Η αιθανόλη μπορεί να αλληλεπιδρά με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### **Φάρμακα τα οποία μειώνουν τις συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης:**

Βαρβιτουρικά, καρβαμαπεζάμη, φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη, γκριζεοφουλβίνη, μεταμιζόλη, ναφσιλίνη, σουλφαδιμιδίνη και τριμεθοπρίμη i.v., ριφαμπικίνη, οκτρεοτίδη, προμπουκόλη, σουλφαδιαζίνη, ορλιστάτη, τρογλιταζόνη, *Hypericum perforatum* (St. John's Wort), τικλοπιδίνη.

Οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται θεραπεία με κυκλοσπορίνη δεν πρέπει να

χρησιμοποιούν προϊόντα/φάρμακα φυτικής προελεύσεως, τα οποία περιέχουν *Hypericum perforatum*, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει σημαντική μείωση στις συγκεντρώσεις κυκλοσπορίνης με επαγωγή του CYP3A4 και συνεπώς ελάττωση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας (βλέπε 4.3, Αντενδείξεις).

#### **Φάρμακα τα οποία αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης:**

Αντιβιοτικά μακρολίδης (κυρίως ερυθρομυκίνη, κλαρυθρομυκίνη, γιοσαμυκίνη, ροξιθρομυκίνη και πριστιναμυκίνη), κετοконаζόλη, φλουконаζόλη, ιτρακοναζόλη, ανταγωνιστές ασβεστίου (όπως διλτιαζέμη, νικαρδιπίνη, βεραπαμίλη), μετοκλοπραμίδη, από του στόματος αντισυλληπτικά, προπαφενόνη, δαναζόλη, μεθυλπρεδνιζολόνη (υψηλή δόση), αλλουπουρινόλη, αντι-H2 (σιμετιδίνη, ρανιτιδίνη), χλωροκίνη, αμιοδαρόνη, βρωμοκρυπτίνη, αναστολείς της πρωτεάσης, δοξουκυκλίνη.

#### **Άλλες σημαντικές μορφές αλληλεπίδρασης με άλλα φάρμακα**

Συνιστάται προσοχή όταν η ταυτόχρονη χρήση με άλλα φάρμακα με την κυκλοσπορίνη οδηγεί σε νεφροτοξική συνέργεια: αμινογλυκοσίδες (συμπεριλαμβανομένης της γενταμυσίνης, της τομπραμυσίνης), αμφοτερισίνη Β, σιπροφλοξασίνη, βανκομυσίνη, τριμεθοπρίμη (+σουλφαμεθοξαζόλη), μη στεροειδείς αντιφλεγμονώδεις ουσίες (συμπεριλαμβανομένων της δικλοφενάκης, ναπροξένης, σουλινδάκης), μελφαλάνη τακρόλιμους και σιρόλιμους.

Κατά τη θεραπεία με την κυκλοσπορίνη ο εμβολιασμός μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικός, γι' αυτό πρέπει να αποφεύγεται η χρήση ζωντανού εξασθενημένου εμβολίου.

Η ταυτόχρονη χορήγηση της νιφεδιπίνης και της κυκλοσπορίνης μπορεί να επιδεινώσει την υπερπλασία των ούλων η οποία παρατηρείται όταν η κυκλοσπορίνη χρησιμοποιείται σε μονοθεραπεία.

Όταν το IMUNOFAR συνδυάζεται με κορτικοστεροειδή, μεθυλπρεδνιζολόνη, πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη, έχει αναφερθεί αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλικών σπασμών. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών.

Η ταυτόχρονη χρήση δικλοφενάκης και κυκλοσπορίνης παρατηρήθηκε ότι προκαλεί έντονη αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας της δικλοφενάκης, η οποία μπορεί να προκαλέσει αναστρέψιμη μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Η αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας της δικλοφενάκης οφείλεται πιθανόν σε μείωση του υψηλού μεταβολισμού πρώτης διόδου δικλοφενάκης. Αν χρησιμοποιηθούν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα με χαμηλό μεταβολισμό πρώτης διόδου (π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ) ταυτόχρονα με κυκλοσπορίνη, δεν αναμένεται αύξηση στη βιοδιαθεσιμότητα.

Επίσης, η κυκλοσπορίνη μπορεί να μειώσει την απέκκριση της διγοξίνης, της κολχικίνης, της λοβαστατίνης, της πραβαστατίνης, της σιμβαστατίνης, της ατορβαστατίνης και της πρεδνιζολόνης και συνεπώς μπορεί να οδηγήσει σε τοξικότητα διγοξίνης ή να αυξήσει τον κίνδυνο μυϊκής τοξικότητας (συμπεριλαμβανομένων μυϊκού πόνου και εξασθένισης, μυοσίτιδας και περιστασιακά ραβδομύολυσης) εξαιτίας της κολχικίνης, της λοβαστατίνης, της πραβαστατίνης, της σιμβαστατίνης και της ατορβαστατίνης.

#### **Υποδείξεις**

Αν είναι αναπόφευκτη η ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων τα οποία αλληλεπιδρούν με την

κυκλοσπορίνη, πρέπει να ακολουθούνται οι παρακάτω βασικές υποδείξεις: Κατά την ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων, τα οποία προκαλούν νεφροτοξική συνέργεια, πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά η νεφρική λειτουργία (συγκεκριμένα η κρεατινίνη ορού). Αν κριθεί ότι υφίσταται σημαντική μείωση της λειτουργίας των νεφρών, η δόση του συγχωρηγούμενου φαρμάκου πρέπει να μειωθεί ή να εξετασθεί το ενδεχόμενο να χορηγηθεί μια εναλλακτική θεραπεία.

#### **Φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι μειώνουν ή αυξάνουν τη βιοδιαθεσιμότητα της κυκλοσπορίνης:**

Σε μεταμοσχευμένους ασθενείς απαιτείται η συχνή μέτρηση των συγκεντρώσεων της κυκλοσπορίνης με πιθανή ρύθμιση της δόσης, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας ή τη διακοπή του συγχωρηγούμενου φαρμάκου. Σε μη μεταμοσχευμένους ασθενείς, η χρησιμότητα της παρακολούθησης των συγκεντρώσεων της κυκλοσπορίνης στο αίμα είναι αμφισβητήσιμη, καθώς η συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης στο αίμα και της κλινικής δράσης δεν έχει τεκμηριωθεί ικανοποιητικά. Αν συγχωρηγηθούν φάρμακα, τα οποία αυξάνουν τις συγκεντρώσεις κυκλοσπορίνης, μπορεί να είναι χρησιμότερο να γίνονται συχνές μετρήσεις της νεφρικής λειτουργίας και ο ασθενής να παρακολουθείται προσεκτικά ως προς τις σχετικές με την κυκλοσπορίνη ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η ταυτόχρονη χρήση της νιφεδιπίνης πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με υπερπλασία των ούλων

Οι μη στεροειδείς αντιφλεγμονώδεις ουσίες, για τις οποίες είναι γνωστό ότι έχουν σημαντικό μεταβολισμό πρώτης διόδου (π.χ. δικλοφενάκη), πρέπει να χορηγούνται σε μικρότερη δόση από εκείνη που συνιστάται συνήθως σε ασθενείς, στους οποίους δεν χορηγείται κυκλοσπορίνη. Όταν το IMUNOFAR συγχωρηγείται με αυτά τα φάρμακα σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα συνιστάται η συστηματική παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας, επειδή η ηπατοτοξικότητα είναι μία πιθανή παρενέργεια των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων.

Αν ταυτόχρονα με την κυκλοσπορίνη χορηγηθούν διγοξίνη, κολχικίνη, λοβαστατίνη, πραβαστατίνη ή σιμβαστατίνη, απαιτείται προσεκτική παρακολούθηση των κλινικών παραμέτρων.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

##### **Κύηση:**

Η εμπειρία με την κυκλοσπορίνη σε εγκύους γυναίκες είναι περιορισμένη. Η κυκλοσπορίνη δεν παρουσιάζει τερατογόνους ιδιότητες σε πειραματόζωα. Από την περιορισμένη εμπειρία σχετικά με την ασφάλεια της χορήγησης της κυκλοσπορίνης σε εγκύους γυναίκες δεν έχουν προκύψει ενδείξεις τερατογόνου δράσης. Η κυκλοσπορίνη δεν διαπερνά τον πλακούντα. Ωστόσο, από την αρχική εμπειρία με μεταμοσχευμένους ασθενείς έχει προκύψει ότι η κυκλοσπορίνη, όπως και άλλοι ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, αυξάνει την πιθανότητα συγκεκριμένων επιπλοκών κατά την κύηση, όπως είναι η προεκλαμψία και ο πρόωρος τοκετός με μειωμένο βάρος κατά τη γέννηση. Το IMUNOFAR πρέπει να χορηγείται κατά την κύηση μόνο όταν τα οφέλη αντισταθμίζουν τους κινδύνους. Οι έγκυοι γυναίκες, στις οποίες χορηγείται θεραπεία με το IMUNOFAR, πρέπει να υποβάλλονται σε προσεκτική παρακολούθηση.

### **Γαλουχία:**

Η κυκλοσπορίνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Οι γυναίκες στις οποίες χορηγείται θεραπεία με το IMUNOFAR δεν πρέπει να θηλάζουν.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της κυκλοσπορίνης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Το προϊόν περιέχει αιθανόλη (βλέπε παράγραφο 4.4). Η αιθανόλη μπορεί να έχει επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Πολλές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες της κυκλοσπορίνης είναι δόσοεξαρτώμενες και μπορούν να αποφεύγονται με μείωση της δόσης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες γενικά είναι οι ίδιες στις διάφορες ενδείξεις, παρατηρούνται όμως σε διαφορετικές συχνότητες. Καθώς μετά από μεταμόσχευση απαιτείται υψηλότερη δόση έναρξης και μεγαλύτερης διάρκειας θεραπεία συντήρησης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται συχνότερα και είναι συνήθως σοβαρότερες σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για άλλες ενδείξεις.

Εκτιμήσεις συχνότητας:

Πολύ συχνή ( $\geq 1/10$ )

Συχνή ( $\geq 1/100$  ως  $< 1/10$ )

Μη συχνή ( $\geq 1/1.000$  ως  $< 1/100$ )

Σπάνια ( $\geq 1/10.000$  ως  $< 1/1000$ )

Πολύ σπάνια ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα)

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Μη συχνές: Αναιμία, θρομβοπενία

Σπάνιες: Μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο.

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

Μη συχνές: Σε ορισμένους ασθενείς έχουν αναφερθεί κακοήθης νεοπλασία ή λεμφοϋπερπλαστικές νόσοι, με επίπτωση και κατανομή παρόμοια με εκείνη σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται παραδοσιακή ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

Σπάνια: Διαταραχές της εμμήνου ρύσης, γυναικομαστία.

Διαταραχές μεταβολισμού και διατροφής:

Πολύ συχνές: Υπερλιπιδαιμία

Συχνές: Υπερουριχαιμία, υπερκαλιαιμία, υπομαγνησισαιμία

Σπάνια: Υπεργλυκαιμία

Διαταραχές νευρικού συστήματος:

Πολύ συχνές: Τρόμος, κεφαλαλγία

Συχνή: Παιραισθησία

Μη συχνή: Ενδείξεις εγκεφαλοπάθειας π.χ. σπασμός, σύγχυση, αποπροσανατολισμός, μειωμένη ανταπόκριση, διέγερση, αϋπνία, οπτικές διαταραχές, τύφλωση από το φλοιό, κώμα, πάρεση, παρεγκεφαλιδική αταξία.

Σπάνια: Κινητική πολυνευροπάθεια.

Πολύ σπάνια: Οίδημα στη θηλή οράσεως, συμπεριλαμβανομένου οιδήματος του δίσκου με πιθανή εξασθένιση της όρασης μετά από καλοήγη ενδοκρανιακή υπέρταση.

Αγγειακές διαταραχές  
Πολύ συχνή: Υπέρταση

Γαστρεντερικές διαταραχές  
Συχνές: Ανορεξία, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος, διάρροια, υπερπλασία των ούλων.  
Ηπατολογικές διαταραχές  
Συχνή: Ηπατική δυσλειτουργία  
Σπάνια: Παγκρεατίτιδα

Δερματικές διαταραχές και διαταραχές του υποδόριου ιστού  
Συχνές: Υπερτρίχωση  
Μη συχνή: Αλλεργικό εξάνθημα

Μυοσκελετικές διαταραχές και συνεκτικού ιστού  
Συχνές: Μυϊκές κράμπες, μυαλγία  
Σπάνια: Μυϊκή αδυναμία, μυοπάθεια

Νεφρικές διαταραχές και διαταραχές του ουροποιητικού  
Πολύ συχνές: Νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση)

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις του σημείου χορήγησης  
Συχνή: Κόπωση  
Μη συχνή: Οίδημα, αύξηση βάρους

#### 4.9 Υπερδοσολογία

##### *α) Συμπτώματα δηλητηριάσεως*

Μικρή εμπειρία διατίθεται σχετικά με την υπερδοσολογία. Μετά από την κατάποση δόσεων έως 10g κυκλοσπορίνης (περίπου 150mg/kg), παρατηρήθηκαν έμετος, υπνηλία, πονοκέφαλος, ταχυκαρδία και σε ορισμένους ασθενείς μέτρια σοβαρή, αναστρέψιμη νεφρική δυσλειτουργία. Υπήρξαν αναφορές για σοβαρά συμπτώματα δηλητηριάσεως σε πρόωρα βρέφη μετά από ακούσια υπερδοσολογία των γονέων.

##### *β) Θεραπεία της δηλητηριάσεως*

Τα ενδεχόμενα σημεία νεφροτοξικότητας είναι αναστρέψιμα στις περισσότερες περιπτώσεις μετά τη διακοπή της χορήγησης του IMUNOFAR. Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας, πρέπει να εφαρμόζεται συμπτωματική θεραπεία και τα γενικά υποστηρικτικά μέτρα. Η κυκλοσπορίνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση ούτε απομακρύνεται με χορήγηση ενεργού άνθρακα – αιμοδιαπότιση.

Συνεπώς, η απομάκρυνση περιορίζεται σε μη ειδική θεραπεία, π.χ. πλύση στομάχου. Ωστόσο, ο ενεργός άνθρακας απομακρύνει μικρές ποσότητες κυκλοσπορίνης από την εντεροηπατική κυκλοφορία. Εντός των λίγων πρώτων ωρών μετά από τη λήψη υπερδοσολογίας, μπορεί να ωφελεί τον ασθενή η πρόκληση εμέτου.

#### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ



## 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, Κωδικός ATC: L 04 AD 01

Η κυκλοσπορίνη (ονομάζεται επίσης κυκλοσπορίνη Α) είναι ένα κυκλικό πολυπεπτιδίο, το οποίο αποτελείται από 11 αμινοξέα. Είναι μία ισχυρή ανοσοκατασταλτική ουσία, η οποία σε πειραματόζωα αυξάνει την επιβίωση αλλογενών μεταμοσχεύσεων δέρματος, καρδιάς, νεφρών, παγκρέατος, μυελού των οστών, λεπτού εντέρου και πνευμόνων. Οι μελέτες δείχνουν ότι η κυκλοσπορίνη αναστέλλει την ανάπτυξη μεσολαβούμενων από κύτταρα αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένης της ανοσίας στο αλλογενές μόσχευμα, της καθυστερημένης υπερευαισθησίας δέρματος, της πειραματικής αλλεργικής εγκεφαλομυελίτιδας, της αρθρίτιδας από ανοσοενισχυτικό Freud, της νόσου μοσχεύματος εναντίον ξενιστή (GVHD) και της παραγωγής αντισωμάτων εξαρτωμένων από τα T-κύτταρα. Σε κυτταρικό επίπεδο η κυκλοσπορίνη αναστέλλει την παραγωγή και την απελευθέρωση λεμφοκινών, συμπεριλαμβανομένων της ιντερλευκίνης 2 (αυξητικός παράγων T-κυττάρων, TCGF). Η κυκλοσπορίνη φαίνεται ότι αποκλείει τα υπόλοιπα λεμφοκύτταρα στη φάση  $G_0$  ή  $G_1$  του κυτταρικού κύκλου και αναστέλλει την προκαλούμενη από τα αντιγόνα απελευθέρωση των λεμφοκινών από τα ενεργοποιημένα T-κύτταρα.

Σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα η κυκλοσπορίνη δρα ειδικά και κατά τρόπο αναστρέψιμο στα λεμφοκύτταρα. Αντίθετα με τους κυτταροστατικούς παράγοντες, η κυκλοσπορίνη δεν καταστέλλει την αιμοποίηση και δεν επηρεάζει τη λειτουργία των φαγοκυττάρων. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με κυκλοσπορίνη είναι λιγότερο ευπαθείς σε λοιμώξεις σε σύγκριση με εκείνους που υποβάλλονται σε θεραπεία με άλλα ανοσοκατασταλτικά.

Έχουν διεξαχθεί επιτυχείς μεταμοσχεύσεις οργάνων και μυελού των οστών σε ανθρώπους, στους οποίους η κυκλοσπορίνη χρησιμοποιήθηκε για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της απόρριψης του μοσχεύματος και της GVHD.

Η θεραπεία με κυκλοσπορίνη παρέχει επίσης ωφέλειες για σειρά άλλων καταστάσεων με γνωστή αυτοάνοσο προέλευση ή οι οποίες θεωρείται ότι είναι αυτοάνοσης προέλευσης.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα ( $C_{max}$ ) επιτυγχάνεται εντός 1-2 ωρών ( $T_{max}$ ). Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 30-60%. Η φαρμακοκινητική διακύμανση στο ίδιο άτομο και μεταξύ ατόμων είναι 10-20% για την AUC και τη  $C_{max}$  σε υγιείς εθελοντές. Το IMUNOFAR μπορεί να χορηγείται με τροφή ή χωρίς.

Τα αποτελέσματα πολλών μελετών έχουν δείξει ότι η παρακολούθηση της περιοχής κάτω από την καμπύλη για την κυκλοσπορίνη τις 4 πρώτες ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης ( $AUC_{0-4}$ ) παρέχει μια ακριβέστερη πρόγνωση της έκθεσης στην κυκλοσπορίνη σε σύγκριση με την παρακολούθηση κατά την έναρξη ( $C_0$ ).

Τα αποτελέσματα από περαιτέρω μελέτες δείχνουν ότι ένα μόνο σημείο ελέγχου 2 ώρες μετά τη δόση ( $C_2$ ) συσχετίζεται σε ικανοποιητικό βαθμό με την τιμή  $AUC_{0-4}$  σε μεταμοσχευμένους ασθενείς.

Στην ιατρική πρακτική για τη φαρμακοθεραπευτική παρακολούθηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε η παρακολούθηση του ελάχιστου επιπέδου ή η παρακολούθηση της C<sub>2</sub> της κυκλοσπορίνης.

Η κυκλοσπορίνη κατανέμεται κυρίως εκτός του όγκου του αίματος. Στο αίμα εντοπίζεται το 33-47% κυκλοσπορίνης στο πλάσμα, το 4-9% στα λεμφοκύτταρα, το 5-12% στα κοκκιοκύτταρα και το 41-58% στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Στο πλάσμα το 90% περίπου είναι δεσμευμένο με τις πρωτεΐνες, κυρίως τις λιποπρωτεΐνες.

Η κυκλοσπορίνη βιομετατρέπεται μέσω πολλών μεταβολικών οδών σε περίπου 15 μεταβολίτες, Η απομάκρυνση συντελείται κυρίως δια της χολής, ενώ μόνο το 6% μιας από του στόματος λαμβανομένης δόσης απομακρύνεται με τα ούρα. Μόνο το 0,1% απομακρύνεται αμετάβλητο στα ούρα.

Υπάρχει μεγάλη διακύμανση στα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την τελική ημιπερίοδο ζωής της κυκλοσπορίνης ανάλογα με την ανάλυση και τον πληθυσμό στόχο. Η τελική ημιπερίοδος ζωής κυμαινόταν από 6,3 ώρες σε υγιείς εθελοντές έως 20,4 ώρες σε ασθενείς με βαρείας μορφής ηπατοπάθεια.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η κυκλοσπορίνη δεν έδειξε μεταλλαξιογόνους ή τερατογόνους δράσεις σε κατάλληλα δοκιμαστικά συστήματα. Μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους έδειξαν μόνο αρνητικές ενέργειες σε δόσεις, οι οποίες είναι τοξικές για τις γυναίκες. Σε τοξικές δόσεις (επίμυες 30mg/kg και κόνικλοι 100 mg/kg/ημέρα από το στόμα), η κυκλοσπορίνη ήταν εμβρυοτοξική, γεγονός το οποίο προκύπτει από την αυξημένη προγεννητική και μεταγεννητική θνησιμότητα, μείωσε το βάρος των νεογνών και προκάλεσε καθυστέρηση στο σχηματισμό των οστών.

Εντός του εύρους της ικανοποιητικά ανεκτής δόσης (σε επίμυες έως 17mg/kg/ημέρα και σε κόνικλους έως 30mg/kg/ημέρα από το στόμα) η κυκλοσπορίνη δεν παρουσίασε θανατηφόρες για τα βρέφη ή τερατογόνους ενέργειες.

Διεξήχθησαν μελέτες καρκινογένεσης σε αρσενικούς και θηλυκούς επίμυες και μύες. Στη μελέτη με μύες, η οποία διήρκεσε 78 εβδομάδες, υπήρχε στατιστικά μεγαλύτερη επίπτωση εμφάνισης λεμφοκυτταρικών λεμφωμάτων σε θηλυκούς μύες σε δόσεις 1,4 και 16mg/kg/ημέρα και μια σημαντικά υψηλότερη εμφάνιση ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων σε θηλυκούς επίμυες, σε σύγκριση με τα πειραματόζωα ελέγχου. Στη μελέτη με επίμυες, η οποία διάρκεσε 24 μήνες και περιλάμβανε δόση 0,5, 2 και 8 mg/kg/ημέρα, η επίπτωση αδενωμάτων κυττάρων των παγκρεατικών νησιδίων υπερέβη σημαντικά την τιμή ελέγχου στη χαμηλή δόση. Τα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα και τα αδενώματα παγκρεατικών νησιδίων στο πάγκρεας δεν ήταν δόσοεξαρτώμενα.

Δεν παρατηρήθηκε μείωση της γονιμότητας σε μελέτες σε αρσενικούς και θηλυκούς επίμυες.

Η κυκλοσπορίνη δεν εμφάνισε μεταλλαξιογόνο δράση/γονοτοξικότητα στη δοκιμασία Ames, τη δοκιμασία v79-hgprt ή τη δοκιμασία μικροπυρήνων σε μύες και Κινεζικά χάμστερ ή τη δοκιμασία χρωμοσωμιακής εκτροπής του μυελού των οστών των Κινεζικών χάμστερ, την επικρατούσα ανάλυση θνησιμότητας σε μύες και τη δοκιμασία επισκευής του DNA σε

σπέρμα από μύες που υποβάλλονταν σε θεραπεία. Μία in-vitro ανάλυση της ανταλλαγής αδελφών χρωματίδων (sister chromatid exchange-SCE) σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα έδειξε θετική δράση της κυκλοσπορίνης σε υψηλές δόσεις στο σύστημα αυτό.

Μια αυξημένη εμφάνιση κακοηθειών, αποτελεί αναγνωρισμένη επιπλοκή που συσχετίζεται με την ανοσοκαταστολή σε ασθενείς με μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων. Οι συχνότερες μορφές νεοπλασμάτων είναι τα μη – Χότζκιν λεμφώματα και καρκινώματα του δέρματος. Ο κίνδυνος κακοηθειών κατά τη θεραπεία με κυκλοσπορίνη είναι υψηλότερος από εκείνον σε φυσιολογικό υγιή πληθυσμό, αλλά είναι παρόμοιος με τον κίνδυνο για ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με άλλα ανοσοκατασταλτικά. Διατίθενται αναφορές ότι η μείωση ή η διακοπή των ανοσοκατασταλτικών μπορεί να προκαλέσει υποχώρηση των βλαβών.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### **Περιεχόμενο των μαλακών καψακίων**

Ethanol anhydrous  
Tocopherol acetate  
Diethylene glycol monoethyl ether  
Oleoyl macroglycerides  
Macroglycerol Hydroxystearate

#### **Κέλυφος καψακίου**

Gelati, Glycerol  
Propylene glycol  
Titanium dioxide (E171)  
Iron oxide black (E172) 25mg and 100mg  
Purified water

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζει

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις φύλαξης του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τα μαλακά καψάκια διατίθενται σε μπλίστερ αλουμινίου-αλουμινίου των: 10, 20, 30, 50 & 60 καψακίων.

Δεν κυκλοφορούν στην αγορά όλα τα μεγέθη συσκευασίας.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλο χειρισμό**

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΦΑΡΑΝ ΑΒΕΕ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΕΜΠΟΡΙΑΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ  
Αχαΐας & Τροιζηνίας, 145 64, Νέα Κηφισιά  
Τηλ: 2106269200

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

25mg: 31001  
50mg: 31002  
100mg: 31003

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

13.5.2008

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

13.5.2008