

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

SPORILEN 25 mg, μαλακά καψάκια
SPORILEN 50 mg, μαλακά καψάκια
SPORILEN 100 mg, μαλακά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 25 mg κυκλοσπορίνης.
Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 50 mg κυκλοσπορίνης.
Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 100 mg κυκλοσπορίνης.

Έκδοχο με γνωστή δράση

1 μαλακό καψάκιο 25 mg περιέχει 25,00 mg αιθανόλης και 95,00 mg υδροξυστεατικής πολυαιθυλενογλυκόλης.

1 μαλακό καψάκιο 50 mg περιέχει 50,00 mg αιθανόλης και 190,00 mg υδροξυστεατικής πολυαιθυλενογλυκόλης.

1 μαλακό καψάκιο 100 mg περιέχει 100, 00 mg αιθανόλης και 380,00 mg υδροξυστεατικής πολυαιθυλενογλυκόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε 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

Ενδείξεις μεταμόσχευσης

Μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων

Πρόληψη της απόρριψης του μοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων.

Θεραπεία της κυτταρικής απόρριψης μοσχεύματος σε ασθενείς οι οποίοι προηγουμένως ελάμβαναν άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες.

Μεταμόσχευση μυελού των οστών

Πρόληψη της απόρριψης του μοσχεύματος μετά από αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών και βλαστικών κυττάρων.

Πρόληψη ή θεραπεία της νόσου του μοσχεύματος κατά του ξενιστή (GVHD).

Ενδείξεις εκτός μεταμόσχευσης

Ενδογενής ραγοειδίτιδα

Θεραπεία της απειλητικής για την όραση, ενδιάμεσης ή οπίσθιας ραγοειδίτιδας μη λοιμώδους αιτιολογίας σε ασθενείς στους οποίους η συμβατική θεραπεία απέτυχε ή προκάλεσε μη αποδεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Θεραπεία της ραγοειδίτιδας Αδαμαντιάδη-Behçet με επαναλαμβανόμενες φλεγμονώδεις προσβολές του αμφιβληστροειδούς σε ασθενείς χωρίς νευρολογικές εκδηλώσεις.

Νεφρωσικό σύνδρομο

Νεφρωσικό σύνδρομο εξαρτώμενο από στεροειδή και νεφρωσικό σύνδρομο ανθεκτικό στα στεροειδή, οφειλόμενο σε πρωτογενείς παθήσεις του σπειράματος όπως η νόσος ελαχίστων αλλοιώσεων, η εστιακή και τμηματική σπειραματοσκλήρυνση, ή η μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα.

Το SPORILEN μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να επάγει και να διατηρήσει την ύφεση. Μπορεί ακόμη να χρησιμοποιηθεί ώστε να διατηρήσει την προκαλούμενη από στεροειδή ύφεση, επιτρέποντας τη διακοπή των στεροειδών.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Θεραπεία της σοβαρής, ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Ψωρίαση

Θεραπεία της σοβαρής ψωρίασης σε ασθενείς στους οποίους η συμβατική θεραπεία δεν είναι κατάλληλη ή αποτελεσματική.

Ατοπική δερματίτιδα

Το SPORILEN ενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ατοπική δερματίτιδα όταν απαιτείται συστηματική αγωγή.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Τα δοσολογικά όρια για την από του στόματος χορήγηση έχουν σκοπό να χρησιμεύσουν μόνο ως κατευθυντήριες οδηγίες.

Οι ημερήσιες δόσεις SPORILEN πρέπει να χορηγούνται σε δύο διηρημένες δόσεις, ισομερώς κατανεμημένες στη διάρκεια της ημέρας. Συνιστάται το SPORILEN να χορηγείται σε σταθερό πρόγραμμα αναφορικά με την ώρα της λήψης και σε σχέση με τα γεύματα.

Το SPORILEN πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από ιατρό με εμπειρία στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία και/ή την μεταμόσχευση οργάνων ή σε στενή συνεργασία μαζί του.

Μεταμόσχευση

Μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων

Η έναρξη θεραπείας με το SPORILEN πρέπει να αρχίζει εντός 12 ωρών πριν από τη χειρουργική επέμβαση σε δόση 10 έως 15 mg/kg χορηγούμενη σε δύο διαιρεμένες δόσεις. Η δοσολογία αυτή θα πρέπει να διατηρείται ως ημερήσια δόση επί 1 έως 2 εβδομάδες μετεγχειρητικώς και εν συνεχεία να μειώνεται βαθμιαία σύμφωνα με τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα, με βάση τα τοπικά ανοσοκατασταλτικά πρωτόκολλα, έως ότου επιτευχθεί μια συνιστώμενη δοσολογία συντήρησης

περίπου 2 έως 6 mg/kg χορηγούμενη σε 2 διηρημένες δόσεις.

Όταν το SPORILEN χορηγείται μαζί με άλλα ανοσοκατασταλτικά (π.χ. με κορτικοστεροειδή ή ως μέρος τριπλού ή τετραπλού φαρμακευτικού σχήματος θεραπείας), χορηγείται μικρότερη δόση (π.χ. 3-6 mg/kg χορηγούμενα σε δύο διαιρεμένες δόσεις για την αρχική αγωγή).

Μεταμόσχευση μυελού των οστών

Η αρχική δόση πρέπει να χορηγείται μια μέρα πριν από τη μεταμόσχευση. Στις περισσότερες περιπτώσεις, για τον σκοπό αυτό προτιμάται κυκλοσπορίνη, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Η συνιστώμενη ενδοφλέβια δόση είναι 3 έως 5 mg/kg/ημέρα. Η έγχυση συνεχίζεται σε αυτό το δοσολογικό επίπεδο κατά την άμεση μετα-μεταμοσχευτική περίοδο, για χρονικό διάστημα έως 2 εβδομάδες, πριν τη μετάβαση σε θεραπεία συντήρησης από του στόματος με SPORILEN σε δοσολογία περίπου 12,5 mg/kg την ημέρα διηρημένη σε 2 δόσεις.

Η θεραπεία συντήρησης πρέπει να συνεχίζεται επί τουλάχιστον 3 μήνες (και κατά προτίμηση επί 6 μήνες) πριν μειωθεί σταδιακά η δόση μέχρι μηδενισμού έως 1 χρόνο μετά τη μεταμόσχευση.

Αν το SPORILEN χρησιμοποιείται ως θεραπεία έναρξης, η συνιστώμενη δοσολογία είναι 12,5 έως 15 mg/kg διηρημένη σε 2 δόσεις, αρχίζοντας την προηγούμενη ημέρα της μεταμόσχευσης.

Μπορεί να απαιτηθούν μεγαλύτερες δόσεις SPORILEN ή η χρήση κυκλοσπορίνης σε ενδοφλέβια έγχυση, σε περίπτωση γαστρεντερικών διαταραχών οι οποίες πιθανόν να μειώσουν την απορρόφηση.

Σε ορισμένους ασθενείς, εμφανίζεται νόσος του μοσχεύματος κατά του ξενιστή (GVHD) μετά από τη διακοπή της θεραπείας με κυκλοσπορίνη, αλλά συνήθως ανταποκρίνεται θετικά στην επανέναρξη της θεραπείας. Σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να χορηγείται μια αρχική δόση εφόδου από του στόματος 10 έως 12,5 mg/kg, ακολουθούμενη από ημερήσια χορήγηση από του στόματος της δόσης συντήρησης που είχε προηγουμένως κριθεί ικανοποιητική. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται χαμηλές δόσεις SPORILEN για τη θεραπεία της ήπιας, χρόνιας GVHD.

Ενδείξεις εκτός μεταμόσχευσης

Όταν το SPORILEN χρησιμοποιείται σε κάποια από τις κύριες ενδείξεις εκτός μεταμόσχευσης, πρέπει να τηρούνται οι ακόλουθοι γενικοί κανόνες:

Πριν από την έναρξη της θεραπείας πρέπει να αξιολογείται με αξιοπιστία η αρχική νεφρική λειτουργία με τουλάχιστον δύο μετρήσεις. Ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR), βάσει του τύπου MDRD, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας σε ενήλικες και ένας κατάλληλος τύπος θα πρέπει να εφαρμόζεται για τον υπολογισμό του eGFR σε παιδιατρικούς ασθενείς. Δεδομένου ότι το SPORILEN μπορεί να προκαλέσει νεφρική δυσλειτουργία, απαιτείται συχνή αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας. Σε περίπτωση που ο eGFR ελαττωθεί περισσότερο από 25% κάτω από την αρχική του τιμή σε περισσότερες από μία μετρήσεις, η δοσολογία του SPORILEN θα πρέπει να μειωθεί κατά 25 έως 50%. Εάν η ελάττωση του eGFR από την αρχική του τιμή υπερβαίνει το 35% πρέπει να εξετάζεται περαιτέρω μείωση της δόσης του SPORILEN. Αυτές οι συστάσεις εφαρμόζονται ακόμη και όταν οι τιμές του ασθενούς εξακολουθούν να βρίσκονται εντός των φυσιολογικών ορίων του εργαστηρίου. Εάν η μείωση της δοσολογίας δεν οδηγήσει σε βελτίωση του eGFR εντός ενός μηνός, η θεραπεία με SPORILEN πρέπει να διακόπτεται (βλ. παράγραφο 4.4).

Απαιτείται τακτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης.

Μέτρηση χολερυθρίνης και των παραμέτρων αξιολόγησης της ηπατικής λειτουργίας απαιτείται πριν από την έναρξη της θεραπείας και συνιστάται στενή παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Προτείνεται προσδιορισμός των λιπιδίων ορού, του καλίου, μαγνησίου και ουρικού οξέος πριν από την έναρξη της θεραπείας και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Περιστασιακή παρακολούθηση των επιπέδων κυκλοσπορίνης στο αίμα μπορεί να είναι σημαντική σε ενδείξεις εκτός μεταμόσχευσης, π.χ. όταν το SPORILEN συγχωρηγείται με δραστικές ουσίες που μπορεί να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική της κυκλοσπορίνης ή σε περίπτωση ασυνήθους κλινικής ανταπόκρισης (π.χ. έλλειψη αποτελεσματικότητας ή αυξημένη δυσανεξία στο φάρμακο όπως νεφρική δυσλειτουργία).

Η συνήθης οδός χορήγησης είναι από του στόματος. Σε περίπτωση που χρησιμοποιηθεί το πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στη χορήγηση της ενδεδειγμένης ενδοφλέβιας δόσης που αντιστοιχεί στην από του στόματος δόση. Συνιστάται να ζητηθεί η συμβουλή ιατρού με εμπειρία στη χρήση της κυκλοσπορίνης.

Εκτός των ασθενών με απειλητική για την όραση ενδογενή ραγοειδίτιδα και των παιδιών με νεφρωσικό σύνδρομο, η συνολική ημερήσια δόση δεν πρέπει ποτέ να υπερβαίνει τα 5 mg/kg.

Για θεραπεία συντήρησης πρέπει να προσδιορίζεται εξατομικευμένα η χαμηλότερη αποτελεσματική και καλά ανεκτή δόση.

Σε ασθενείς στους οποίους δεν επιτυγχάνεται επαρκής ανταπόκριση μέσα σε δεδομένο χρονικό διάστημα ή η αποτελεσματική δόση δεν είναι συμβατή με τις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες για την ασφάλεια (για ειδικές πληροφορίες βλέπε παρακάτω), η θεραπεία με SPORILEN πρέπει να διακόπτεται.

Ενδογενής ραγοειδίτιδα

Για την επίτευξη ύφεσης, συνιστώνται αρχικά 5 mg/kg/ημέρα από του στόματος σε 2 διηρημένες δόσεις έως ότου επιτευχθεί ύφεση της ενεργού φλεγμονής του ραγοειδούς και βελτίωση της οπτικής οξύτητας. Σε ανθεκτικές περιπτώσεις, η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί έως 7 mg/kg/ημέρα για περιορισμένο χρονικό διάστημα.

Για να επιτευχθεί αρχική ύφεση ή για να αντιμετωπισθούν οι υποτροπές της οφθαλμικής φλεγμονής μπορεί να προστεθεί αγωγή με συστηματικά κορτικοστεροειδή, πρεδνιζόνη σε ημερήσιες δόσεις 0,2 έως 0,6 mg/kg ή κάποιο ισοδύναμο, εφόσον το SPORILEN από μόνο του δεν ελέγχει επαρκώς την κατάσταση. Μετά από 3 μήνες, η δοσολογία των κορτικοστεροειδών μπορεί σταδιακά να μειωθεί στην ελάχιστη αποτελεσματική δόση.

Για τη θεραπεία συντήρησης, η δοσολογία πρέπει να μειώνεται σταδιακά στο χαμηλότερο αποτελεσματικό επίπεδο. Στις περιόδους της ύφεσης, η δοσολογία δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 5 mg/kg/ημέρα.

Τα λοιμώδη αίτια της ραγοειδίτιδας πρέπει να αποκλείονται προτού καταστεί δυνατή η χρήση ανοσοκατασταλτικών.

Νεφρωσικό σύνδρομο

Για την πρόκληση ύφεσης, η συνιστώμενη ημερήσια δόση, χορηγείται σε 2 διηρημένες δόσεις από του στόματος.

Αν είναι φυσιολογική η νεφρική λειτουργία (εκτός από την πρωτεϊνουρία) η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι η εξής:

- ενήλικες: 5 mg/kg
- παιδιά: 6 mg/kg

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, η αρχική δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2,5 mg/kg/ημέρα.

Ο συνδυασμός SPORILEN με χαμηλές δόσεις από του στόματος κορτικοστεροειδών συνιστάται εάν δεν είναι ικανοποιητικό το αποτέλεσμα με μόνο το SPORILEN, ιδιαίτερα σε ανθεκτικούς στα στεροειδή ασθενείς.

Ο χρόνος έως την επίτευξη βελτίωσης ποικίλλει από 3 έως 6 μήνες ανάλογα με το είδος της σπειραματοπάθειας. Εάν δεν παρατηρηθεί βελτίωση μετά από αυτό το διάστημα, η θεραπεία με SPORILEN πρέπει να διακόπτεται.

Η δοσολογία πρέπει να εξατομικεύεται σύμφωνα με την αποτελεσματικότητα (πρωτεϊνουρία) και την ασφάλεια, αλλά δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 5 mg/kg/ημέρα στους ενήλικες και τα 6 mg/kg/ημέρα στα παιδιά.

Για τη θεραπεία συντήρησης, η δοσολογία πρέπει να μειώνεται σταδιακά στο χαμηλότερο αποτελεσματικό επίπεδο.

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Για τις πρώτες έξι εβδομάδες της αγωγής, η συνιστώμενη δόση είναι 3 mg/kg/ημέρα από το στόμα, χορηγούμενη σε δύο διαιρεμένες δόσεις. Αν το αποτέλεσμα δεν είναι επαρκές, η ημερήσια δόση μπορεί να αυξηθεί σταδιακά στο βαθμό που γίνεται ανεκτή, αλλά δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 5 mg/kg. Για την επίτευξη πλήρους αποτελεσματικότητας, μπορεί να απαιτηθούν έως 12 εβδομάδες θεραπείας με SPORILEN.

Για τη θεραπεία συντήρησης, η δοσολογία πρέπει να τιτλοποιείται εξατομικευμένα στο χαμηλότερο αποτελεσματικό επίπεδο ανάλογα με την ανεκτικότητα.

Το SPORILEN μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με χαμηλές δόσεις κορτικοστεροειδών και/ή με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) (βλ. παράγραφο 4.4). Το SPORILEN μπορεί επίσης να συνδυασθεί με χαμηλές εβδομαδιαίες δόσεις μεθοτρεξάτης σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη, χρησιμοποιώντας αρχικά 2,5 mg/kg SPORILEN σε 2 διηρημένες ημερήσιες δόσεις, με δυνατότητα να αυξηθεί η δοσολογία στο βαθμό που γίνεται ανεκτή.

Ψωρίαση

Η θεραπεία με SPORILEN πρέπει να ξεκινάει από ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία της ψωρίασης. Λόγω της ποικιλομορφίας αυτής της νόσου, η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται. Για την πρόκληση ύφεσης, 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 αλλά δεν θα πρέπει να υπερβεί τα 5 mg/kg. Η αγωγή πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς στους οποίους δεν επιτυγχάνεται επαρκής υποχώρηση των ψωριασικών βλαβών εντός 6 εβδομάδων με 5 mg/kg/ημέρα ή στους οποίους η αποτελεσματική δόση δεν είναι συμβατή με τις καθιερωμένες οδηγίες για την ασφάλεια (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αρχικές δόσεις 5 mg/kg/ ημέρα δικαιολογούνται σε ασθενείς των οποίων η κατάσταση απαιτεί ταχεία βελτίωση. Μόλις επιτευχθεί ικανοποιητική ανταπόκριση, το SPORILEN, μπορεί να διακοπεί και η επόμενη υποτροπή να αντιμετωπισθεί με επανέναρξη του SPORILEN στην προηγούμενη αποτελεσματική δόση. Σε ορισμένους ασθενείς πιθανόν να απαιτηθεί συνεχής θεραπεία συντήρησης.

Για τη θεραπεία συντήρησης, οι δόσεις πρέπει να τιτλοποιούνται εξατομικεύονται στο χαμηλότερο αποτελεσματικό επίπεδο και δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα 5 mg/kg την ημέρα.

Ατοπική δερματίτιδα

Η θεραπεία με SPORILEN πρέπει να ξεκινάει από ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας. Λόγω της ποικιλομορφίας αυτής της νόσου, η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται. Το συνιστώμενο εύρος δοσολογίας κυμαίνεται από 2,5 έως 5 mg/kg/ημέρα χορηγούμενη σε 2 διηρημένες από του στόματος δόσεις. Εάν η δοσολογία έναρξης 2,5 mg/kg/ημέρα δεν επιτύχει ικανοποιητική ανταπόκριση εντός 2 εβδομάδων, η ημερήσια δόση μπορεί να αυξηθεί ταχέως έως το ανώτατο όριο των 5 mg/kg. Σε πολύ σοβαρές περιπτώσεις, είναι πιο πιθανό να επιτευχθεί ταχύς και επαρκής έλεγχος της νόσου με δόση έναρξης 5 mg/kg/ημέρα. Από τη στιγμή που θα επιτευχθεί ικανοποιητική ανταπόκριση, η δόση πρέπει να μειώνεται σταδιακά και αν είναι εφικτό, το SPORILEN να διακόπτεται. Η επόμενη υποτροπή μπορεί να αντιμετωπισθεί με ένα επιπλέον κύκλο θεραπείας με SPORILEN.

Παρόλο που θεραπεία διάρκειας 8 εβδομάδων μπορεί να είναι επαρκής για την υποχώρηση των βλαβών, θεραπεία διάρκειας έως 1 έτους έχει αποδειχθεί αποτελεσματική και καλά ανεκτή, υπό την προϋπόθεση ότι τηρούνται οι κατευθυντήριες οδηγίες παρακολούθησης.

Αλλαγή μεταξύ πόσιμων παρασκευασμάτων κυκλοσπορίνης

Η αλλαγή από ένα από του στόματος σκεύασμα κυκλοσπορίνης σε ένα άλλο, πρέπει να γίνεται υπό την επίβλεψη ιατρού, στην οποία συμπεριλαμβάνεται και η παρακολούθηση των επιπέδων κυκλοσπορίνης στο αίμα στους μεταμοσχευμένους ασθενείς.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Όλες οι ενδείξεις

Η κυκλοσπορίνη υφίσταται ελάχιστη νεφρική απέκκριση και η φαρμακοκινητική της δεν επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από τη νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Ωστόσο, λόγω της νεφροτοξικότητάς της (βλ. παράγραφο 4.8), συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Ενδείξεις εκτός μεταμόσχευσης

Εξαιρουμένων των ασθενών που θεραπεύονται για νεφρωσικό σύνδρομο, ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν πρέπει να λαμβάνουν κυκλοσπορίνη (βλ. υποπαράγραφο για τις πρόσθετες προφυλάξεις για τις ενδείξεις εκτός μεταμόσχευσης στην παράγραφο 4.4). Σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο με νεφρική δυσλειτουργία, η αρχική δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2,5 mg/kg/ημέρα.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η κυκλοσπορίνη μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ. Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση της έκθεσης στην κυκλοσπορίνη κατά 2 έως 3 φορές περίπου. Σε ασθενείς

με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δόσης, ώστε να διατηρηθούν τα επίπεδα στο αίμα εντός του συνιστώμενου εύρους (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2) και συνιστάται παρακολούθηση των επιπέδων κυκλοσπορίνης στο αίμα έως την επίτευξη σταθερών επιπέδων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι κλινικές μελέτες έχουν συμπεριλάβει παιδιά ηλικίας από 1 έτους. Σε αρκετές μελέτες, οι παιδιατρικοί ασθενείς χρειάστηκαν και ανέχθηκαν υψηλότερες δόσεις κυκλοσπορίνης ανά kg σωματικού βάρους από εκείνες που χορηγούνται σε ενήλικες.

Η χρήση του SPORILEN σε παιδιά για ενδείξεις εκτός μεταμόσχευσης, εκτός του νεφρωσικού συνδρόμου, δεν μπορεί να προταθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Η εμπειρία με το SPORILEN σε ηλικιωμένους είναι περιορισμένη.

Σε κλινικές μελέτες με κυκλοσπορίνη σε ρευματοειδή αρθρίτιδα, ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν συστολική υπέρταση κατά τη διάρκεια της θεραπείας και να εμφανίσουν αυξήσεις της κρεατινίνης ορού $\geq 50\%$ πάνω από την αρχική τιμή μετά από 3 έως 4 μήνες θεραπείας.

Η επιλογή της δόσης σε έναν ηλικιωμένο ασθενή πρέπει να γίνεται με προσοχή, συνήθως ξεκινώντας με τη χαμηλότερη δόση του δοσολογικού εύρους, λόγω της μεγαλύτερης συχνότητας μειωμένης ηπατικής, νεφρικής ή καρδιακής λειτουργίας και των συνοδών νοσημάτων ή των συγχορηγούμενων φαρμάκων και της αυξημένης ευαισθησίας σε λοιμώξεις.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Τα καψάκια SPORILEN πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Συγχορήγηση με προϊόντα που περιέχουν *Υπερικό το διάτρητο* (St. John's wort) (βλ. παράγραφο 4.5).
- Συγχορήγηση με φάρμακα που είναι υποστρώματα της γλυκοπρωτεΐνης-P, αντλίας εκροής πολλών φαρμάκων ή των πρωτεϊνών μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP), και τα οποία σε υψηλές συγκεντρώσεις πλάσματος σχετίζονται με σοβαρές και/ή απειλητικές για τη ζωή ανεπιθύμητες ενέργειες, π.χ. βοσεντάνη, ετεξιλική δαβιγατράνη και αλισκιρένη (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιατρική επίβλεψη

Το SPORILEN θα πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από γιατρούς οι οποίοι έχουν εμπειρία στην ανοσοκατασταλτική αγωγή και μπορούν να παρέχουν την κατάλληλη παρακολούθηση, όπου περιλαμβάνεται η τακτική πλήρης φυσική εξέταση, η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, και ο έλεγχος των εργαστηριακών παραμέτρων ασφαλείας. Οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να ελέγχονται σε εγκαταστάσεις με επαρκείς εργαστηριακούς και υποστηρικτικούς ιατρικούς πόρους. Ο γιατρός που είναι υπεύθυνος για τη

θεραπεία συντήρησης θα πρέπει να λάβει πλήρη πληροφόρηση ώστε να μπορεί να παρακολουθεί τον ασθενή.

Λεμφώματα και άλλες κακοήθειες

Όπως και άλλα ανοσοκατασταλτικά, η κυκλοσπορίνη αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης λεμφωμάτων και άλλης κακοήθειας, και ιδιαίτερα αυτής του δέρματος. Ο αυξημένος κίνδυνος φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με τον βαθμό και την χρονική διάρκεια της ανοσοκαταστολής, παρά με την χρήση συγκεκριμένων παραγόντων.

Ένα θεραπευτικό σχήμα το οποίο θα περιλαμβάνει πολλά ανοσοκατασταλτικά (όπου περιλαμβάνεται η κυκλοσπορίνη) θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή, λόγω του ότι αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές και συμπαγείς όγκους οργάνων, ορισμένοι με αναφερθείσες θνησιμότητες.

Λαμβάνοντας υπόψη τον πιθανό κίνδυνο της κακοήθειας του δέρματος, οι ασθενείς που λαμβάνουν το SPORILEN, και ειδικότερα αυτοί που υποβάλλονται σε θεραπεία για την ψωρίαση, ή την ατοπική δερματίτιδα, θα πρέπει να προειδοποιούνται ώστε να αποφεύγουν την υπερβολική έκθεση στον ήλιο χωρίς προστασία, ενώ δεν θα πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονη υπερϊώδη ακτινοβολία Β, ή φωτοχημειοθεραπεία PUVA.

Λοιμώξεις

Όπως και τα άλλα ανοσοκατασταλτικά, η κυκλοσπορίνη δημιουργεί προδιάθεση στους ασθενείς ώστε να αναπτύξουν διάφορες βακτηριακές, μυκητιασικές, παρασιτικές και ιογενείς λοιμώξεις, συχνά με ευκαιριακά παθογόνα.

Ενεργοποίηση λανθανουσών λοιμώξεων polyomavirus, που μπορούν να οδηγήσουν σε νεφροπάθεια σχετιζόμενη με polyomavirus (PVAN), και ειδικά την νεφροπάθεια από τον ιό BK (BKVN), ή την προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) σχετιζόμενη με τον ιό JC, έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη. Αυτές οι καταστάσεις συχνά σχετίζονται με ένα συνολικά υψηλό ανοσοκατασταλτικό φορτίο, και θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στην διαφορική διάγνωση σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς με επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ή με νευρολογικά συμπτώματα. Σοβαρές και/ή θανατηφόρες εκβάσεις έχουν αναφερθεί. Αποτελεσματικές προληπτικές και θεραπευτικές στρατηγικές θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ιδιαίτερα σε ασθενείς με πολλαπλή μακροχρόνια ανοσοκατασταλτική αγωγή.

Νεφροτοξικότητα

Μια συχνή και δυνητικά σοβαρή επιπλοκή, η αύξηση στην κρεατινίνη ορού και στην ουρία, μπορεί να επέλθει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με SPORILEN. Αυτές οι λειτουργικές αλλαγές είναι δοσο-εξαρτώμενες και αρχικά αναστρέψιμες, συνήθως ανταποκρινόμενες στην μείωση της δόσης. Κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας, ορισμένοι ασθενείς ίσως αναπτύξουν δομικές αλλαγές στον νεφρό (π.χ. διάμεση ίνωση) οι οποίες, στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, θα πρέπει να διαφοροποιούνται από αλλαγές λόγω χρόνιας απόρριψης. Απαιτείται, συνεπώς, συχνή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες για την εκάστοτε ένδειξη (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Ηπατοτοξικότητα

Το SPORILEN μπορεί επίσης να προκαλέσει δοσο-εξαρτώμενη, αναστρέψιμη αύξηση στην χολερυθρίνη ορού και στα ηπατικά ένζυμα (βλ. παράγραφο 4.8). Έχουν υπάρξει διατεταγμένες και αυθόρμητες αναφορές ηπατοτοξικότητας και ηπατικής βλάβης, όπου συμπεριλαμβάνεται η χολόσταση, ο ίκτερος, η ηπατίτιδα και η ηπατική ανεπάρκεια σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε

θεραπεία με κυκλοσπορίνη. Οι περισσότερες αναφορές περιελάμβαναν ασθενείς με σημαντικές συννοσηρότητες, υποκείμενες καταστάσεις και άλλους συνεισφέροντες παράγοντες, όπου συμπεριλαμβάνονται οι λοιμώδεις επιπλοκές και οι συνθεραπείες με ηπατοτοξικό δυναμικό. Σε ορισμένες περιπτώσεις, κυρίως στους ασθενείς που έχουν υποστεί μεταμόσχευση, έχουν αναφερθεί θάνατοι (βλ. παράγραφο 4.8). Απαιτείται στενή παρακολούθηση των παραμέτρων, μέσω των οποίων αποτιμάται η ηπατική λειτουργία και μη-φυσιολογικές τιμές μπορεί να απαιτούν μείωση της δόσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Σε ηλικιωμένους ασθενείς, θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας με ιδιαίτερη προσοχή.

Παρακολούθηση των επιπέδων κυκλοσπορίνης (βλ. παράγραφο 4.2)

Όταν το SPORILEN χρησιμοποιείται σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων κυκλοσπορίνης στο αίμα είναι ένα σημαντικό μέτρο ασφαλείας. Για την παρακολούθηση των επιπέδων κυκλοσπορίνης στο ολικό αίμα, προτιμάται ένα ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα (μέτρηση μητρικής ουσίας), μια μέθοδος υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (HPLC), η οποία υπολογίζει τη μητρική ένωση που μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί. Εάν χρησιμοποιηθεί το πλάσμα, ή ο ορός, θα πρέπει να τηρηθεί ένα τυποποιημένο πρωτόκολλο διαχωρισμού (χρόνος και θερμοκρασία). Για την αρχική παρακολούθηση των ασθενών με μεταμόσχευση ήπατος, είτε θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί το ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα, είτε θα πρέπει να εκτελεστούν παράλληλες μετρήσεις χρησιμοποιώντας αμφότερα το ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα και το μη-ειδικό μονοκλωνικό αντίσωμα, ώστε να διασφαλιστεί μια δοσολογία η οποία θα παρέχει επαρκή ανοσοκαταστολή.

Σε μη-μεταμοσχευμένους ασθενείς συνιστάται περιστασιακή παρακολούθηση των επιπέδων κυκλοσπορίνης στο αίμα, π.χ. όταν το SPORILEN συγχρησιμοποιείται με δραστικές ουσίες που μπορεί να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική της κυκλοσπορίνης ή σε περίπτωση ασυνήθους κλινικής ανταπόκρισης (π.χ. έλλειψη αποτελεσματικότητας ή αυξημένη δυσανεξία στο φάρμακο όπως νεφρική δυσλειτουργία).

Υπενθυμίζεται ότι η συγκέντρωση κυκλοσπορίνης στο αίμα, το πλάσμα, ή τον ορό είναι μόνο ένας από τους πολλούς παράγοντες οι οποίοι συμβάλουν στην κλινική κατάσταση του ασθενούς. Συνεπώς, τα αποτελέσματα θα πρέπει να χρησιμεύουν μόνο ως οδηγός για τη δοσολογία σε σχέση με άλλες κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους.

Υπέρταση

Απαιτείται η τακτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το SPORILEN. Εάν αναπτυχθεί υπέρταση, θα πρέπει να επιβληθεί η κατάλληλη αντιυπερτασική αγωγή. Πρέπει να προτιμώνται οι αντιυπερτασικοί παράγοντες που δεν επηρεάζουν την φαρμακοκινητική της κυκλοσπορίνης, π.χ. η ισραδιπίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Αύξηση λιπιδίων αίματος

Δεδομένου ότι το SPORILEN έχει αναφερθεί ότι προκαλεί μια αναστρέψιμη ελαφρά αύξηση στα λιπίδια του αίματος, συνιστάται να εκτελείται ο προσδιορισμός λιπιδίων πριν τη θεραπεία, και μετά τον πρώτο μήνα της θεραπείας. Σε περίπτωση που βρεθούν αυξημένα λιπίδια, θα πρέπει να περιοριστεί το διατροφικό λίπος, καθώς επίσης θα πρέπει να εξεταστεί και μείωση της δόσης, εάν κριθεί απαραίτητο.

Υπερκαλιαιμία

Η κυκλοσπορίνη αυξάνει τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας, και ειδικά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Απαιτείται επίσης προσοχή όταν η κυκλοσπορίνη συγχωρηγείται με φάρμακα καλιοσυντηρητικών διουρητικών (π.χ. καλιοσυντηρικά διουρητικά, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ), ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης II) ή με καλιούχα φαρμακευτικά προϊόντα, καθώς επίσης και σε ασθενείς με μια διατροφή πλούσια σε κάλιο. Σε αυτές τις καταστάσεις συνίσταται ο έλεγχος των επιπέδων του καλίου.

Υπομαγνησισαιμία

Η κυκλοσπορίνη επαυξάνει την κάθαρση του μαγνησίου. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε συμπτωματική υπομαγνησισαιμία, ειδικά στην χρονική περίοδο μετά την μεταμόσχευση. Συνεπώς, συνίσταται ο έλεγχος των επιπέδων μαγνησίου στον ορό κατά την χρονική περίοδο μετά την μεταμόσχευση, και ιδιαίτερα με την παρουσία νευρολογικών συμπτωμάτων/σημείων. Εάν κριθεί αναγκαίο, θα πρέπει να δοθεί συμπλήρωμα μαγνησίου.

Υπερουριχαιμία

Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία των ασθενών με υπερουριχαιμία.

Εμβόλια από ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κυκλοσπορίνη, ο εμβολιασμός μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικός, συνεπώς η χρήση των ζώντων εξασθενημένων εμβολίων θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Αλληλεπιδράσεις

Θα πρέπει να δοθεί προσοχή κατά την συγχωρήγηση κυκλοσπορίνης με φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν ή μειώνουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης στο πλάσμα, μέσω αναστολής ή επαγωγής του CYP3A4 και/ή της P-γλυκοπρωτεΐνης (βλ. παράγραφο 4.5).

Η νεφροτοξικότητα πρέπει να παρακολουθείται κατά την έναρξη της συγχωρήγησης της κυκλοσπορίνης με δραστικές ουσίες που αυξάνουν τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης ή με δραστικές ουσίες που εμφανίζουν συνεργική νεφροτοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.5).

Η συγχωρήγηση κυκλοσπορίνης και τακρόλιμους πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Η κυκλοσπορίνη είναι αναστολέας του CYP3A4, της P-γλυκοπρωτεΐνης αντλίας εκροής πολλών φαρμάκων και των πρωτεϊνών μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) και μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα πλάσματος των συγχωρηγούμενων φαρμάκων που είναι υποστρώματα αυτού του ενζύμου και/ή μεταφορείς. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχωρήγηση της κυκλοσπορίνης με τέτοια φαρμακευτικά προϊόντα ή θα πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση τους (βλ. παράγραφο 4.5). Η κυκλοσπορίνη αυξάνει την έκθεση στους αναστολείς της HMG-CoA ρεδοκτάσης (στατίνες). Σε περίπτωση συγχωρήγησης με κυκλοσπορίνη, η δοσολογία των στατινών θα πρέπει να μειώνεται και η ταυτόχρονη χρήση ορισμένων στατινών θα πρέπει να αποφεύγεται σύμφωνα με τις συστάσεις στην επισήμανσή τους. Η θεραπεία με στατίνες είναι αναγκαίο να αναστέλλεται προσωρινά ή να διακόπτεται σε ασθενείς με σημεία και συμπτώματα μυοπάθειας ή σε εκείνους με προδιαθεσικούς παράγοντες για σοβαρή νεφρική βλάβη, συμπεριλαμβανομένης και της νεφρικής ανεπάρκειας από ραβδομύλυση (βλ. παράγραφο 4.5).

Μετά από ταυτόχρονη χορήγηση κυκλοσπορίνης και λερκανιδιπίνης, η AUC της λερκανιδιπίνης τριπλασιάστηκε και η AUC της κυκλοσπορίνης αυξήθηκε κατά 21%. Ως εκ τούτου, πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χορήγηση κυκλοσπορίνης και λερκανιδιπίνης. Η χορήγηση της κυκλοσπορίνης 3 ώρες μετά την λερκανιδιπίνη δεν επέφερε μεταβολή στην AUC της

λερκανιδιπίνης, αλλά η AUC της κυκλοσπορίνης αυξήθηκε κατά 27%. Αυτός ο συνδυασμός πρέπει συνεπώς να χορηγείται με προσοχή αφήνοντας ένα μεσοδιάστημα τουλάχιστον 3 ωρών.

Πρόσθετες προφυλάξεις στις ενδείξεις μη μεταμόσχευσης

Ασθενείς με διαταραχές στην νεφρική λειτουργία (εκτός από ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο με επιτρεπόμενο βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας), μη ελεγχόμενη υπέρταση, μη ελεγχόμενες λοιμώξεις ή με οποιοδήποτε είδος κακοήθειας δεν θα πρέπει να λαμβάνουν κυκλοσπορίνη.

Πριν από την έναρξη της θεραπείας πρέπει να αξιολογείται η νεφρική λειτουργία με δύο τουλάχιστον μετρήσεις του eGFR. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να αξιολογείται συχνά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας προκειμένου να είναι εφικτές αναπροσαρμογές της δοσολογίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Πρόσθετες προφυλάξεις στην ενδογενή ραγοειδίτιδα

Το SPORILEN πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με νευρολογικό σύνδρομο Behçet. Η νευρολογική κατάσταση αυτών των ασθενών πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με τη χρήση του SPORILEN σε παιδιά με ενδογενή ραγοειδίτιδα.

Πρόσθετες προφυλάξεις για την περίπτωση νεφρωσικού συνδρόμου

Ασθενείς με μη φυσιολογική γραμμή βάσης για τη νεφρική λειτουργία πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία αρχικά με 2,5 mg/kg/ημέρα και πρέπει να παρακολουθούνται πολύ προσεκτικά.

Σε ορισμένους ασθενείς, πιθανόν να είναι δύσκολο να ανιχνευτεί η επαγόμενη από το SPORILEN νεφρική δυσλειτουργία λόγω μεταβολών στην νεφρική λειτουργία, οι οποίες σχετίζονται με το νεφρωσικό σύνδρομο εξ' εαυτού. Αυτό επεξηγεί γιατί, σε σπάνιες περιπτώσεις, δομικές αλλαγές στους νεφρούς σχετιζόμενες με το SPORILEN παρατηρήθηκαν χωρίς αύξηση στην κρεατινίνη ορού. Νεφρική βιοψία θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για ασθενείς με στεροειδο-εξαρτώμενη νεφροπάθεια ελαχίστων αλλοιώσεων, στην οποία η θεραπεία με το SPORILEN διατηρήθηκε για περισσότερο από 1 χρόνο.

Σε ασθενείς με νεφρωσικό σύνδρομο οι οποίοι υπεβλήθησαν σε θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά (όπου περιλαμβάνεται η κυκλοσπορίνη), εμφάνιση κακοηθειών (όπου περιλαμβάνεται το λέμφωμα Hodgkin) έχει περιστασιακά αναφερθεί.

Πρόσθετες προφυλάξεις σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Μετά από 6 μήνες θεραπείας, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να αξιολογείται κάθε 4 έως 8 εβδομάδες ανάλογα με την σταθερότητα της νόσου, την συνθεραπεία και τις ταυτόχρονες νόσους. Περισσότερο συχνόί έλεγχοι απαιτούνται όταν το SPORILEN αυξηθεί, ή όταν ταυτόχρονη θεραπεία με ΜΣΑΦ έχει ξεκινήσει, ή η δοσολογία του έχει αυξηθεί. Διακοπή της θεραπείας με SPORILEN συνιστάται επίσης εάν η υπέρταση που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν μπορεί να ελεγχθεί με κατάλληλη αγωγή.

Όπως και με άλλες μακροχρόνιες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες, πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή αν το SPORILEN χορηγείται σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη λόγω της νεφροτοξικής συνέργειας.

Πρόσθετες προφυλάξεις σε ασθενείς με ψωρίαση

Συνιστάται επίσης η διακοπή της θεραπείας με το SPORILEN εάν η υπέρταση που έχει αναπτυχθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν μπορεί να ελεγχθεί με κατάλληλη αγωγή.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία μόνο στην περίπτωση που παρουσιάσουν ψωρίαση που προκαλεί αναπηρίες, και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται με ιδιαίτερη προσοχή.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την χρήση του SPORILEN σε παιδιά με ψωρίαση.

Σε ψωριασικούς ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη, όπως και σε αυτούς με συμβατική ανοσοκατασταλτική αγωγή, έχει αναφερθεί ανάπτυξη κακοήθειας (και ιδιαίτερα του δέρματος). Μη-τυπικές για ψωρίαση αλλοιώσεις του δέρματος, αλλά που υπάρχουν υπόνοιες ότι είναι κακοήθεις, ή προ-κακοήθεις, θα πρέπει να υποβληθούν σε βιοψία προτού ξεκινήσει η θεραπεία με το SPORILEN. Οι ασθενείς με κακοήθεις ή προ-κακοήθεις αλλαγές του δέρματος θα πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία με το SPORILEN, μόνο μετά την κατάλληλη θεραπεία αυτών των αλλοιώσεων, και εάν δεν υπάρχει άλλη επιλογή για επιτυχή θεραπεία.

Σε ορισμένους ψωριασικούς ασθενείς σε θεραπεία με το SPORILEN, επήλθαν λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές. Αυτοί ανταποκρίθηκαν στην άμεση διακοπή.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν το SPORILEN δεν θα πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονη υπερϊώδη ακτινοβολία Β ή φωτοχημειοθεραπεία PUVA.

Πρόσθετες προφυλάξεις σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα

Διακοπή του SPORILEN συνίσταται εάν η υπέρταση που έχει αναπτυχθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν μπορεί να ελεγχθεί με κατάλληλη αγωγή.

Η εμπειρία από τη χρήση του SPORILEN σε παιδιά με ατοπική δερματίτιδα είναι περιορισμένη.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν θεραπεία μόνο στην περίπτωση της ατοπικής δερματίτιδας που προκαλεί αναπηρίες και η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται με ιδιαίτερη προσοχή.

Η καλοήθης λεμφαδενοπάθεια συνήθως σχετίζεται με διάχυτη περιοχή ερυθρότητας στην ατοπική δερματίτιδα, και κατά κανόνα εξαφανίζεται αυθόρμητα ή με γενική βελτίωση στην ασθένεια.

Λεμφαδενοπάθεια που παρατηρείται κατά τη θεραπεία με κυκλοσπορίνη θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά.

Η λεμφαδενοπάθεια η οποία παραμένει παρά την βελτίωση της δραστηριότητας της νόσου θα πρέπει να εξεταστεί μέσω βιοψίας ως προληπτικό μέτρο, έτσι ώστε να διασφαλιστεί η απουσία του λεμφώματος.

Λοιμώξεις από ενεργό απλό έρπητα πρέπει να αναμένεται να εξαλειφθούν πριν την έναρξη της θεραπείας με το SPORILEN, αλλά εάν προκύψουν κατά τη θεραπεία δεν είναι απαραίτητος λόγος για διακοπή της θεραπείας εκτός και αν η λοίμωξη είναι σοβαρή.

Οι δερματικές μολύνσεις με *Staphylococcus aureus* δεν αποτελούν απόλυτη αντένδειξη για τη θεραπεία με το SPORILEN, αρκεί να ελέγχεται η λοίμωξη με κατάλληλους αντιβακτηριακούς παράγοντες. Η από του στόματος ερυθρομυκίνη η οποία είναι γνωστό ότι έχει την δυνατότητα να αυξήσει τη συγκέντρωση κυκλοσπορίνης στο αίμα (βλέπε παράγραφο 4.5) πρέπει να αποφεύγεται. Εάν δεν υπάρχει άλλη εναλλακτική λύση συνίσταται η στενή παρακολούθηση των επιπέδων

κυκλοσπορίνης στο αίμα, της νεφρικής λειτουργίας, καθώς επίσης και η παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες της κυκλοσπορίνης. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το SPORILEN δεν θα πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονη υπεριώδη ακτινοβολία B, ή φωτοχημειοθεραπεία PUVA.

Παιδιατρική χρήση στις ενδείξεις μη μεταμόσχευσης

Εκτός από τη θεραπεία του νεφρωσικού συνδρόμου, δεν διατίθεται επαρκής εμπειρία όσον αφορά στη χρήση του SPORILEN. Δεν συνιστάται η χρήση του σε παιδιά ηλικίας κάτω των 16 ετών όσον αφορά στις ενδείξεις μη μεταμόσχευσης, εκτός από το νεφρωσικό σύνδρομο.

Ειδικά έκδοχα: Αιθανόλη

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει περίπου 12% vol. αιθανόλης (αλκοόλη), δηλ. μέχρι 500 mg ανά δόση, ισοδύναμο με σχεδόν 15 ml μύρας ή 5 ml κρασιού ανά δόση.

Επιβλαβές για εκείνους οι οποίοι πάσχουν από αλκοολισμό.

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε γυναίκες εγκύους ή θηλάζουσες, παιδιά και ομάδες υψηλού κινδύνου όπως οι ασθενείς με ηπατική νόσο ή επιληψία.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Από τα πολλά φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία αναφέρθηκαν ότι αλληλεπιδρούν με την κυκλοσπορίνη, αναφέρονται παρακάτω αυτά για τα οποία οι αλληλεπιδράσεις είναι επαρκώς τεκμηριωμένες, και θεωρείται ότι έχουν κλινικές επιπτώσεις.

Οι διάφοροι παράγοντες είναι γνωστό ότι είτε αυξάνουν, είτε μειώνουν το πλάσμα, ή τα επίπεδα κυκλοσπορίνης στο ολικό αίμα συνήθως δια μέσω της αναστολής, ή της επαγωγής των ενζύμων που εμπεριέχονται στον μεταβολισμό της κυκλοσπορίνης, και συγκεκριμένα του CYP3A4.

Η κυκλοσπορίνη είναι επίσης αναστολέας του CYP3A4, της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης που αποτελεί αντλία εκροής πολλών φαρμάκων και των πρωτεϊνών μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) και μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα πλάσματος των συν-θεραπειών, τα οποία είναι υποστρώματα και/ή μεταφορείς αυτού του ένζυμου.

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι μειώνουν ή αυξάνουν τη βιοδιαθεσιμότητα της κυκλοσπορίνης

Σε μεταμοσχευμένους ασθενείς απαιτούνται συχνές μετρήσεις των επιπέδων κυκλοσπορίνης και, αν είναι αναγκαίο, προσαρμογές των δόσεων της κυκλοσπορίνης, ιδιαίτερα κατά την έναρξη ή τη διακοπή του συγχρησιμοποιούμενου φαρμάκου. Σε ασθενείς εκτός μεταμόσχευσης είναι λιγότερο παγιωμένη η σχέση ανάμεσα στα επίπεδα αίματος και στις κλινικές επιδράσεις. Εάν χορηγούνται ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν τα επίπεδα κυκλοσπορίνης, μπορεί η συχνή αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας και η προσεκτική παρακολούθηση των σχετιζόμενων με την κυκλοσπορίνη ανεπιθύμητων ενεργειών να είναι πιο κατάλληλες από τη μέτρηση των επιπέδων στο αίμα.

Αντίκτυπος της θεραπείας DAA

Η φαρμακοκινητική της κυκλοσπορίνης μπορεί να επηρεάζεται από τις μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας DAA, που σχετίζονται με την κάθαρση του HCV. Η στενή παρακολούθηση και η πιθανή προσαρμογή της δόσης της κυκλοσπορίνης απαιτείται για να διασφαλιστεί η συνέχιση της αποτελεσματικότητας.

Φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τα επίπεδα κυκλοσπορίνης

Όλοι οι επαγωγείς του CYP3A4 και/ή της P-γλυκοπρωτεΐνης αναμένεται να μειώσουν τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης. Παραδείγματα φαρμακευτικών προϊόντων που μειώνουν τα επίπεδα κυκλοσπορίνης είναι:

Βαρβιτουρικά, καρβαμαζεπάμη, οξκαρβαζεπίνη, φαινυτοΐνη, ναφσιλίνη, ενδοφλέβια σουλφαδιμιδίνη, προμπουκόλη, ορλιστάτη, *Υπερικό το διάτρητο* (St. John's Wort) τικλοπιδίνη, σουλφινουπραζόνη, τερμπιναφίνη, βοσεντάνη.

Προϊόντα που περιέχουν *Υπερικό το διάτρητο* (St John's wort) δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτοχρόνως με το SPORILEN εξαιτίας του κινδύνου μείωσης των επιπέδων κυκλοσπορίνης στο αίμα και επομένως μείωσης της δραστηριότητας (βλ. παράγραφο 4.3).

Η ριφαμπικίνη επάγει τον εντερικό και ηπατικό μεταβολισμό της κυκλοσπορίνης. Οι δόσεις της κυκλοσπορίνης μπορεί να χρειασθεί να αυξηθούν κατά 3 έως 5 φορές στη διάρκεια της συγχορήγησης.

Η οκτρεοτίδη μειώνει την απορρόφηση της από του στόματος κυκλοσπορίνης και μπορεί να είναι αναγκαία η μείωση της δόσης της κυκλοσπορίνης κατά 50% ή η αλλαγή σε ενδοφλέβια χορήγηση.

Φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν τα επίπεδα κυκλοσπορίνης

Όλοι οι αναστολείς του CYP3A4 και/ή της P-γλυκοπρωτεΐνης μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένα επίπεδα κυκλοσπορίνης. Παραδείγματα είναι:

Νικαρδιπίνη, μετοκλοπραμίδη, από του στόματος αντισυλληπτικά, μεθυλπρεδνιζολόνη (υψηλές δόσεις), αλλοπουρινόλη, χολικό οξύ και παράγωγά του, αναστολείς πρωτεάσης, ιματινίμπη, κολχικίνη, νεφαζοδόνη.

Μακρολιδικά αντιβιοτικά: Η ερυθρομυκίνη μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην κυκλοσπορίνη 4 έως 7 φορές, ενίοτε με αποτέλεσμα νεφροτοξικότητα. Η κλαριθρομυκίνη έχει αναφερθεί ότι διπλασιάζει την έκθεση στην κυκλοσπορίνη. Η αζιθρομυκίνη αυξάνει τα επίπεδα κυκλοσπορίνης κατά περίπου 20%.

Αζόλες: Η κετοконаζόλη, η φλουконаζόλη, η ιτρακοναζόλη και η βορικοναζόλη θα μπορούσαν να υπερδιπλασιάσουν την έκθεση στην κυκλοσπορίνη.

Η *βεραπαμίλη* αυξάνει τις συγκεντρώσεις της κυκλοσπορίνης στο αίμα 2 έως 3 φορές.

Η συγχορήγηση με τελαπρεβίρη οδήγησε σε αύξηση κατά 4,64 φορές της έκθεσης στην κυκλοσπορίνη κανονικοποιημένης δόσης (AUC).

Η *αμιοδαρόνη* αυξάνει σημαντικά τη συγκέντρωση της κυκλοσπορίνης στο πλάσμα και συγχρόνως αυξάνει την κρεατινίνη ορού. Αυτή η αλληλεπίδραση μπορεί να επιμένει για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά τη διακοπή της αμιοδαρόνης, εξαιτίας του πολύ μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής της (περίπου 50 ημέρες).

Η *δαναζόλη* έχει αναφερθεί ότι αυξάνει τη συγκέντρωση της κυκλοσπορίνης στο αίμα κατά περίπου 50%.

Η *διλτιαζέμη* (σε δόσεις 90 mg/ημέρα) μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση της κυκλοσπορίνης στο πλάσμα κατά έως και 50%.

Η ιματινίμη μπορεί να αυξήσει την έκθεση στην κυκλοσπορίνη και την C_{max} κατά περίπου 20%.

Αλληλεπιδράσεις με τροφές

Η ταυτόχρονη κατανάλωση γκρέιπφρουτ και χυμού γκρέιπφρουτ έχει αναφερθεί ότι αυξάνει τη βιοδιαθεσιμότητα της κυκλοσπορίνης.

Συνδυασμοί με αυξημένο κίνδυνο νεφροτοξικότητας

Πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χρησιμοποιείται κυκλοσπορίνη σε συνδυασμό με άλλες δραστικές ουσίες οι οποίες επιδεικνύουν νεφροτοξική συνέργεια όπως: αμινογλυκοσίδες (συμπεριλαμβανομένης της γενταμυσίνης, της τομπραμυσίνης), αμφοτερισίνη Β, σιπροφλοξασίνη, βανκομυσίνη, τριμεθοπρίμη (+σουλφαμεθοξαζόλη), παράγωγα του φιμπρικού οξέος (π.χ. μπεζαφιμπράτη, φενοφιμπράτη), ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένων της δικλοφενάκης, ναπροξένης, σουλινδάκης), μελφαλάνη, ισταμίνη, ανταγωνιστές Η₂-υποδοχέων (π.χ. σιμετιδίνη, ρανιτιδίνη), μεθοτρεξάτη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Κατά την ταυτόχρονη χρήση ενός φαρμακευτικού προϊόντος που μπορεί να ασκεί συνεργική νεφροτοξική δράση, πρέπει να διενεργείται τακτικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας. Σε περίπτωση σημαντικής νεφρικής δυσλειτουργίας η δοσολογία του συγχωρηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να μειώνεται ή να εξετάζεται το ενδεχόμενο εναλλακτικής θεραπείας.

Ταυτόχρονη χρήση με τακρόλιμους πρέπει να αποφεύγεται λόγω του αυξημένου ενδεχόμενου νεφροτοξικότητας και της φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης μέσω CYP3A4 και/ή P-gp (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιδράσεις της κυκλοσπορίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η κυκλοσπορίνη είναι αναστολέας του CYP3A4, της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) μεταφοράς εκροής πολλών φαρμάκων και των πρωτεϊνών μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP). Η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα του CYP3A4, της P-gp και των OATP με κυκλοσπορίνη μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα στο πλάσμα των συγχωρηγούμενων φαρμάκων που είναι υποστρώματα αυτού του ενζύμου και/ή μεταφοράς.

Μερικά παραδείγματα αναφέρονται παρακάτω:

Η κυκλοσπορίνη μπορεί να μειώσει την κάθαρση της *διγοζίνης*, της *κολχικίνης*, των *αναστολέων της HMG-CoA ρεδοκτάσης (στατινών)* και της *ετοποσίδης*. Εάν κάποιο από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγείται ταυτόχρονα με την κυκλοσπορίνη, απαιτείται στενή κλινική παρακολούθηση ώστε να είναι εφικτή η έγκαιρη διάγνωση των τοξικών επιδράσεων των φαρμακευτικών προϊόντων και η επακόλουθη μείωση της δόσης τους ή διακοπή τους. Όταν συγχωρηγούνται με κυκλοσπορίνη, η δοσολογία των στατινών πρέπει να μειώνεται και η συγχωρήγηση ορισμένων στατινών να αποφεύγεται σύμφωνα με τις συστάσεις της επισήμανσής τους. Στον Πίνακα 1 περιγράφονται οι μεταβολές στην έκθεση στις ευρέως χρησιμοποιούμενες στατίνες όταν αυτές συγχωρηγούνται με κυκλοσπορίνη. Η θεραπεία με στατίνες πρέπει να αναστέλλεται προσωρινά ή να διακόπτεται σε ασθενείς με σημεία και συμπτώματα μυοπάθειας ή με προδιαθεσικούς παράγοντες κινδύνου για σοβαρή νεφρική βλάβη, συμπεριλαμβανομένης και της νεφρικής ανεπάρκειας, συνεπεία ραβδομύλωσης.

Πίνακας 1 Περίληψη των μεταβολών στην έκθεση στις στατίνες που συνήθως συγχωρηγούνται με κυκλοσπορίνη

Στατίνη	Διαθέσιμες δόσεις	Μεταβολή στην έκθεση κατά τη συγχωρήγηση με κυκλοσπορίνη
Ατορβαστατίνη	10-80 mg	8-10
Σιμβαστατίνη	10-80 mg	6-8
Φλουβαστατίνη	20-80 mg	2-4
Λοβαστατίνη	20-40 mg	5-8
Πραβαστατίνη	20-80 mg	5-10
Ροσουβαστατίνη	5-40 mg	5-10
Πιταβαστατίνη	1-4 mg	4-6

Συνιστάται προσοχή κατά τη συγχωρήγηση κυκλοσπορίνης με λερκανιδιπίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Μετά από συγχωρήγηση κυκλοσπορίνης και αλισκιρένης, υπόστρωμα της P-gr, η C_{max} της αλισκιρένης αυξήθηκε κατά περίπου 2,5 φορές και η AUC κατά περίπου 5 φορές. Ωστόσο, το φαρμακοκινητικό προφίλ της κυκλοσπορίνης δεν μεταβλήθηκε σημαντικά. Η συγχωρήγηση κυκλοσπορίνης και αλισκιρένης δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.3).

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση ετεξιλικής δαβιγατράνης εξαιτίας της ανασταλτικής δράσης της κυκλοσπορίνης στην P-gr (βλ. παράγραφο 4.3).

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

Ταυτόχρονη χρήση δικλοφενάκης και κυκλοσπορίνης έχει διαπιστωθεί ότι οδηγεί σε σημαντική αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας της δικλοφενάκης, με πιθανή συνέπεια την αναστρέψιμη βλάβη της νεφρικής λειτουργίας. Η αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας της δικλοφενάκης οφείλεται πιθανόν σε μείωση του υψηλού μεταβολισμού πρώτης διόδου της δικλοφενάκης. Αν χρησιμοποιηθούν ΜΣΑΦ με χαμηλό μεταβολισμό πρώτης διόδου (π.χ., ακετυλοσαλικυλικό οξύ) ταυτόχρονα με κυκλοσπορίνη, δεν θα αναμένεται καμία αύξηση στη βιοδιαθεσιμότητα.

Παρατηρήθηκε αύξηση στην κρεατινίνη ορού στις μελέτες όπου χρησιμοποιείται εβερόλιμους ή σιρόλιμους σε συνδυασμό με πλήρη δόση κυκλοσπορίνης για μικρογαλάκτωμα. Αυτό το αποτέλεσμα είναι συχνά αναστρέψιμο με μείωση της δόσης της κυκλοσπορίνης. Το εβερόλιμους και το σιρόλιμους είχαν μόνο μια μικρή επίδραση στην φαρμακοκινητική της κυκλοσπορίνης. Η συγχωρήγηση της κυκλοσπορίνης αυξάνει σημαντικά το εβερόλιμους και το σιρόλιμους στα επίπεδα αίματος.

Απαιτείται προσοχή σε ταυτόχρονη χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολείς ΜΕΑ, ανταγωνιστές του υποδοχέα της Αγγειοτενσίνης II) ή φάρμακα που περιέχουν κάλιο λόγω του ότι μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση καλίου στον ορό (βλ. παράγραφο 4.4).

Η κυκλοσπορίνη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις πλάσματος της *ρεπαγλινίδης* και συνεπώς να αυξήσει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας.

Η συγχορήγηση *βοσεντάνης* και *κυκλοσπορίνης* σε υγιείς εθελοντές αύξησε την έκθεση στη *βοσεντάνη* σε πολλαπλάσιες τιμές και μείωσε την έκθεση στην *κυκλοσπορίνη* κατά 35%. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση *κυκλοσπορίνης* και *βοσεντάνης* (βλ. την παραπάνω υποπαράγραφο «Φάρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν τα επίπεδα *κυκλοσπορίνης*» και την παράγραφο 4.3). Η χορήγηση πολλαπλών δόσεων *αμπρισεντάνης* και *κυκλοσπορίνης* σε υγιείς εθελοντές είχε ως αποτέλεσμα σχεδόν διπλασιασμό της έκθεσης στην *αμπρισεντάνη*, ενώ η έκθεση στην *κυκλοσπορίνη* αυξήθηκε οριακά (περίπου 10%).

Σημαντική αύξηση της έκθεσης στις *ανθρακυκλίνες* (π.χ. *δοξορουβικίνη*, *μιτοξανδρόνη*, *δαουνορουβικίνη*) παρατηρήθηκε σε ογκολογικούς ασθενείς με ενδοφλέβια συγχορήγηση *ανθρακυκλίνης* και πολύ υψηλών δόσεων *κυκλοσπορίνης*.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με *κυκλοσπορίνη* οι εμβολιασμοί μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί και η χρήση εμβολίων με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς πρέπει να αποφεύγεται.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα σε αρουραίους και κουνέλια.

Η εμπειρία με την *κυκλοσπορίνη* σε εγκύους γυναίκες είναι περιορισμένη. Οι γυναίκες κατά τη διάρκεια της κύησης που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές αγωγές μετά την μεταμόσχευση, όπου συμπεριλαμβάνεται η *κυκλοσπορίνη* και τα δοσολογικά σχήματα που περιλαμβάνουν *κυκλοσπορίνη*, διατρέχουν τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού (<37 εβδομάδες).

Περιορισμένος αριθμός παρατηρήσεων όσον αφορά στα παιδιά που εκτέθηκαν σε *κυκλοσπορίνη* στην μήτρα είναι διαθέσιμος, μέχρι περίπου την ηλικία των 7 ετών. Η νεφρική λειτουργία και η αρτηριακή πίεση σε αυτά τα παιδιά ήταν φυσιολογική.

Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε γυναίκες κατά τη διάρκεια της κύησης και συνεπώς το *SPORILEN* δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός και εάν το πιθανό όφελος στην μητέρα δικαιολογεί τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο. Η περιεκτικότητα των σκευασμάτων *SPORILEN* σε αιθανόλη πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη στις έγκυες γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.4).

Θηλασμός

Η *κυκλοσπορίνη* περνάει στο μητρικό γάλα. Η περιεκτικότητα των σκευασμάτων *SPORILEN* σε αιθανόλη πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη στις θηλάζουσες γυναίκες (βλ. παράγραφο 4.4). Οι μητέρες στις οποίες χορηγείται θεραπεία με *SPORILEN* δεν πρέπει να θηλάζουν λόγω της πιθανής πρόκλησης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στα θηλάζοντα νεογνά/βρέφη από το *SPORILEN*. Πρέπει να αποφασισθεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί το φαρμακευτικό προϊόν, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος της θεραπείας για την μητέρα.

Γονιμότητα

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την επίδραση του *SPORILEN* στην ανθρώπινη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση του SPORILEN στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες και σχετίζονται με τη χορήγηση κυκλοσπορίνης περιλαμβάνουν νεφρική δυσλειτουργία, τρόμο, δασυτριχισμό, υπέρταση, διάρροια, ανορεξία, ναυτία και έμετο.

Πολλές από τις παρενέργειες που σχετίζονται με θεραπεία με κυκλοσπορίνη είναι δοσοεξαρτώμενες και ανταποκρίνονται σε μείωση της δόσης. Στις διάφορες ενδείξεις το πλήρες φάσμα παρενεργειών είναι ουσιαστικά το ίδιο, υπάρχουν όμως διαφορές στην επίπτωση και στην ένταση. Ως αποτέλεσμα της υψηλότερης δόσης έναρξης και της μεγαλύτερης διάρκειας θεραπείας συντήρησης που απαιτείται μετά από μεταμόσχευση, οι παρενέργειες είναι συχνότερες και συνήθως σοβαρότερες σε μεταμοσχευμένους σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για άλλες ενδείξεις.

Αναφυλακτικές αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί μετά από ενδοφλέβια χορήγηση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Λοιμώξεις και μολύνσεις

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές αγωγές, όπου συμπεριλαμβάνεται η κυκλοσπορίνη και τα δοσολογικά σχήματα που περιλαμβάνουν κυκλοσπορίνη, διατρέχουν υψηλό κίνδυνο λοιμώξεων (ιογενών, βακτηριακών, μυκητιασικών, παρασιτικών) (βλ. παράγραφο 4.4). Μπορούν να επέλθουν είτε γενικευμένες, είτε εντοπισμένες λοιμώξεις. Προϋπάρχουσες λοιμώξεις μπορεί επίσης να επιδεινωθούν και η επανενεργοποίηση των λοιμώξεων polyomavirus μπορεί να οδηγήσει σε νεφροπάθεια σχετιζόμενη με polyomavirus (PVAN) ή προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) σχετιζόμενη με τον ιό JC. Σοβαρές ή/και θανατηφόρες εκβάσεις έχουν αναφερθεί.

Καλοήθη νεοπλάσματα, κακοήθη και μη-προσδιοριζόμενα (όπου περιλαμβάνονται οι κύστες και οι πολύποδες)

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικές αγωγές, όπου συμπεριλαμβάνεται η κυκλοσπορίνη και τα δοσολογικά σχήματα που περιλαμβάνουν κυκλοσπορίνη, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης λεμφωμάτων, ή λεμφοϋπερπλαστικών διαταραχών, καθώς επίσης και άλλες κακοήθειες, και ιδιαίτερα στο δέρμα. Η συχνότητα εμφάνισης κακοήθειας αυξάνεται με την ένταση και την χρονική διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Ορισμένες κακοήθειες μπορεί να είναι θανατηφόρες.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου από κλινικές μελέτες (Πίνακας 1) καταγράφονται σύμφωνα με την κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA. Σε κάθε κατηγορία/οργανικό σύστημα οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου κατατάσσονται ανά συχνότητα, με πρώτες τις πιο συχνές αντιδράσεις. Σε κάθε κατηγορία συχνότητας οι φαρμακευτικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας βαρύτητας. Επιπλέον, η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε φαρμακευτική ανεπιθύμητη ενέργεια βασίζεται στην ακόλουθη

σύμβαση (CIOMS III): πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1: Φαρμακευτικές ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Συχνές:	Λευκοπενία
Όχι συχνές:	Αναιμία, θρομβοπενία
Σπάνιες:	Μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο
Μη γνωστές*:	Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Πολύ συχνές:	Υπερλιπιδαιμία
Συχνές:	Ανορεξία, υπερουριχαιμία, υπερκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία, υπεργλυκαιμία

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές:	Τρόμος, κεφαλαλγία
Συχνές:	Παραισθησία, σπασμοί
Όχι συχνές:	Εγκεφαλοπάθεια συμπεριλαμβανομένου του Συνδρόμου Οπίσθιας Αναστρέψιμης Εγκεφαλοπάθειας (PRES), σημεία και συμπτώματα όπως σπασμοί, σύγχυση, αποπροσανατολισμός, μειωμένη ανταπόκριση, διέγερση, αϋπνία, οπτικές διαταραχές, τύφλωση από τον φλοιό, κόμα, πάρεση και παρεγκεφαλιδική αταξία
Σπάνιες:	Κινητήρια πολυνευροπάθεια
Πολύ σπάνιες:	Οίδημα του οπτικού δίσκου που περιλαμβάνει οίδημα οπτικής θηλής με πιθανή οπτική βλάβη δευτεροπαθούς της καλοήθους ενδοκρανιακής υπέρτασης
Μη γνωστές*:	Ημικρανία

Αγγειακές διαταραχές

Πολύ συχνές:	Υπέρταση
Συχνές:	Έξαψη

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές:	Ναυτία, εμετός, κοιλιακή δυσφορία/άλγος, διάρροια, υπερπλασία ούλων, πεπτικό έλκος
Σπάνιες:	Παγκρεατίτιδα

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Συχνές:	Ανώμαλη ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4)
Μη γνωστές*:	Ηπατοτοξικότητα και ηπατική βλάβη στην οποία συμπεριλαμβάνονται η χολόσταση, ο ίκτερος, η ηπατίτιδα και η ηπατική ανεπάρκεια με μοιραία έκβαση ορισμένες φορές (βλ. παράγραφο 4.4)

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ συχνές:	Δασυτριχισμός
Συχνές:	Ακμή, υπερτρίχωση

Όχι συχνές: Αλλεργικά εξανθήματα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές: Μυϊκές κράμπες, μυαλγία
Σπάνιες: Μυϊκή αδυναμία, μυοπάθεια
Μη γνωστές*: Άλγος κάτω άκρων

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Πολύ συχνές: Νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.4)

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Σπάνιες: Διαταραχές εμμήνου ρήσης, γυναικομαστία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Συχνές: Πυρεξία, κόπωση
Όχι συχνές: Οίδημα, αύξηση σωματικού βάρους

* Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, των οποίων δεν είναι γνωστή η συχνότητα λόγω έλλειψης του πραγματικού πληθυσμού αναφοράς.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες από μετεγκριτική εμπειρία

Έχουν υπάρξει διατεταγμένες και αυθόρμητες αναφορές ηπατοτοξικότητας και ηπατικής βλάβης όπου περιλαμβάνεται η χολόσταση, ο ίκτερος, η ηπατίτιδα και η ηπατική ανεπάρκεια σε ασθενείς οι οποίοι υπεβλήθησαν σε θεραπεία με κυκλοσπορίνη. Οι περισσότερες αναφορές περιελάμβαναν ασθενείς με σημαντικές συννοσηρότητες, υποκείμενες καταστάσεις και άλλους συνεισφέροντες παράγοντες όπου συμπεριλαμβάνονται οι λοιμώδεις επιπλοκές και οι συνθεραπείες με ηπατοτοξικό δυναμικό. Σε ορισμένες περιπτώσεις, κυρίως σε μεταμοσχευμένους ασθενείς, θανατηφόρες εκβάσεις έχουν αναφερθεί (βλ. παράγραφο 4.4).

Οξεία και χρόνια νεφροτοξικότητα

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπείες με αναστολείς καλσινευρίνης (CNI), συμπεριλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης και των θεραπευτικών σχημάτων που περιέχουν κυκλοσπορίνη, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο οξείας ή χρόνιας νεφροτοξικότητας. Έχουν υπάρξει αναφορές από κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά που σχετίζονται με τη χρήση της κυκλοσπορίνης. Σε περιπτώσεις οξείας νεφροτοξικότητας αναφέρθηκαν διαταραχές της ομοιόστασης ιόντων, όπως υπερκαλιαιμία, υπομαγνησισαίμια και υπερουριχαιμία. Τα περιστατικά στα οποία αναφέρθηκαν χρόνιες μορφολογικές μεταβολές περιελάμβαναν υαλίνωση αρτηριδίων, σωληναριακή ατροφία και διάμεση ίνωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Άλγος κάτω άκρων

Μεμονωμένες περιπτώσεις άλγους των κάτω άκρων έχουν αναφερθεί σε σχέση με την κυκλοσπορίνη. Το άλγος των κάτω άκρων έχει επίσης παρατηρηθεί ως τμήμα του Συνδρόμου Άλγους Επαγόμενου από Αναστολέα Καλσινευρίνης (CIPS).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι κλινικές μελέτες έχουν συμπεριλάβει παιδιά ηλικίας από 1 έτους, με χορήγηση της καθιερωμένης δοσολογίας κυκλοσπορίνης και συγκρίσιμο προφίλ ασφάλειας με αυτό των ενηλίκων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων

Μεσογείων 284

15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Η από του στόματος LD50 της κυκλοσπορίνης είναι 2.329 mg/kg σε ποντίκια, 1.480 mg/kg σε αρουραίους και > 1.000 mg/kg σε κουνέλια. Η ενδοφλέβια LD50 είναι 148 mg/kg στους ποντικούς, 104 mg/kg στον αρουραίο και 46 mg/kg σε κουνέλια.

Συμπτώματα

Η εμπειρία όσον αφορά στην οξεία υπερδοσολογία της κυκλοσπορίνης είναι περιορισμένη. Οι από του στόματος δόσεις της κυκλοσπορίνης μέχρι και 10 g (περίπου 150 mg/kg) ήταν ανεκτές με σχετικά μικρές κλινικές συνέπειες, όπως έμετος, υπνηλία, κεφαλαλγία, ταχυκαρδία και σε ορισμένους ασθενείς, μετρίως σοβαρή, αναστρέψιμη βλάβη της νεφρικής λειτουργίας. Ωστόσο, σοβαρά συμπτώματα δηλητηρίασης έχουν αναφερθεί έπειτα από τυχαία παρεντερικώς χορηγούμενη υπερδοσολογία κυκλοσπορίνης σε πρόωρα νεογνά.

Διαχείριση

Σε όλες τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας, γενικά υποστηρικτικά μέτρα πρέπει να ακολουθούνται και να εφαρμόζεται συμπτωματική θεραπεία. Ο αναγκαστικός έμετος και η γαστρική πλύση ενδέχεται να είναι χρήσιμοι εντός των πρώτων ωρών μετά την από του στόματος λήψη. Η κυκλοσπορίνη δεν είναι διαλυτή σε μεγάλο βαθμό, ούτε γίνεται καλή κάθαρση μέσω της αιμοπροσρόφησης σε ενεργό άνθρακα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς καλσινευρίνης, κωδικός ATC: L 04 AD01

Η κυκλοσπορίνη (επίσης γνωστή ως κυκλοσπορίνη A) είναι ένα κυκλικό πολυπεπίτιδιο, το οποίο αποτελείται από 11 αμινοξέα. Είναι ένας ισχυρός ανοσοκατασταλτικός παράγοντας, ο οποίος σε πειραματόζωα παρατείνει την επιβίωση των αλλογενών μεταμοσχεύσεων δέρματος, καρδιάς, νεφρών, παγκρέατος, μυελού των οστών, λεπτού εντέρου ή πνευμόνων. Οι μελέτες υποδεικνύουν ότι η κυκλοσπορίνη αναστέλλει την ανάπτυξη μεσολαβούμενων από κύτταρα αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένης της ανοσίας κατά του αλλομοσχεύματος, της καθυστερημένης υπερευαισθησίας δέρματος, της πειραματικής αλλεργικής εγκεφαλομυελίτιδας, της αρθρίτιδας από ανοσοενισχυτικό Freund, της νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GVHD) και της παραγωγής αντισωμάτων εξαρτώμενων από τα T-κύτταρα. Σε κυτταρικό επίπεδο, η κυκλοσπορίνη αναστέλλει την παραγωγή και απελευθέρωση λεμφοκινών, συμπεριλαμβανομένων της ιντερλευκίνης 2

(αυξητικός παράγων Τ-κυττάρων, TCGF). Η κυκλοσπορίνη φαίνεται να αποκλείει τα υπόλοιπα λεμφοκύτταρα στη φάση G₀ ή G₁ του κυτταρικού κύκλου και αναστέλλει την προκαλούμενη από τα αντιγόνα απελευθέρωση λεμφοκινών από τα ενεργοποιημένα Τ-κύτταρα.

Όλες οι διαθέσιμες ενδείξεις υποδηλώνουν ότι η κυκλοσπορίνη δρα ειδικά και κατά τρόπο αντιστρέψιμο στα λεμφοκύτταρα. Σε αντίθεση με τους κυτταροστατικούς παράγοντες, δεν καταστέλλει την αιμοποίηση και δεν επηρεάζει την λειτουργία των φαγοκυττάρων.

Στον άνθρωπο έχουν γίνει επιτυχείς μεταμοσχεύσεις οργάνων και μυελού των οστών χορηγώντας κυκλοσπορίνη για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της απόρριψης του μοσχεύματος και της GVHD. Η κυκλοσπορίνη έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς τόσο σε θετικούς για ηπατίτιδα C (HCV) όσο και σε HCV-αρνητικούς λήπτες ηπατικού μοσχεύματος. Θετικά αποτελέσματα της θεραπείας με κυκλοσπορίνη έχουν επίσης καταδειχθεί σε μια ποικιλία καταστάσεων που είναι γνωστό ή είναι πιθανό να θεωρείται ότι είναι αυτοάνοσης προέλευσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η κυκλοσπορίνη έχει αποδειχθεί αποτελεσματική στο κορτικο-εξαρτώμενο νεφρωσικό σύνδρομο.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση της κυκλοσπορίνης οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο αίμα επιτυγχάνονται εντός 1 έως 6 ωρών. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μετά την από του στόματος χορήγηση της κυκλοσπορίνης είναι 20 έως 50%. Η απορρόφηση της κυκλοσπορίνης είναι μεταβλητή και μπορεί να επηρεαστεί από τη λήψη τροφής. Όταν η κυκλοσπορίνη χορηγήθηκε με γεύμα πλούσιο σε λιπαρά παρατηρήθηκε αύξηση της AUC C_{max} κατά περίπου 37%. Εντός του εύρους των θεραπευτικών δόσεων η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα και η περιοχή κάτω από την καμπύλη/χρόνο είναι ανάλογες της δόσης. Για το ολικό αίμα, ωστόσο, η σχέση είναι μη γραμμική. Το πόσιμο διάλυμα και τα καψάκια μαλακής ζελατίνης κυκλοσπορίνης είναι βιοϊσοδύναμα. Η διατομική και ενδοατομική διακύμανση κυμαίνεται από 18 έως 74%.

Κατανομή

Η κυκλοσπορίνη κατανέμεται ευρέως εκτός του όγκου αίματος, με μέσο φαινόμενο όγκο κατανομής 3,5 l/kg. Στο αίμα εντοπίζεται ποσοστό το 33-47% κυκλοσπορίνης στο πλάσμα, 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.

Βιομετασχηματισμός

Η κυκλοσπορίνη μεταβολίζεται σε 15 περίπου μεταβολίτες. Ο μεταβολισμός συντελείται κυρίως στο ήπαρ μέσω του κυτοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4), και οι κύριες μεταβολικές οδοί συνίστανται στην μονο- και δι-υδροξυλίωση και στη Ν-απομεθυλίωση σε ποικίλες θέσεις του μορίου. Όλοι οι μεταβολίτες που έχουν ταυτοποιηθεί μέχρι σήμερα περιέχουν την ακέραιη πεπτιδική δομή της μητρικής ουσίας, κάποιιο διαθέτουν ήπια ανοσοκατασταλτική δραστηριότητα (έως το ένα δέκατο του αμετάβλητου φαρμάκου).

Αποβολή

Υπάρχει μεγάλη διακύμανση στα διαθέσιμα δεδομένα που αφορούν τον τελικό χρόνο ημίσειας ζωής της κυκλοσπορίνης ανάλογα με την εφαρμοζόμενη μέθοδο και τον υπό μελέτη πληθυσμό. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής κυμαινόταν από 6,3 ώρες σε υγιείς εθελοντές έως 20,4 ώρες σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο. Η απέκκριση γίνεται κυρίως με την χολή και μόνο το 6% μιας

από του στόματος δόσης απεκκρίνεται στα ούρα και λιγότερο από 1% απεκκρίνεται ως αμετάβλητη ουσία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Η ημιπερίοδος αποβολής σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού ήταν περίπου 11 ώρες, με εύρος μεταξύ 4 και 25 ωρών.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, η συστηματική κάθαρση ήταν περίπου τα δύο τρίτα της μέσης συστηματικής κάθαρσης των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Λιγότερο από το 1% της χορηγούμενης δόσης απομακρύνεται με αιμοκάθαρση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση της έκθεσης στην κυκλοσπορίνη κατά 2 έως 3 φορές περίπου. Σε μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική νόσο και κίρρωση αποδεδειγμένη με βιοψία, ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 20,4 ώρες (εύρος μεταξύ 10,8 και 48,0 ωρών) συγκριτικά με 7,4 έως 11,0 ώρες σε υγιή άτομα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε κυκλοσπορίνη, είναι πολύ περιορισμένα. Σε 15 ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, ηλικίας 3-16 ετών, η κάθαρση της κυκλοσπορίνης ολικού αίματος μετά από ενδοφλέβια χορήγηση κυκλοσπορίνης ήταν $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg (δοκιμασία: Cyclo-trac ειδική RIA). Σε μια μελέτη 7 ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού, ηλικίας 2-16 ετών, η κάθαρση της κυκλοσπορίνης κυμάνθηκε από 9,8-15,5 ml/min/kg. Σε 9 ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος, ηλικίας 0,65 - 6 ετών, η κάθαρση ήταν $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (δοκιμασία: HPLC). Συγκριτικά με τον πληθυσμό των ενηλίκων μεταμοσχευμένων, στον παιδιατρικό πληθυσμό οι διαφορές στη βιοδιαθεσιμότητα της κυκλοσπορίνης είναι συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στους ενήλικες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Για την κυκλοσπορίνη δεν υπάρχουν ενδείξεις μεταλλαξιογόνου ή τερατογόνου δράσης στα τυποποιημένα συστήματα ελέγχου με από του στόματος χορήγηση (σε αρουραίους έως 17 mg/kg/ημέρα και σε κουνέλια έως 30 mg/kg/ημέρα, από του στόματος). Σε τοξικές δόσεις (σε αρουραίους στα 30 mg/kg/ημέρα και σε κουνέλια στα 100 mg/kg/ημέρα από του στόματος), η κυκλοσπορίνη ήταν εμβρυοτοξική, όπως διαπιστώθηκε από την αυξημένη προγεννητική και μεταγεννητική θνητότητα και το μειωμένο βάρος του τελειόμηνου εμβρύου μαζί με σχετική καθυστέρηση σκελετικής ανάπτυξης.

Σε δύο δημοσιευμένες ερευνητικές μελέτες, τα κουνέλια που εκτέθηκαν σε κυκλοσπορίνη *in utero* (10 mg/kg/ημέρα υποδορίως) εμφάνισαν 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) εμφάνισαν έμβρυα με αυξημένη επίπτωση ελλείμματος μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Αυτά τα ευρήματα δεν έχουν καταδειχθεί σε άλλα είδη και η σημασία τους για τον άνθρωπο είναι άγνωστη. Καμία διαταραχή της γονιμότητας δεν επιδείχθηκε σε μελέτες σε άρρενες και θήλειες αρουραίους.

Η κυκλοσπορίνη ελέγχθηκε σε αρκετές δοκιμασίες γονοτοξικότητας *in vitro* και *in vivo* χωρίς καμία ένδειξη κλινικά σημαντικής μεταλλαξιογόνου δράσης.

Μελέτες καρκινογένεσης διεξήχθησαν σε άρρενες και θήλειες αρουραίους και ποντικούς. Στη μελέτη 78 εβδομάδων σε ποντικούς, σε δόσεις των 1, 4 και 16 mg/kg/ημέρα, υπήρξε ένδειξη στατιστικώς σημαντικής τάσης για εμφάνιση λεμφοκυτταρικών λεμφωμάτων σε θήλειες και η επίπτωση των ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων σε άρρενες στη μεσαία δόση υπερέβη σημαντικά την τιμή ελέγχου. Στη μελέτη διάρκειας 24 μηνών σε αρουραίους που έγινε με δόσεις 0,5, 2 και 8 mg/kg/ημέρα, τα αδενώματα των νησιδίων του παγκρέατος υπερέβησαν σημαντικά το ποσοστό ελέγχου στο χαμηλό δοσολογικό επίπεδο. Τα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα και τα αδενώματα των νησιδίων του παγκρέατος δεν σχετίζονταν με τη δόση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο μαλακών καψακίων

Άνδρη αιθανόλη
Οξική τοκοφερόλη
Διαιθυλενογλυκολικός μονοαιθυλεστέρας
Ελαϋλικά πολυαιθυλενογλυκερίδια
Υδροξυστεατική πολυαιθυλενογλυκόλη

Κέλυφος καψακίου

Ζελατίνη
Γλυκερόλη
Προπυλενογλυκόλη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Οξείδιο του σιδήρου μαύρο (E172) (25mg και 100mg)
Απεσταγμένο νερό.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα μαλακά καψάκια διατίθενται σε μπλίστερ αλουμινίου-αλουμινίου των: 10, 20, 30, 50, 60 & 100 καψακίων

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

LIBYTEC ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

Λ. ΒΟΥΛΙΑΓΜΕΝΗΣ 24,

16777 ΕΛΛΗΝΙΚΟ, ΑΤΤΙΚΗ

Τηλ: 210- 9609960

Fax: 210-9638438

e-mail: info@libytec.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

25 mg: 48942/18/01-03-2019

50 mg: 23791/04-03-2019

100 mg: 48944/18/01-03-2019

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

1η έγκριση: 14-05-2008

Ανανέωση: 12-03-2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

ΗΗ/ΜΜ/ΕΕΕΕ