

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sandimmun Neoral 10 mg capsule molli
Sandimmun Neoral 25 mg capsule molli
Sandimmun Neoral 50 mg capsule molli
Sandimmun Neoral 100 mg capsule molli

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 10 mg di ciclosporina.

Eccipienti con effetto noto:

Etanolo: 10 mg/capsula. Sandimmun Neoral capsule molli contiene 11,8% v/v di etanolo (9,4% m/v).

Glicole propilenico: 10 mg/capsula.

Macrogolglicerolo idrossistearato/olio di ricino poliossile-40 idrogenato: 40,5 mg/capsula.

Ogni capsula contiene 25 mg di ciclosporina.

Eccipienti con effetto noto:

Etanolo: 25 mg/capsula. Sandimmun Neoral capsule molli contiene 11,8% v/v di etanolo (9,4% m/v).

Glicole propilenico: 25 mg/capsula.

Macrogolglicerolo idrossistearato/olio di ricino poliossile-40 idrogenato: 101,25 mg/capsula.

Ogni capsula contiene 50 mg di ciclosporina.

Eccipienti con effetto noto:

Etanolo: 50 mg/capsula. Sandimmun Neoral capsule molli contiene 11,8% v/v etanolo (9,4% m/v).

Glicole propilenico: 50 mg/capsula.

Macrogolglicerolo idrossistearato/olio di ricino poliossile-40 idrogenato: 202,5 mg/capsula.

Ogni capsula contiene 100 mg di ciclosporina.

Eccipienti con effetto noto:

Etanolo: 100 mg/capsula. Sandimmun Neoral capsule molli contiene 11,8% v/v etanolo (9,4% m/v).

Glicole propilenico: 100 mg/capsula.

Macrogolglicerolo idrossistearato/olio di ricino poliossile-40 idrogenato: 405,0 mg/capsula.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula molle

Capsule molli di gelatina di forma ovale, di colore giallo-bianco, con impresso "NVR 10" in rosso.

Capsule molli di gelatina di forma ovale, di colore blu-grigio, con impresso "NVR 25 mg" in rosso.

Capsule molli di gelatina di forma allungata, di colore giallo-bianco, con impresso "NVR 50 mg" in rosso.

Capsule molli di gelatina di forma allungata, di colore blu-grigio, con impresso "NVR 100 mg" in rosso.

4.1 Indicazioni terapeutiche

Indicazioni per il trapianto

Trapianto d'organo

Prevenzione del rigetto del trapianto d'organo solido.

Trattamento del rigetto cellulare di trapianto in pazienti che hanno ricevuto precedentemente altre terapie immunosoppressive.

Trapianto di midollo osseo

Prevenzione del rigetto del trapianto allogenico di midollo osseo e di cellule staminali.

Profilassi o trattamento della malattia da trapianto verso ospite (graft-versus-host disease, GVHD).

Indicazioni diverse dal trapianto

Uveite endogena

Trattamento dell'uveite posteriore o intermedia di origine non infettiva a rischio di grave perdita della funzione visiva, in pazienti nei quali le terapie convenzionali non sono risultate efficaci o provocano effetti indesiderati inaccettabili.

Trattamento dell'uveite di Behçet con ripetuti attacchi infiammatori a carico della retina nei pazienti senza manifestazioni neurologiche.

Sindrome nefrosica

Sindrome nefrosica steroideo-dipendente e steroideo-resistente dovuta a glomerulopatie primarie quali nefropatia a lesioni minime, glomerulosclerosi focale e segmentaria o glomerulonefrite membranosa.

Sandimmun Neoral può essere usato per indurre e mantenere la remissione della malattia. Può essere anche usato per mantenere la remissione indotta da corticosteroidi, consentendone la sospensione.

Artrite reumatoide

Trattamento dell'artrite reumatoide severa in fase attiva.

Psoriasi

Trattamento della psoriasi grave in pazienti in cui la terapia convenzionale è inappropriata o inefficace.

Dermatite atopica

Sandimmun Neoral è indicato nei pazienti con dermatite atopica grave quando è richiesta una terapia sistemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Gli intervalli posologici riportati per la somministrazione orale devono essere intesi solo come indicazioni di riferimento.

Le dosi giornaliere di Sandimmun Neoral devono essere somministrate in due dosi refratte distribuite in parti uguali durante la giornata. Si raccomanda che Sandimmun Neoral sia somministrato secondo un programma regolare per quanto riguarda l'orario e in relazione ai pasti.

Sandimmun Neoral deve essere prescritto solo da o in stretta collaborazione con un medico esperto in terapia immunosoppressiva e/o trapianto d'organo.

Trapianto

Trapianto d'organo solido

Il trattamento con Sandimmun Neoral deve iniziare entro 12 ore prima dell'intervento chirurgico con la somministrazione di una dose di 10-15 mg/kg somministrata in 2 dosi refratte. Questa dose deve essere mantenuta come dose giornaliera per 1-2 settimane dopo l'intervento ed essere ridotta gradualmente secondo i protocolli di immunosoppressione locali sulla base dei livelli ematici, fino al raggiungimento di una dose di mantenimento raccomandata di circa 2-6 mg/kg somministrata in 2 dosi refratte.

Quando Sandimmun Neoral è somministrato con altri immunosoppressori (es. con corticosteroidi o come parte di una terapia triplice o quadruplica), possono essere impiegate dosi più basse (es. 3-6 mg/kg suddivisi in 2 dosi refratte per il trattamento iniziale).

Trapianto di midollo osseo

La dose iniziale deve essere somministrata il giorno precedente il trapianto. Nella maggior parte dei casi, per questo scopo si preferisce usare Sandimmun concentrato per soluzione per infusione. La dose raccomandata per via endovenosa è 3-5 mg/kg/die. L'infusione è mantenuta allo stesso livello di dose nel periodo immediatamente successivo al trapianto per una durata non superiore a 2 settimane, prima di passare alla terapia di mantenimento per via orale con Sandimmun Neoral alla dose giornaliera di circa 12,5 mg/kg in 2 somministrazioni refratte.

Il trattamento di mantenimento deve essere protratto per almeno 3 mesi (e preferibilmente per 6 mesi) prima di ridurre la dose gradualmente a zero entro 1 anno dopo il trapianto.

Qualora la terapia iniziale sia effettuata con Sandimmun Neoral, la dose giornaliera raccomandata è 12,5-15 mg/kg suddivisa in 2 somministrazioni refratte, a partire dal giorno prima del trapianto.

In presenza di disturbi gastrointestinali che potrebbero ridurre l'assorbimento del farmaco, possono essere necessarie dosi maggiori di Sandimmun Neoral o l'uso di Sandimmun per via endovenosa.

In alcuni pazienti, dopo la sospensione del trattamento con ciclosporina può instaurarsi una GVHD, ma di solito si ottiene una risposta favorevole con la ripresa della terapia. In questi casi si deve somministrare una dose di carico iniziale di 10-12,5 mg/kg, seguita dalla somministrazione giornaliera per via orale della dose di mantenimento che è risultata adeguata in precedenza. Basse dosi di Sandimmun Neoral devono essere impiegate per il trattamento di una lieve GVHD di tipo cronico.

Indicazioni diverse dal trapianto

Quando Sandimmun Neoral è utilizzato in indicazioni note diverse dal trapianto, devono essere rispettate le seguenti precauzioni di carattere generale:

Prima di iniziare il trattamento deve essere determinato accuratamente il valore pre-trattamento della funzionalità renale mediante almeno due determinazioni. La velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR), calcolata mediante l'utilizzo della formula MDRD, può essere utilizzata negli adulti per stimare la funzionalità renale e deve essere utilizzata una formula appropriata per valutare la eGFR nei pazienti pediatrici. Poiché Sandimmun Neoral può compromettere la funzione renale, è necessario valutare frequentemente la funzione renale. Se la eGFR diminuisce di oltre il 25% rispetto al valore basale in più di una misurazione, la dose di Sandimmun Neoral deve essere ridotta del 25-50%. Se la diminuzione della eGFR rispetto al basale supera il 35%, si deve prendere in considerazione un'ulteriore riduzione della dose di Sandimmun Neoral. Queste raccomandazioni si applicano anche se i valori del paziente rimangono entro l'intervallo di normalità del laboratorio. Se entro un mese la riduzione del dosaggio non è efficace nel migliorare la eGFR, il trattamento con Sandimmun Neoral deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4).

E' necessario il controllo regolare della pressione arteriosa.

Prima di iniziare la terapia è necessaria la determinazione della bilirubina e dei parametri che valutano la funzione epatica, durante il trattamento si raccomanda un attento monitoraggio. Determinazioni dei lipidi sierici, potassio, magnesio e acido urico sono consigliabili prima del trattamento e periodicamente durante il trattamento.

Il controllo occasionale dei livelli ematici di ciclosporina può essere importante nelle indicazioni diverse dal trapianto, ad es. quando Sandimmun Neoral è somministrato in associazione a sostanze che possono interferire con la farmacocinetica della ciclosporina o nel caso di risposta clinica insolita (ad es. mancanza di efficacia o aumentata intolleranza al farmaco che si manifesta come disfunzione renale).

La via orale è la normale via di somministrazione. Se si usa il concentrato per soluzione per infusione, si deve prestare particolare attenzione alla somministrazione per via endovenosa di un dosaggio adeguato corrispondente al dosaggio somministrato per via orale. Si raccomanda di consultarsi con un medico esperto nell'uso della ciclosporina.

Ad eccezione di pazienti con uveite endogena con rischio per la vista e di bambini con sindrome nefrosica, la dose totale giornaliera non deve mai superare 5 mg/kg.

Per il trattamento di mantenimento si deve determinare su base individuale la minima dose efficace e ben tollerata.

Il trattamento con Sandimmun Neoral deve essere interrotto nei pazienti che, entro un dato intervallo di tempo (vedere sotto per informazioni specifiche), non raggiungono una risposta adeguata o nei quali la dose efficace non è compatibile con le norme per la sicurezza del trattamento.

Uveite endogena

Per indurre la remissione si raccomanda di iniziare con 5 mg/kg/die per via orale suddivisi in 2 somministrazioni fino al raggiungimento della remissione dell'infiammazione attiva dell'uvea e del miglioramento dell'acuità visiva. In casi refrattari, la dose può essere aumentata a 7 mg/kg/die per un limitato periodo.

Per ottenere la remissione iniziale o per controllare attacchi infiammatori oculari, possono essere somministrati in concomitanza corticosteroidi per via sistemica a dosi giornaliere di 0,2-0,6 mg/kg di prednisone o di altri corticosteroidi qualora il solo Sandimmun Neoral non sia sufficiente a controllare la situazione. Dopo 3 mesi il dosaggio dei corticosteroidi può essere ridotto alla minima dose efficace.

Per la terapia di mantenimento la dose deve essere diminuita gradatamente alla minima dose efficace. Durante la fase di remissione la dose non deve superare i 5 mg/kg/die.

Si devono escludere cause infettive di uveite prima di poter usare immunosoppressori.

Sindrome nefrosica

Per indurre la remissione, la dose giornaliera raccomandata è somministrata in 2 dosi orali refratte.

Se la funzionalità renale (ad eccezione della proteinuria) è normale, la dose giornaliera raccomandata è la seguente:

- adulti: 5 mg/kg
- bambini: 6 mg/kg

In pazienti con funzionalità renale alterata, la dose iniziale non deve superare 2,5 mg/kg/die.

E' raccomandato l'uso di Sandimmun Neoral in associazione a basse dosi di corticosteroidi per uso orale se l'effetto del solo Sandimmun Neoral non sia soddisfacente, in particolare in pazienti steroide-resistenti.

Il tempo per ottenere un miglioramento varia da 3 a 6 mesi a seconda del tipo di glomerulopatia. Se non è stato osservato alcun miglioramento dopo questo periodo di tempo previsto per il miglioramento, la terapia con Sandimmun Neoral deve essere interrotta.

E' necessario regolare le dosi su base individuale a seconda dell'efficacia (proteinuria) e della sicurezza, ma senza superare 5 mg/kg/die negli adulti e 6 mg/kg/die nei bambini.

Per la terapia di mantenimento la dose deve essere diminuita gradatamente alla minima dose efficace.

Artrite reumatoide

Per le prime 6 settimane di trattamento la dose raccomandata è 3 mg/kg/die per via orale suddivisa in 2 somministrazioni. Se l'effetto è insufficiente, la dose giornaliera può essere aumentata gradualmente, in assenza di problemi di tollerabilità, ma non deve superare i 5 mg/kg. Per ottenere la piena efficacia, possono essere necessarie fino a 12 settimane di trattamento con Sandimmun Neoral.

Per la terapia di mantenimento la dose deve essere titolata su base individuale alla minima dose efficace in accordo alla tollerabilità.

Sandimmun Neoral può essere somministrato in associazione a basse dosi di corticosteroidi e/o antiinfiammatori non steroidei (FANS) (vedere paragrafo 4.4). Sandimmun Neoral può essere somministrato anche in associazione a basse dosi settimanali di metotrexato in pazienti con risposta non soddisfacente alla monoterapia con metotrexato, iniziando con una dose di Sandimmun Neoral pari a 2,5 mg/kg suddivisa in 2 somministrazioni giornaliere, con la possibilità di aumentare la dose a seconda della tollerabilità mostrata dal paziente.

Psoriasi

Il trattamento di Sandimmun Neoral deve essere prescritto da medici esperti nella diagnosi e nel trattamento della psoriasi. A causa della variabilità di questa malattia, la terapia deve essere individualizzata. Per indurre la remissione la dose iniziale raccomandata è 2,5 mg/kg/die somministrata per via orale in 2 dosi refratte. Se non si osserva un miglioramento entro 1 mese, la dose giornaliera può essere aumentata gradualmente ma non deve superare 5 mg/kg. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non mostrano una sufficiente risposta delle lesioni psoriasiche entro 6 settimane di terapia alla dose di 5 mg/kg/die, o nei pazienti in cui la dose efficace non è compatibile con le norme per la sicurezza del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Dosi iniziali di 5 mg/kg/die sono giustificate nei pazienti la cui condizione clinica richiede un rapido miglioramento. Una volta raggiunta una risposta soddisfacente, il trattamento con Sandimmun Neoral può essere interrotto e una successiva recidiva può essere trattata nuovamente con Sandimmun Neoral alla dose precedentemente efficace. In alcuni pazienti può essere necessario il mantenimento continuativo della terapia.

Per la terapia di mantenimento, la dose deve essere titolata su base individuale alla minima dose efficace e non deve superare 5 mg/kg/die.

Dermatite atopica

Il trattamento di Sandimmun Neoral deve essere prescritto da medici esperti nella diagnosi e nel trattamento della dermatite atopica. A causa della variabilità di questa malattia, la terapia deve essere individualizzata. L'intervallo di dose raccomandato è 2,5-5 mg/kg/die in 2 dosi orali refratte. Se una dose iniziale di 2,5 mg/kg/die non determina una risposta soddisfacente entro 2 settimane di terapia, la dose giornaliera può essere rapidamente aumentata fino ad un massimo di 5 mg/kg. In casi molto gravi, è più probabile che si verifichi un controllo rapido ed adeguato della malattia con una dose iniziale di 5 mg/kg/die. Una volta raggiunta una risposta soddisfacente, la dose deve essere ridotta gradualmente e, se possibile, il trattamento con Sandimmun Neoral deve essere interrotto. Una ricaduta successiva può essere trattata con un ulteriore ciclo di Sandimmun Neoral.

Sebbene un ciclo di 8 settimane di terapia possa essere sufficiente per raggiungere la remissione, è stato dimostrato che il trattamento fino ad 1 anno è efficace e ben tollerato purché vengano seguite le linee guida di monitoraggio.

Passaggio da Sandimmun formulazioni orali a Sandimmun Neoral

I dati disponibili indicano che dopo il passaggio da Sandimmun per via orale a Sandimmun Neoral alla stessa dose (1:1), le concentrazioni minime di ciclosporina nel sangue intero risultano paragonabili. In molti pazienti si può tuttavia osservare un aumento della concentrazione massima (C_{max}) ed un incremento dell'esposizione al principio attivo (AUC). In una piccola percentuale di pazienti queste variazioni sono più marcate e possono essere clinicamente rilevanti. Inoltre l'assorbimento della ciclosporina dalla formulazione Sandimmun Neoral è meno variabile e la correlazione tra le concentrazioni minime di ciclosporina e l'esposizione al farmaco (in termini di AUC) è maggiore rispetto alla formulazione orale di Sandimmun.

Poiché il passaggio da Sandimmun per via orale a Sandimmun Neoral può determinare un aumento dell'esposizione alla ciclosporina, devono essere osservate le seguenti precauzioni:

In pazienti sottoposti a trapianto, Sandimmun Neoral deve essere iniziato alla stessa dose giornaliera che era utilizzata in precedenza con Sandimmun per via orale. I livelli minimi di ciclosporina nel sangue intero devono essere controllati entro 4-7 giorni dal passaggio a Sandimmun Neoral. Inoltre, i parametri clinici indicativi della sicurezza del farmaco, quali la funzionalità renale e la pressione arteriosa, devono essere controllati nei primi 2 mesi dopo il passaggio. Se i livelli ematici minimi di

ciclosporina sono fuori dall'intervallo terapeutico e/o si verifica il peggioramento dei parametri clinici indicativi della sicurezza, si deve adeguare conseguentemente la posologia del farmaco.

In pazienti trattati per indicazioni diverse dal trapianto, Sandimmun Neoral deve essere iniziato alla stessa dose giornaliera che era utilizzata in precedenza con Sandimmun per via orale. Due, 4 e 8 settimane dopo il passaggio, devono essere controllate la funzionalità renale e la pressione arteriosa. Se la pressione arteriosa aumenta significativamente oltre il valore precedente il passaggio o se la eGFR diminuisce di oltre il 25% rispetto al valore misurato prima della terapia con Sandimmun per via orale in più di una misurazione, la dose deve essere ridotta (vedere anche "Precauzioni addizionali" nel paragrafo 4.4). In caso di tossicità inattesa o di assenza di efficacia della ciclosporina, devono essere controllati anche i livelli ematici minimi.

Passaggio tra formulazioni orali di ciclosporina

Il passaggio da una formulazione orale di ciclosporina a un'altra deve essere fatto sotto la supervisione del medico, incluso il monitoraggio dei livelli di ciclosporina nel sangue per i pazienti trapiantati.

Popolazioni speciali

Pazienti con insufficienza renale

Tutte le indicazioni

La ciclosporina va incontro a una minima eliminazione renale e la sua farmacocinetica non è ampiamente influenzata dall'insufficienza renale (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia, per il suo potenziale nefrotossico (vedere paragrafo 4.8), si raccomanda di monitorare attentamente la funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Indicazioni diverse dal trapianto

Ad eccezione dei pazienti in trattamento per la sindrome nefrosica, i pazienti con funzionalità renale compromessa non devono assumere ciclosporina (vedere sottoparagrafo su precauzioni addizionali in indicazioni diverse dal trapianto al paragrafo 4.4). Nei pazienti con sindrome nefrosica con funzionalità renale compromessa, la dose iniziale non deve superare 2,5 mg/kg/die.

Pazienti con compromissione epatica

La ciclosporina è ampiamente metabolizzata dal fegato. Nei pazienti con compromissione epatica può essere osservato un aumento di circa 2-3 volte dell'esposizione alla ciclosporina. Può essere necessario ridurre il dosaggio nei pazienti con grave compromissione epatica per mantenere i livelli ematici entro l'intervallo target raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2) e si raccomanda di monitorare i livelli ematici di ciclosporina fino al raggiungimento di livelli stabili.

Popolazione pediatrica

Studi clinici hanno incluso bambini a partire da 1 anno di età in poi. In diversi studi, i pazienti pediatrici hanno richiesto e tollerato dosi di ciclosporina per kg di peso corporeo più elevate di quelle usate negli adulti.

L'uso di Sandimmun Neoral nei bambini in indicazioni diverse dal trapianto non è raccomandato ad eccezione della sindrome nefrosica (vedere paragrafo 4.4).

Anziani (65 anni e oltre)

L'esperienza con Sandimmun Neoral negli anziani è limitata.

Negli studi clinici con ciclosporina orale nell'artrite reumatoide, i pazienti a partire da 65 anni di età avevano una maggiore probabilità di sviluppare ipertensione sistolica durante il trattamento e di mostrare un aumento della creatinina sierica $\geq 50\%$ rispetto al basale dopo 3-4 mesi di terapia.

Nel paziente anziano la dose deve essere individuata con attenzione, iniziando di solito con il livello più basso dell'intervallo terapeutico, considerata la maggiore frequenza di una riduzione della funzionalità epatica, renale o cardiaca, di patologie o terapie concomitanti e di un aumento della suscettibilità per le infezioni.

Modo di somministrazione

Uso orale

Le capsule di Sandimmun Neoral devono essere inghiottite intere.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Associazione con prodotti contenenti *Hypericum perforatum* (erba di San Giovanni) (vedere paragrafo 4.5).

Associazione con medicinali che sono substrati per la pompa di efflusso multifarmaco, glicoproteina-P o per i peptidi di trasporto degli anioni organici (OATP) e per i quali le elevate concentrazioni plasmatiche sono associate ad eventi avversi gravi e/o minacciosi per la vita, ad es. bosentan, dabigatran etexilato e aliskiren (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Supervisione del medico

Sandimmun Neoral deve essere prescritto solo da medici specialisti che abbiano esperienza di terapia immunosoppressiva e che possano garantire un adeguato follow-up, che include regolari visite mediche complete, misurazione della pressione arteriosa e controlli dei parametri di sicurezza di laboratorio. I pazienti sottoposti a trapianto che ricevono questo medicinale devono essere seguiti da centri attrezzati con laboratori adatti e personale medico di supporto adeguato. Il medico responsabile della terapia di mantenimento deve ricevere le informazioni complete per il monitoraggio del paziente.

Linfomi e altre neoplasie

Come altri immunosoppressori, la ciclosporina aumenta il rischio di insorgenza di linfomi e altre neoplasie maligne, in particolare quelle della cute. L'aumento del rischio sembra essere correlato al grado e alla durata dell'immunosoppressione piuttosto che all'uso di agenti specifici.

Per questo motivo un regime di trattamento comprendente diversi immunosoppressori (ciclosporina inclusa) deve essere usato con attenzione in quanto può portare a patologie linfoproliferative e neoplasie d'organo, alcune delle quali con esito mortale.

A causa del potenziale rischio di neoplasie maligne cutanee, i pazienti in trattamento con Sandimmun Neoral, in particolare quelli in trattamento per psoriasi o dermatite atopica, devono essere avvisati di evitare l'esposizione eccessiva al sole senza protezione e non devono essere esposti contemporaneamente a raggi ultravioletti B o a fotochemioterapia con PUVA.

Infezioni

Come altri immunosoppressori, la ciclosporina predispone i pazienti allo sviluppo di diverse infezioni batteriche, micotiche, parassitarie e virali, spesso con patogeni opportunisti. In pazienti trattati con ciclosporina è stata osservata l'attivazione di infezioni latenti da poliomavirus che possono condurre a nefropatia associata a poliomavirus (PVAN), soprattutto nefropatia da virus BK (BKVN) o a leucoencefalopatia progressiva multifocale (PML) associata a virus JC. Queste condizioni sono spesso correlate ad una elevata carica immunosoppressiva totale e devono essere prese in considerazione nella diagnosi differenziale di pazienti immunosoppressi con funzione renale in deterioramento o sintomi neurologici. Sono stati riportati esiti gravi e/o fatali. Devono essere impiegate strategie profilattiche e terapeutiche efficaci, in modo particolare in pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva multipla a lungo termine.

Tossicità renale

Una complicazione frequente e potenzialmente grave, un aumento della creatinina sierica e dell'urea, può insorgere durante la terapia con Sandimmun Neoral. Queste alterazioni funzionali sono dose-dipendenti e sono inizialmente reversibili, rispondendo di solito a una riduzione della dose. Durante il trattamento a lungo termine, alcuni pazienti possono sviluppare alterazioni strutturali del rene (es. fibrosi interstiziale), per le quali, nei pazienti sottoposti a trapianto di rene, deve essere formulata una diagnosi differenziale con il rigetto nel trapianto di rene. Pertanto è richiesto un controllo frequente

della funzionalità renale secondo le linee guida locali per l'indicazione in questione (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Epatotossicità

Sandimmun Neoral può determinare anche aumenti dose-dipendenti, reversibili della bilirubinemia e degli enzimi epatici (vedere paragrafo 4.8). Ci sono stati casi da studi clinici e segnalazioni spontanee di epatotossicità e danno epatico incluse colestasi, ittero, epatite ed infarto epatico in pazienti trattati con ciclosporina. La maggior parte delle segnalazioni includevano pazienti con comorbidità significative, condizioni sottostanti ed altri fattori confondenti incluse complicanze infettive e terapie concomitanti con potenziale epatotossico. In alcuni casi, principalmente nei pazienti trapiantati, sono stati segnalati esiti fatali (vedere paragrafo 4.8). E' necessario un controllo accurato dei parametri di valutazione della funzionalità epatica e i valori anormali possono richiedere la riduzione del dosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Anziani (65 anni e oltre)

Nei pazienti anziani la funzionalità renale deve essere monitorata con particolare attenzione.

Monitoraggio dei livelli ematici di ciclosporina (vedere paragrafo 4.2)

Quando Sandimmun Neoral è utilizzato nei pazienti trapiantati, il monitoraggio routinario dei livelli ematici di ciclosporina è una importante misura di sicurezza. Per il monitoraggio dei livelli ematici di ciclosporina nel sangue intero è preferibile l'impiego di metodi basati su anticorpi monoclonali specifici (determinazione del farmaco immodificato); può essere anche usato un metodo HPLC, in grado anch'esso di determinare il farmaco immodificato. Se viene utilizzato il plasma o il siero, deve essere seguito un protocollo standard di separazione (tempo e temperatura). Per il monitoraggio iniziale dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato, per assicurare un dosaggio che fornisca una adeguata immunosoppressione, si deve usare l'anticorpo monoclonale specifico, o effettuare determinazioni contemporanee impiegando sia l'anticorpo monoclonale specifico che quello non specifico.

Nei pazienti non trapiantati si raccomanda il monitoraggio occasionale dei livelli ematici di ciclosporina, ad es. quando Sandimmun Neoral è somministrato in associazione a sostanze che possono interferire con la farmacocinetica della ciclosporina o in caso di risposta clinica insolita (ad es. mancanza di efficacia o aumento dell'intolleranza al farmaco che si manifesta anche come disfunzione renale).

E' necessario tenere presente che la concentrazione di ciclosporina nel sangue, nel plasma o nel siero è soltanto uno dei molti fattori che contribuiscono allo stato clinico del paziente. I risultati devono quindi essere impiegati solo come guida alla determinazione del dosaggio, insieme agli altri parametri clinici e di laboratorio.

Iperensione

Durante la terapia con Sandimmun Neoral, è necessario controllare regolarmente la pressione arteriosa. In caso si manifesti ipertensione, deve essere adottata un'adeguata terapia antipertensiva. Si deve preferire un medicinale antipertensivo che non interferisca con la farmacocinetica della ciclosporina, es. isradipina (vedere paragrafo 4.5).

Aumento dei lipidi ematici

Poiché è stato riportato che Sandimmun Neoral induce un lieve aumento reversibile dei lipidi ematici, è consigliabile valutarne i livelli prima del trattamento e dopo il primo mese di terapia. In caso di aumento, si deve considerare l'assunzione di una dieta ipolipidica e, se necessario, la riduzione del dosaggio di ciclosporina.

Iperkaliemia

La ciclosporina aumenta il rischio di iperkaliemia, soprattutto in pazienti con disfunzione renale. Si raccomanda una particolare attenzione anche quando la ciclosporina viene somministrata contemporaneamente a medicinali risparmiatori di potassio (ad es. diuretici risparmiatori di potassio, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), antagonisti del recettore dell'angiotensina II) o medicinali contenenti potassio, nonché in caso di pazienti sottoposti a una dieta ricca di potassio. In questi casi si raccomanda un controllo dei livelli di potassio.

Ipomagnesiemia

La ciclosporina incrementa la clearance del magnesio. Ciò può determinare ipomagnesiemia sintomatica soprattutto nel periodo immediatamente successivo al trapianto. E' pertanto raccomandato un controllo dei livelli di magnesio sierico nel periodo immediatamente successivo al trapianto, soprattutto in presenza di sintomi/segni neurologici. Se ritenuto necessario, devono essere somministrati degli integratori di magnesio.

Iperuricemia

Si richiede attenzione nel trattamento di pazienti con iperuricemia.

Vaccini vivi attenuati

Durante il trattamento con ciclosporina, le vaccinazioni possono essere meno efficaci. L'impiego di vaccini vivi attenuati deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

Interazioni

Si deve prestare cautela quando la ciclosporina è somministrata contemporaneamente a farmaci che aumentano o diminuiscono sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina mediante l'inibizione o l'induzione di CYP3A4 e/o glicoproteina-P (vedere paragrafo 4.5).

Deve essere monitorata la tossicità renale quando si inizia l'uso di ciclosporina con principi attivi che aumentano i livelli di ciclosporina o con sostanze che manifestano sinergia nefrotossica (vedere paragrafo 4.5).

Deve essere evitato l'uso concomitante di ciclosporina e tacrolimus (vedere paragrafo 4.5).

La ciclosporina è un inibitore del CYP3A4, della pompa di efflusso multifarmaco glicoproteina-P, delle proteine di trasporto di anioni organici (OATP) e può aumentare i livelli plasmatici di medicinali somministrati contemporaneamente che sono substrati di questo enzima e/o trasportatore. Si deve prestare attenzione quando la ciclosporina è somministrata contemporaneamente a questi medicinali o l'uso concomitante deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5). La ciclosporina aumenta l'esposizione agli inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine). In caso di somministrazione concomitante con ciclosporina, il dosaggio delle statine deve essere ridotto e l'uso concomitante di alcune statine deve essere evitato secondo le raccomandazioni riportate nei rispettivi fogli illustrativi. La terapia con le statine necessita di essere temporaneamente sospesa o interrotta in pazienti con segni e sintomi di miopatia o in quelli con fattori di rischio predisponenti a un grave danno renale secondario a rhabdomiolisi, insufficienza renale inclusa (vedere paragrafo 4.5).

A seguito della somministrazione concomitante di ciclosporina e *lercanidipina*, si è osservato un aumento dell'AUC di lercanidipina di tre volte e dell'AUC di ciclosporina del 21%. Pertanto l'associazione simultanea di ciclosporina e lercanidipina deve essere evitata. La somministrazione di ciclosporina 3 ore dopo quella di lercanidipina non ha determinato alcuna modifica dell'AUC di lercanidipina ma l'AUC di ciclosporina è aumentata del 27%. Pertanto questa combinazione deve essere somministrata con cautela con un intervallo di almeno 3 ore.

Eccipienti speciali: Olio di ricino poliossile 40

Sandimmun Neoral contiene olio di ricino poliossile 40 che può causare disturbi gastrici e diarrea.

Eccipienti speciali: Etanolo

Sandimmun Neoral contiene circa 12 vol % di etanolo. Una dose di 500 mg di Sandimmun Neoral contiene 500 mg di etanolo equivalenti a circa 15 ml di birra o 5 ml di vino. Può essere dannoso per pazienti alcolisti e deve essere tenuto in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei pazienti affetti da malattia epatica o epilessia o nel caso il paziente sia un bambino.

Precauzioni aggiuntive in indicazioni diverse dal trapianto

Pazienti con funzionalità renale compromessa (ad eccezione dei pazienti affetti da sindrome nefrosica con un grado di insufficienza renale accettabile), ipertensione non controllata, infezioni non controllate o qualsiasi tipo di neoplasia maligna non devono assumere ciclosporina.

Prima di iniziare il trattamento deve essere valutata accuratamente la funzionalità renale al basale mediante almeno due determinazioni della eGFR. La funzionalità renale deve essere valutata frequentemente durante la terapia per permettere aggiustamenti di dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Precauzioni aggiuntive per l'uveite endogena

Sandimmun deve essere somministrato con cautela nei pazienti con sindrome di Behçet con coinvolgimento neurologico. Lo stato neurologico di questi pazienti deve essere attentamente monitorato.

Vi è solo una limitata esperienza di impiego di Sandimmun Neoral in bambini con uveite endogena.

Precauzioni aggiuntive per la sindrome nefrosica

Pazienti con funzionalità renale anomala al basale devono essere trattati inizialmente con la dose di 2,5 mg/kg/die e devono essere controllati molto attentamente.

In alcuni pazienti può essere difficile diagnosticare una disfunzione renale indotta da Sandimmun Neoral a causa delle alterazioni della funzionalità renale correlate alla sindrome nefrosica stessa. Ciò spiega perché, in rari casi, siano state osservate alterazioni strutturali renali associate a Sandimmun Neoral senza aumenti della creatinina sierica. Deve essere presa in considerazione l'esecuzione di una biopsia renale per pazienti con lievi lesioni nefropatiche steroide-dipendenti in cui è stato somministrato Sandimmun Neoral per più di 1 anno.

In pazienti con sindrome nefrosica trattati con immunosoppressori (ciclosporina compresa) sono stati riportati occasionalmente casi di neoplasie maligne (compreso il linfoma di Hodgkin).

Precauzioni aggiuntive per l'artrite reumatoide

Dopo 6 mesi di terapia, la funzionalità renale deve essere valutata ogni 4-8 settimane in rapporto alla stabilità della malattia, ai farmaci somministrati contemporaneamente e alle malattie concomitanti. È necessario un monitoraggio più frequente nel caso si aumenti la dose di Sandimmun Neoral o si inizi un trattamento concomitante con un FANS o se ne incrementi il dosaggio. L'interruzione della terapia con Sandimmun Neoral può essere necessaria anche se, nel corso del trattamento, si sviluppa un'ipertensione non controllabile con un'appropriata terapia.

Al pari di altri trattamenti a lungo termine con farmaci immunosoppressori, si deve tenere presente la possibilità di un aumento del rischio di insorgenza di malattie linfoproliferative. Si deve prestare particolare attenzione quando Sandimmun Neoral viene somministrato in associazione con metotrexato a causa di effetti nefrotossici sinergici.

Precauzioni aggiuntive per la psoriasi

Si raccomanda l'interruzione della terapia con Sandimmun Neoral se, nel corso del trattamento, si sviluppa un'ipertensione non controllabile con un'appropriata terapia.

I pazienti anziani devono essere trattati solo in caso di psoriasi invalidante e la funzionalità renale deve essere accuratamente controllata.

Vi è solo una limitata esperienza di impiego di Sandimmun Neoral in bambini con psoriasi.

Nei pazienti con psoriasi trattati con ciclosporina, come in quelli trattati con terapie immunosoppressive convenzionali, è stata segnalata la comparsa di neoplasie maligne (soprattutto cutanee). Lesioni cutanee non tipiche della psoriasi, che potrebbero far pensare a lesioni neoplastiche o pre-neoplastiche maligne, devono essere sottoposte a biopsia prima di iniziare il trattamento con Sandimmun Neoral. I pazienti che presentano alterazioni cutanee neoplastiche o pre-neoplastiche maligne devono iniziare il trattamento con Sandimmun Neoral solo dopo un adeguato trattamento di tali lesioni e solo se non esistono alternative terapeutiche efficaci.

In pochi pazienti psoriasici trattati con Sandimmun Neoral sono occorsi disturbi linfoproliferativi. Questi sono risultati sensibili a una pronta interruzione del trattamento.

I pazienti trattati con Sandimmun Neoral non devono esporsi contemporaneamente a raggi ultravioletti B o fotochemioterapia con PUVA.

Precauzioni addizionali per la dermatite atopica

Si raccomanda l'interruzione della terapia con Sandimmun Neoral se, nel corso del trattamento, si sviluppa un'ipertensione non controllabile con un'appropriata terapia.

L'esperienza con Sandimmun Neoral in bambini con dermatite atopica è limitata.

I pazienti anziani devono essere trattati solo in caso di dermatite atopica invalidante e la funzionalità renale deve essere accuratamente controllata.

Una linfadenopatia benigna è di solito associata a una riacutizzazione della dermatite atopica e scompare sempre spontaneamente o con il miglioramento generale della malattia.

La linfadenopatia osservata durante il trattamento con ciclosporina va controllata regolarmente.

Nel caso la linfadenopatia persista, malgrado il miglioramento della dermatite atopica, si deve effettuare una biopsia come misura precauzionale per accertare l'assenza di un linfoma.

Si deve consentire la risoluzione di infezioni attive da herpes simplex prima di iniziare il trattamento con Sandimmun Neoral; tuttavia, se occorrono durante la terapia, queste infezioni non sono necessariamente motivo di interruzione del trattamento, a meno che non siano gravi.

Le infezioni cutanee da *Staphylococcus aureus* non sono una controindicazione assoluta alla terapia con Sandimmun Neoral, ma devono essere controllate con agenti antibatterici idonei. Deve essere evitata la somministrazione orale di eritromicina, che ha il potenziale di aumentare la concentrazione ematica di ciclosporina (vedere paragrafo 4.5). In assenza di una alternativa terapeutica, si raccomanda di controllare attentamente i livelli ematici di ciclosporina, la funzionalità renale, nonché eventuali effetti indesiderati di ciclosporina.

I pazienti trattati con Sandimmun Neoral non devono esporsi contemporaneamente a raggi ultravioletti B o fotochemioterapia con PUVA.

Uso pediatrico in indicazioni diverse dal trapianto

Ad eccezione del trattamento della sindrome nefrosica, non è disponibile una adeguata esperienza con Sandimmun Neoral. L'uso nei bambini di età inferiore ai 16 anni in indicazioni diverse dal trapianto non è raccomandato ad eccezione della sindrome nefrosica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni con medicinali

Dei diversi farmaci che interagiscono con la ciclosporina, vengono di seguito elencati quelli per cui sono state adeguatamente comprovate le interazioni e che determinano conseguenze cliniche.

E' noto che vari farmaci sono in grado di aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche o ematiche di ciclosporina, agendo per inibizione competitiva o induzione degli enzimi coinvolti nel suo metabolismo, in particolare il CYP3A4.

La ciclosporina è anche un inibitore del CYP3A4, glicoproteina-P trasportatore di efflusso multifarmaco e proteine trasportatori di anioni organici (OATP), e può aumentare i livelli plasmatici di farmaci concomitanti che sono substrati dello stesso enzima e/o del trasportatore.

Medicinali noti per ridurre o aumentare la biodisponibilità della ciclosporina: Nei pazienti trapiantati si devono misurare frequentemente i livelli di ciclosporina e, se necessario, correggerne il dosaggio, in particolare durante l'inizio o la sospensione di medicinali somministrati in concomitanza. Nei pazienti non sottoposti a trapianto, il rapporto tra livelli ematici ed effetti clinici è meno consolidato. Qualora vengano somministrati in concomitanza a ciclosporina medicinali noti per aumentarne i livelli, potrebbero essere più appropriati una frequente valutazione della funzione renale ed un

attento monitoraggio degli effetti collaterali correlati alla ciclosporina rispetto alla determinazione dei livelli ematici.

Medicinali che diminuiscono i livelli di ciclosporina

E' atteso che tutti gli induttori del CYP3A4 e/o della glicoproteina-P diminuiscono i livelli di ciclosporina. Esempi di medicinali che diminuiscono i livelli di ciclosporina sono:

Barbiturici, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina; nafcillina, sulfadimidina e.v; probucolo, orlistat, hypericum perforatum (erba di San Giovanni), ticlopidina, sulfonpirazone, terbinafina, bosentan.

I prodotti contenenti *Hypericum perforatum* (erba di San Giovanni) non devono essere usati in concomitanza con Sandimmun Neoral a causa del rischio di diminuzione dei livelli ematici di ciclosporina e quindi di riduzione dell'effetto (vedere paragrafo 4.3).

Rifampicina induce il metabolismo intestinale ed epatico della ciclosporina. Durante la somministrazione concomitante potrebbe essere necessario aumentare le dosi di ciclosporina di 3-5 volte.

Otreotide diminuisce l'assorbimento orale della ciclosporina quindi può essere necessario un aumento del 50% della dose di ciclosporina o un passaggio alla somministrazione endovenosa.

Medicinali che aumentano i livelli di ciclosporina

Tutti gli inibitori del CYP3A4 e/o della glicoproteina-P possono portare ad un aumento dei livelli di ciclosporina. Esempi sono:

Nicardipina, metoclopramide, contraccettivi orali, metilprednisolone (dosi elevate), allopurinolo, acido colico e derivati, inibitori della proteasi, imatinib, colchicina, nefazodone.

Antibiotici macrolidi: Eritromicina può aumentare di 4-7 volte l'esposizione alla ciclosporina, talvolta causando nefrotossicità. E' stato riportato che la *claritromicina* raddoppi l'esposizione alla ciclosporina. *Azitromicina* aumenta i livelli di ciclosporina di circa il 20%.

Antibiotici azolici: Ketoconazolo, fluconazolo, itraconazolo e voriconazolo possono aumentare di più del doppio l'esposizione alla ciclosporina.

Verapamil aumenta le concentrazioni ematiche di ciclosporina di 2-3 volte.

La somministrazione concomitante di *telaprevir* ha determinato un aumento di circa 4,64 volte dell'esposizione normalizzata a dosi di ciclosporina (AUC).

Amiodarone aumenta sensibilmente la concentrazione plasmatica della ciclosporina contemporaneamente ad un aumento della creatinina sierica. Questa interazione può verificarsi molto tempo dopo la sospensione dell'amiodarone a causa della sua emivita molto lunga (circa 50 giorni).

E' stato riportato che *danazolo* aumenta le concentrazioni ematiche di ciclosporina di circa il 50%.

Diltiazem (a dosi di 90 mg/die) può aumentare le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina fino al 50%.

Imatinib può aumentare l'esposizione alla ciclosporina e la C_{max} di circa il 20%.

Interazioni con il cibo

E' stato riportato che la contemporanea assunzione di pompelmo e di succo di pompelmo aumenta la biodisponibilità della ciclosporina.

Associazioni con rischio aumentato di nefrotossicità

Deve essere posta attenzione nel somministrare ciclosporina in associazione con altri principi attivi con effetti nefrotossici sinergici, come ad esempio: *aminoglicosidi (comprese gentamicina, tobramicina), amfotericina B, ciprofloxacina, vancomicina, trimetoprim (+ sulfametossazolo);*

derivati dell'acido fibrico (es. bezafibrato, fenofibrato); FANS (compresi diclofenac, naproxene, sulindac); melfalan; antagonisti dei recettori H2 (es. cimetidina, ranitidina); metotrexate (vedere paragrafo 4.4).

Durante l'uso concomitante di un farmaco che può manifestare sinergia nefrotossica, si deve effettuare un attento monitoraggio della funzione renale. Se si manifestasse una significativa alterazione della funzione renale, si deve ridurre il dosaggio del medicinale somministrato in concomitanza o valutare un trattamento alternativo.

L'uso concomitante di ciclosporina e *tacrolimus* deve essere evitato a causa del rischio di nefrotossicità e di interazione farmacocinetica tramite CYP3A4 e/o P-gp (vedere paragrafo 4.4).

Effetti della ciclosporina su altri farmaci

La ciclosporina è un inibitore del CYP3A4, della pompa di efflusso multifarmaco glicoproteina-P (P-gp) e delle proteine di trasporto di anioni organici (OATP). La somministrazione concomitante di ciclosporina e di farmaci che sono substrati di CYP3A4, P-gp e di OATP può aumentare i livelli plasmatici dei medicinali somministrati in concomitanza che sono substrati di questo enzima e/o trasportatore.

Alcuni esempi sono elencati di seguito:

La ciclosporina può ridurre la clearance di *digossina*, *colchicina*, *inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine)* e *etoposide*. Se uno qualsiasi di questi medicinali viene somministrato in concomitanza con la ciclosporina, è necessaria una attenta osservazione clinica per consentire una rilevazione precoce delle manifestazioni tossiche dei medicinali, seguita da riduzione del dosaggio o da sospensione dei medicinali stessi. Quando sono somministrate in concomitanza a ciclosporina, il dosaggio delle statine deve essere ridotto e l'uso concomitante di alcune statine deve essere evitato secondo le raccomandazioni riportate nei rispettivi fogli illustrativi. Le modifiche di esposizione delle statine comunemente utilizzate con ciclosporina sono riassunte in Tabella 1. La terapia con le statine deve essere temporaneamente sospesa o interrotta nei pazienti con segni e sintomi di miopia o in coloro che manifestano fattori di rischio predisponenti a un grave danno renale secondario a rhabdmiolisi, insufficienza renale inclusa.

Tabella 1 Riassunto delle modifiche di esposizione delle statine comunemente usate con ciclosporina

Statina	Dosaggi disponibili	Range di aumento dell'esposizione alla statina quando somministrata con ciclosporina
Atorvastatina	10-80 mg	8-10 volte
Simvastatina	10-80 mg	6-8 volte
Fluvastatina	20-80 mg	2-4 volte
Lovastatina	20-40 mg	5-8 volte
Pravastatina	20-80 mg	5-10 volte
Rosuvastatina	5-40 mg	5-10 volte
Pitavastatina	1-4 mg	4-6 volte

Si raccomanda cautela quando la ciclosporina è somministrata in concomitanza a lercanidipina (vedere paragrafo 4.4).

A seguito della somministrazione concomitante di ciclosporina e *aliskiren*, un substrato della P-gp, la C_{max} di aliskiren era aumentata di circa 2,5 volte e l'AUC di circa 5 volte. Comunque, il profilo farmacocinetico della ciclosporina non è stato alterato significativamente. La somministrazione concomitante di ciclosporina e aliskiren non è raccomandata (vedere paragrafo 4.3).

La contemporanea somministrazione di *dabigatran etexilato* non è raccomandata a causa dell'attività di inibitore della P-gp della ciclosporina (vedere paragrafo 4.3).

La contemporanea somministrazione di *nifedipina* e ciclosporina può determinare un aumento dell'incidenza di iperplasia gengivale, rispetto a quanto si verifica somministrando la sola ciclosporina.

Si è osservato che la contemporanea somministrazione di *diclofenac* e ciclosporina determina un notevole aumento della biodisponibilità del diclofenac con la possibile conseguenza di una alterazione reversibile della funzione renale. L'aumento della biodisponibilità del diclofenac è molto probabilmente causato dalla riduzione dell'intenso effetto di primo passaggio al quale la molecola è sottoposta. Nel caso in cui un *FANS* con effetto di primo passaggio ridotto (es. acido acetilsalicilico) venga somministrato insieme alla ciclosporina, non è atteso un aumento della loro biodisponibilità.

Negli studi clinici con *everolimus* o *sirolimus* in combinazione con ciclosporina in microemulsione a dose piena sono stati osservati innalzamenti della creatinina sierica. Questo effetto è risultato spesso reversibile con la riduzione della dose di ciclosporina. Everolimus e sirolimus hanno influito solo minimamente sulla farmacocinetica della ciclosporina. La somministrazione concomitante di ciclosporina aumenta in modo significativo i livelli ematici di everolimus e di sirolimus.

E' richiesta cautela nell'uso concomitante di *farmaci risparmiatori di potassio* (es. *diuretici risparmiatori di potassio*, *ACE inibitori*, *antagonisti dei recettori dell'angiotensina II*) o *farmaci contenenti potassio* poiché potrebbero portare ad aumenti significativi del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

La ciclosporina può aumentare le concentrazioni plasmatiche di *repaglinide* e pertanto aumentare il rischio di ipoglicemia.

Nei volontari sani la co-somministrazione di *bosentan* e ciclosporina aumenta di diverse volte l'esposizione a bosentan e si è verificata una diminuzione del 35% dell'esposizione a ciclosporina. La co-somministrazione di ciclosporina con bosentan non è raccomandata (vedere sopra il sottoparagrafo "Medicinali che diminuiscono i livelli di ciclosporina" e paragrafo 4.3).

Nei volontari sani la somministrazione di dosi multiple di *ambrisentan* e ciclosporina ha determinato un aumento di circa 2 volte dell'esposizione a ambrisentan, mentre l'esposizione alla ciclosporina è aumentata marginalmente (circa 10%).

In pazienti oncologici con somministrazioni concomitanti di antracicline per via endovenosa e dosi molto alte di ciclosporina si è osservato un aumento significativo dell'esposizione alle *antracicline* (es. *doxorubicina*, *mitoxantrone*, *daunorubicina*).

Durante il trattamento con ciclosporina, la vaccinazione può essere meno efficace e si deve evitare l'uso di vaccini vivi attenuati.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva nel ratto e nel coniglio.

L'esperienza con Sandimmun Neoral in donne in gravidanza è limitata. Le donne gravide sottoposte a trapianto in trattamento con terapie immunosoppressive, ciclosporina e regimi contenenti ciclosporina compresi, sono a rischio di parto prematuro (<37 settimane).

E' disponibile una casistica limitata di osservazioni su bambini di età fino a 7 anni circa che sono stati esposti a ciclosporina nella fase di vita uterina. In questi bambini la funzione renale e la pressione sanguigna sono risultati nella norma. Non sono tuttavia stati condotti studi adeguati e

controllati in donne in gravidanza e pertanto, Sandimmun Neoral non deve essere utilizzato in gravidanza a meno che il potenziale beneficio per la madre non giustifichi il potenziale rischio fetale. Anche il contenuto di etanolo delle formulazioni di Sandimmun Neoral deve essere tenuto in considerazione nelle donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento

La ciclosporina passa nel latte materno. Anche il contenuto di etanolo delle formulazioni di Sandimmun Neoral deve essere tenuto in considerazione nelle donne che allattano (vedere paragrafo 4.4). Le madri in trattamento con Sandimmun Neoral non devono allattare al seno per la potenzialità di Sandimmun Neoral di causare gravi reazioni avverse in neonati/bambini allattati al seno. Si deve decidere se astenersi dall'allattamento al seno o dall'uso del medicinale tenendo in considerazione l'importanza del medicinale per la madre.

Fertilità

Vi sono dati limitati in merito all'effetto di Sandimmun Neoral sulla fertilità umana (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non esistono dati sugli effetti di Sandimmun Neoral sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le principali reazioni avverse osservate in studi clinici e associate alla somministrazione di ciclosporina comprendono disfunzione renale, tremore, irsutismo, ipertensione, diarrea, anoressia, nausea e vomito.

Molti effetti indesiderati associati alla terapia con ciclosporina sono dose-dipendenti e rispondono alla riduzione della dose. Nelle diverse indicazioni il profilo complessivo degli effetti collaterali è essenzialmente lo stesso; esistono tuttavia differenze di incidenza e gravità. A causa delle dosi iniziali più elevate e della maggiore durata della terapia di mantenimento necessaria dopo il trapianto, gli effetti indesiderati sono più frequenti e comunemente più gravi in pazienti trapiantati che in pazienti trattati per altre indicazioni.

Reazioni anafilattoidi sono state osservate dopo somministrazione endovenosa (vedere paragrafo 4.4).

Infezioni e infestazioni

I pazienti in trattamento con terapie immunosoppressive, ciclosporina e regimi contenenti ciclosporina inclusi, sono ad aumentato rischio di infezioni (virali, batteriche, micotiche, parassitarie) (vedere paragrafo 4.4). Possono insorgere infezioni di tipo generalizzato e di tipo localizzato. Le infezioni preesistenti possono anche aggravarsi e la riattivazione delle infezioni da poliomavirus può condurre a nefropatia associata a poliomavirus (PVAN) o a leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) associata a virus JC. Sono stati riportati esiti gravi e/o fatali.

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

I pazienti in trattamento con terapie immunosoppressive, ciclosporina e regimi contenenti ciclosporina inclusi, sono ad aumentato rischio di sviluppare linfomi o disordini linfoproliferativi e altri tumori, in particolare della pelle. La frequenza di tumori aumenta con l'intensità e la durata della terapia (vedere paragrafo 4.4). Alcuni tumori possono avere un esito fatale.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse al farmaco osservate in studi clinici

Le reazioni avverse al farmaco osservate in studi clinici (Tabella 1) sono elencate sulla base della classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse al farmaco sono elencate sulla base della frequenza, riportando la più frequente per prima. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse al farmaco sono riportate in ordine decrescente di gravità. Inoltre la corrispondente categoria di frequenza per

ciascuna reazione avversa al farmaco si basa sulla seguente convenzione (CIOMS III): molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse al farmaco osservate in studi clinici

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune	Leucopenia
Non comune	Trombocitopenia, anemia
Raro	Sindrome uremica emolitica, anemia emolitica microangiopatica
Non nota*	Microangiopatia trombotica, porpora trombotica trombocitopenica

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comune	Iperlipidemia
Comune	Iperglicemia, anoressia, iperuricemia, iperkaliemia, ipomagnesiemia

Patologie del sistema nervoso

Molto comune	Tremore, cefalea
Comune	Convulsioni, parestesia
Non comune	Encefalopatia inclusa Sindrome da Encefalopatia Posteriore Reversibile (PRES), segni e sintomi quali convulsioni, confusione, disorientamento, iporeattività agli stimoli, agitazione, insonnia, disturbi della visione, cecità corticale, coma, paresi e atassia cerebellare
Raro	Polineuropatia motoria
Molto raro	Edema del disco ottico, incluso papilloedema, con possibile disturbo visivo secondario ad ipertensione intracranica benigna
Non nota*	Emicrania

Patologie vascolari

Molto comune	Ipertensione
Comune	Vampate

Patologie gastrointestinali

Comune	Nausea, vomito, disagio/dolore addominale, diarrea, iperplasia gengivale, ulcera peptica
Raro	Pancreatite

Patologie epatobiliari

Comune	Funzionalità epatica anormale (vedere paragrafo 4.4)
Non nota*	Epatotossicità e danno epatico incluse colestasi, ittero, epatite e infarto epatico con alcuni esiti fatali (vedere paragrafo 4.4)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune	Irsutismo
Comune	Acne, ipertricosi
Non comune	Eruzioni cutanee allergiche
Non nota*	Dolore agli arti inferiori

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune	Mialgia, crampi muscolari
Raro	Debolezza muscolare, miopatia

Patologie renali e urinarie

Molto comune	Disfunzione renale (vedere paragrafo 4.4)
--------------	---

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Raro	Disturbi mestruali, ginecomastia
------	----------------------------------

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune	Piressia, stanchezza
Non comune	Edema, aumento di peso

* Reazioni avverse riportate sulla base dell'esperienza post-marketing per le quali la frequenza è non nota a causa della mancanza di un reale denominatore.

Altre reazioni avverse sulla base dell'esperienza post-marketing

Ci sono stati casi da studi clinici e segnalazioni spontanee di epatotossicità e danno epatico inclusi colestasi, ittero, epatite ed infarto epatico in pazienti trattati con ciclosporina. La maggior parte delle segnalazioni includevano pazienti con co-morbidità significative, condizioni sottostanti ed altri

fattori confondenti comprese complicanze infettive e terapie concomitanti con potenziale epatotossico. In alcuni casi, principalmente nei pazienti trapiantati, sono stati segnalati esiti fatali (vedere paragrafo 4.4).

Nefrotossicità acuta e cronica

I pazienti in trattamento con terapie a base di inibitori della calcineurina (CNI), inclusi ciclosporina e regimi contenenti ciclosporina, sono ad aumentato rischio di nefrotossicità acuta o cronica. Ci sono state segnalazioni da studi clinici e dopo la commercializzazione associate all'uso di Sandimmun Neoral. Casi di nefrotossicità acuta hanno riportato disturbi dell'omeostasi ionica, come iperkaliemia, ipomagnesiemia e iperuricemia. I casi che segnalano modifiche morfologiche croniche comprendono ialinosi arteriolare, atrofia tubolare e fibrosi interstiziale (vedere paragrafo 4.4).

Dolore agli arti inferiori

Sono stati riportati casi isolati di dolore agli arti inferiori associati all'uso della ciclosporina. Il dolore agli arti inferiori è stato anche osservato come parte della sindrome dolorosa indotta da inibitori della calcineurina (CIPS).

Popolazione pediatrica

Studi clinici hanno incluso bambini da un 1 anno di età in poi che hanno ricevuto ciclosporina a dose standard con un profilo di sicurezza paragonabile a quello degli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

La DL₅₀ orale della ciclosporina è 2.329 mg/kg nel topo, 1.480 mg/kg nel ratto e > 1.000 mg/kg nel coniglio. La DL₅₀ endovenosa della ciclosporina è 148 mg/kg nel topo, 104 mg/kg nel ratto e 46 mg/kg nel coniglio.

Sintomi

L'esperienza con il sovradosaggio acuto di ciclosporina è limitata. Dosi orali di ciclosporina fino a 10 g (circa 150 mg/kg) sono state tollerate con conseguenze cliniche di natura relativamente minore come vomito, sonnolenza, mal di testa, tachicardia e, in pochi pazienti, compromissione della funzione renale moderatamente severa e reversibile. Tuttavia gravi sintomi di intossicazione sono stati segnalati a seguito di accidentale sovradosaggio con ciclosporina dopo somministrazione parenterale in neonati prematuri.

Trattamento

In tutti i casi di sovradosaggio, devono essere seguite le misure generali di supporto e adottato un trattamento sintomatico. Emesi forzata e lavanda gastrica possono essere utili entro le prime ore dall'assunzione orale. Ciclosporina è poco dializzabile e non può essere eliminata efficacemente dai filtri a carbone dell'emoperfusione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze immunosoppressori, inibitore della calcineurina, codice ATC: L04AD01

La ciclosporina (denominata anche ciclosporina A) è un polipeptide ciclico composto da 11 aminoacidi. È un potente immunosoppressore in grado di prolungare, negli animali, la sopravvivenza di trapianti allogenici di cute, cuore, rene, pancreas, midollo osseo, intestino tenue o polmone. Gli studi hanno messo in evidenza che la ciclosporina inibisce lo sviluppo delle reazioni

immunitarie mediate da cellule, comprendenti l'immunità da trapianto allogenico, le reazioni di ipersensibilità cutanea ritardata, l'encefalomielite sperimentale allergica, l'artrite da adiuvante di Freund, la reazione da trapianto verso ospite (GVHD) ed anche la produzione di anticorpi dipendenti dai linfociti T. A livello cellulare inibisce la produzione e il rilascio di linfocine, tra cui l'interleuchina 2 (T-cell growth factor, TCGF). La ciclosporina risulta bloccare i linfociti quiescenti nella fase G₀ o G₁ del ciclo cellulare e inibisce il rilascio, scatenato dall'antigene, di linfocine da parte delle cellule T attivate.

Tutte le evidenze disponibili indicano che la ciclosporina agisce sui linfociti in modo specifico e reversibile. A differenza degli agenti citostatici, essa non deprime l'emopoiesi e non altera la funzione dei fagociti.

Nell'uomo sono stati effettuati con successo trapianti d'organo e di midollo osseo utilizzando ciclosporina per la prevenzione e il trattamento del rigetto e della GVHD. La ciclosporina è stata utilizzata con successo anche in pazienti sottoposti a trapianto di fegato positivi o negativi al virus dell'epatite C (HCV). Gli effetti benefici della terapia con ciclosporina sono stati osservati anche in una serie di malattie di origine autoimmune o che possono essere considerate tali.

Popolazione pediatrica: La ciclosporina si è dimostrata efficace nella sindrome nefrosica dipendente da steroidi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di Sandimmun Neoral il picco di concentrazione ematica di ciclosporina è raggiunto entro 1-2 ore. Dopo somministrazione di Sandimmun Neoral la biodisponibilità assoluta orale di ciclosporina è 20-50%. È stata osservata una diminuzione dell'AUC e della C_{max} del 13 e del 33% circa quando Sandimmun Neoral veniva somministrato con un pasto ad alto contenuto di grassi. La relazione tra la dose somministrata e l'esposizione alla ciclosporina (AUC) è lineare entro l'intervallo posologico terapeutico. La variabilità individuale e intra-soggetti dell'AUC e della C_{max} è circa 10-20%. Sandimmun Neoral soluzione orale e le capsule molli di gelatina sono bioequivalenti.

Rispetto a Sandimmun, la somministrazione di Sandimmun Neoral determina una C_{max} più alta del 59% e una biodisponibilità più elevata del 29%. I dati disponibili indicano che, passando da Sandimmun capsule molli di gelatina a Sandimmun Neoral capsule molli di gelatina con un rapporto di dose 1:1, le concentrazioni minime nel sangue intero sono paragonabili e rimangono nell'intervallo terapeutico desiderato. La somministrazione di Sandimmun Neoral migliora la linearità della dose di esposizione alla ciclosporina (AUC_B). Rispetto a Sandimmun, garantisce un profilo di assorbimento più costante, meno influenzato dall'assunzione concomitante di cibo o dal ritmo giornaliero.

Distribuzione

La ciclosporina si distribuisce in gran parte al di fuori del volume ematico con un volume di distribuzione apparente medio di 3,5 l/kg. Nel sangue il 33-47% si trova nel plasma, il 4-9% nei linfociti, il 5-12% nei granulociti e il 41-58% negli eritrociti. Nel plasma si lega per circa il 90% alle proteine, principalmente alle lipoproteine.

Biotrasformazione

La ciclosporina viene metabolizzata in larga misura dando origine approssimativamente a 15 metaboliti. Il metabolismo ha luogo principalmente nel fegato attraverso il citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e le principali vie metaboliche sono la mono e diidrossilazione e la N-demetilazione in diverse posizioni della molecola. Tutti i metaboliti fino ad ora identificati contengono la struttura peptidica inalterata del composto da cui derivano, alcuni possiedono una debole attività immunosoppressiva (fino a un decimo del farmaco originario).

Eliminazione

L'eliminazione avviene principalmente per via biliare, nelle urine è escreto solo il 6% della dose orale, di cui solo lo 0,1% in forma immodificata.

Si è riscontrata una elevata variabilità dei dati riportati sull'emivita terminale della ciclosporina, ciò dipende dal metodo analitico adottato e dal tipo di popolazione. L'emivita terminale varia da 6,3 ore nei volontari sani a 20,4 ore nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). L'emivita di eliminazione nei pazienti con trapianto di rene è stata di 11 ore circa, con valori compresi tra 4 e 25 ore.

Popolazioni speciali

Pazienti con insufficienza renale

In uno studio effettuato in pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale, la clearance sistemica è risultata circa due terzi della clearance sistemica media nei pazienti con funzionalità renale normale. Meno dell'1% della dose somministrata viene eliminata dalla dialisi.

Pazienti con compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica si può osservare un aumento dell'esposizione a ciclosporina di circa 2-3 volte. In uno studio effettuato in pazienti con grave malattia epatica con cirrosi comprovata da biopsia, l'emivita terminale è stata di 20,4 ore (intervallo tra 10,8 e 48,0 ore) rispetto a 7,4-11,0 ore nei soggetti sani.

Popolazione pediatrica

I dati farmacocinetici relativi a pazienti pediatrici trattati con Sandimmun Neoral e Sandimmun sono molto limitati. In 15 pazienti trapiantati di rene di età tra 3-16 anni, la clearance ematica totale della ciclosporina dopo somministrazione endovenosa di Sandimmun è stata $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg (saggio: Ciclo-trac RIA specifico). In uno studio con 7 pazienti trapiantati di rene di età tra 2-16 anni, la clearance della ciclosporina variava da 9,8 a 15,5 ml/min/kg. In 9 pazienti trapiantati di fegato di età tra 0,6-5,6 anni, la clearance è stata $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (saggio: HPLC). Rispetto alle popolazioni di adulti trapiantati, nella popolazione pediatrica le differenze di biodisponibilità tra Sandimmun Neoral e Sandimmun sono paragonabili a quelle osservate negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La ciclosporina non ha dato alcuna evidenza di effetti mutageni o teratogeni nei test standard effettuati con somministrazioni orali (fino a 17 mg/kg/die nel ratto e fino a 30 mg/kg/die nel coniglio per via orale). Alle dosi tossiche (30 mg/kg/die nel ratto e 100 mg/kg/die nel coniglio per via orale), la ciclosporina è risultata embrio e fetotossica, come si evidenzia dall'aumento della mortalità pre e post-natale e dalla riduzione del peso fetale associati a ritardi nello sviluppo dell'apparato scheletrico.

In due studi pubblicati, i conigli esposti a ciclosporina (10 mg/kg/die per via sottocute) nella fase di vita uterina hanno mostrato fino all'età di 35 settimane un numero ridotto di nefroni, ipertrofia renale, ipertensione sistemica e insufficienza renale progressiva. Le ratte gravide che hanno ricevuto ciclosporina 12 mg/kg/die per via endovenosa (il doppio della dose consigliata per via endovenosa nell'uomo) hanno generato feti con una aumentata incidenza di difetto del setto ventricolare. Questi risultati non si sono confermati in altre specie e la loro rilevanza per l'uomo non è nota. Non è stata dimostrata compromissione della fertilità negli studi condotti nel ratto maschio e femmina.

La ciclosporina è stata studiata in una serie di test *in vitro* e *in vivo* per la genotossicità senza alcuna evidenza di un potenziale mutageno clinicamente rilevante.

Gli studi di cancerogenesi sono stati condotti nel ratto e nel topo maschio e femmina. Nello studio a 78 settimane condotto nel topo, alle dosi di 1, 4 e 16 mg/kg/die, si è evidenziata una tendenza statisticamente significativa allo sviluppo di linfomi linfocitici nelle femmine, e una incidenza di carcinomi epatocellulari nei maschi, trattati con la dose media, significativamente superiore rispetto ai controlli. Nello studio a 24 mesi nel ratto trattato con 0,5, 2 e 8 mg/kg/die, sono comparsi con il dosaggio più basso adenomi alle cellule delle isole pancreatiche con una frequenza significativamente superiore ai controlli. I carcinomi epatocellulari e gli adenomi alle cellule delle isole pancreatiche non risultano correlati alla dose.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sandimmun Neoral 10 mg capsule molli

Contenuto della capsula

Alfa-tocoferolo

Etanolo assoluto

Glicole propilenico

Mono-di-trigliceridi di olio di mais

Macrogolglicerolo idrossistearato/olio di ricino polioossile-40 idrogenato.

Involucro della capsula

Titanio diossido (E 171)

Glicerolo 85%

Glicole propilenico

Gelatina

Impressione

Acido carminico (E 120)

Sandimmun Neoral 25 mg capsule molli

Contenuto della capsula

Alfa-tocoferolo

Etanolo assoluto

Glicole propilenico

Mono-di-trigliceridi di olio di mais

Macrogolglicerolo idrossistearato/olio di ricino polioossile-40 idrogenato

Involucro della capsula

Ossido di ferro nero (E172)

Titanio diossido (E171)

Glicerolo 85%

Glicole propilenico

Gelatina

Impressione

Acido carminico (E120)

Sandimmun Neoral 50 mg capsule molli

Contenuto della capsula

Alfa tocoferolo

Etanolo assoluto

Glicole propilenico

Mono-di-trigliceridi di olio di mais

Macrogolglicerolo idrossistearato/olio di ricino polioossile-40 idrogenato

Involucro della capsula

Titanio diossido (E171)

Glicerolo 85%

Glicole propilenico

Gelatina

Impressione

Acido carminico (E120)

Sandimmun Neoral 100 mg capsule molli

Contenuto della capsula

Alfa-tocoferolo

Etanolo assoluto

Glicole propilenico
Mono-di-trigliceridi di olio di mais
Macroglicerolo idrossistearato/olio di ricino poliossile-40 idrogenato

Involucro della capsula

Ossido di ferro nero (E172)
Titanio diossido (E 171)
Glicerolo 85%
Glicole propilenico
Gelatina

Impressione

Acido carminico (E 120)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Le capsule di Sandimmun Neoral possono essere conservate a temperatura ambiente non superiore a 25°C. Aumenti della temperatura fino a 30°C per un totale massimo di 3 mesi non influenzano la qualità del medicinale. Le capsule di Sandimmun Neoral devono essere lasciate nel blister fino all'assunzione. All'apertura del blister si può rilevare un odore caratteristico. Ciò è normale e non pregiudica l'utilizzo del medicinale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio su entrambi i lati costituito da un foglio di alluminio sul lato inferiore e da un foglio di alluminio sul lato superiore.

Sandimmun Neoral 10 mg capsule molli – 50 capsule
Sandimmun Neoral 25 mg capsule molli – 50 capsule
Sandimmun Neoral 50 mg capsule molli – 50 capsule
Sandimmun Neoral 100 mg capsule molli – 30 capsule

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandimmun Neoral 10 mg capsule molli – A.I.C. n. 029453053
Sandimmun Neoral 25 mg capsule molli – A.I.C. n. 029453014
Sandimmun Neoral 50 mg capsule molli – A.I.C. n. 029453026
Sandimmun Neoral 100 mg capsule molli – A.I.C. n. 029453038

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Sandimmun Neoral 10 mg capsule molli
Prima autorizzazione: 27.06.2001
Rinnovo: 09.09.2010

Sandimmun Neoral 25 mg capsule molli
Sandimmun Neoral 50 mg capsule molli
Sandimmun Neoral 100 mg capsule molli
Prima autorizzazione: 31.08.1995
Rinnovo:09.09.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sandimmun Neoral 100 mg/ml soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione orale contiene 100 mg di ciclosporina.

Eccipienti con effetti noti:

Etanolo: 94,70 mg/ml. Sandimmun Neoral soluzione orale contiene 12% v/v di etanolo (9,5% m/v).

Glicole propilenico: 94,70 mg/ml.

Macroglicerolo idrossistearato/olio di ricino poliossile-40 idrogenato: 383,70 mg/ml.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale

Soluzione limpida di colore da giallo pallido a giallo brunoastro.

La formulazione di Sandimmun Neoral è una microemulsione preconcentrata.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Indicazioni per il trapianto

Trapianto d'organo

Prevenzione del rigetto del trapianto d'organo solido.

Trattamento del rigetto cellulare di trapianto in pazienti che hanno ricevuto precedentemente altre terapie immunosoppressive.

Trapianto di midollo osseo

Prevenzione del rigetto del trapianto allogenico di midollo osseo e di cellule staminali.

Profilassi o trattamento della malattia da trapianto verso ospite (graft-versus-host disease, GVHD).

Indicazioni diverse dal trapianto

Uveite endogena

Trattamento dell'uveite posteriore o intermedia di origine non infettiva a rischio di grave perdita della funzione visiva, in pazienti nei quali le terapie convenzionali non sono risultate efficaci o provocano effetti indesiderati inaccettabili.

Trattamento dell'uveite di Behçet con ripetuti attacchi infiammatori a carico della retina nei pazienti senza manifestazioni neurologiche.

Sindrome nefrosica

Sindrome nefrosica steroideo-dipendente e steroideo-resistente dovuta a glomerulopatie primarie quali nefropatia a lesioni minime, glomerulosclerosi focale e segmentaria o glomerulonefrite membranosa.

Sandimmun Neoral può essere usato per indurre e mantenere la remissione della malattia. Può essere anche usato per mantenere la remissione indotta da corticosteroidi, consentendone la sospensione.

Artrite reumatoide

Trattamento dell'artrite reumatoide severa in fase attiva.

Psoriasi

Trattamento della psoriasi grave in pazienti in cui la terapia convenzionale è inappropriata o inefficace.

Dermatite atopica

Sandimmun Neoral è indicato nei pazienti con dermatite atopica grave quando è richiesta una terapia sistemica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Gli intervalli posologici riportati per la somministrazione orale devono essere intesi solo come indicazioni di riferimento.

Le dosi giornaliere di Sandimmun Neoral devono essere somministrate in due dosi refratte distribuite in parti uguali durante la giornata. Si raccomanda che Sandimmun Neoral sia somministrato secondo un programma regolare per quanto riguarda l'orario e in relazione ai pasti.

Sandimmun Neoral deve essere prescritto solo da o in stretta collaborazione con un medico esperto in terapia immunosoppressiva e/o trapianto d'organo.

Trapianto

Trapianto d'organo solido

Il trattamento con Sandimmun Neoral deve iniziare entro 12 ore prima dell'intervento chirurgico con la somministrazione di una dose di 10-15 mg/kg somministrata in 2 dosi refratte. Questa dose deve essere mantenuta come dose giornaliera per 1-2 settimane dopo l'intervento ed essere ridotta gradualmente secondo i protocolli di immunosoppressione locali sulla base dei livelli ematici, fino al raggiungimento di una dose di mantenimento raccomandata di circa 2-6 mg/kg somministrata in 2 dosi refratte.

Quando Sandimmun Neoral è somministrato con altri immunosoppressori (es. con corticosteroidi o come parte di una terapia tripla o quadrupla), possono essere impiegate dosi più basse (es. 3-6 mg/kg suddivisi in 2 dosi refratte per il trattamento iniziale).

Trapianto di midollo osseo

La dose iniziale deve essere somministrata il giorno precedente il trapianto. Nella maggior parte dei casi, per questo scopo si preferisce usare Sandimmun concentrato per soluzione per infusione. La dose raccomandata per via endovenosa è 3-5 mg/kg/die. L'infusione è mantenuta allo stesso livello di dose nel periodo immediatamente successivo al trapianto per una durata non superiore a 2 settimane, prima di passare alla terapia di mantenimento per via orale con Sandimmun Neoral alla dose giornaliera di circa 12,5 mg/kg in 2 somministrazioni refratte.

Il trattamento di mantenimento deve essere protratto per almeno 3 mesi (e preferibilmente per 6 mesi) prima di ridurre la dose gradualmente a zero entro 1 anno dopo il trapianto.

Qualora la terapia iniziale sia effettuata con Sandimmun Neoral, la dose giornaliera raccomandata è 12,5-15 mg/kg suddivisa in 2 somministrazioni refratte, a partire dal giorno prima del trapianto.

In presenza di disturbi gastrointestinali che potrebbero ridurre l'assorbimento del farmaco, possono essere necessarie dosi maggiori di Sandimmun Neoral o l'uso di Sandimmun per via endovenosa.

In alcuni pazienti, dopo la sospensione del trattamento con ciclosporina può instaurarsi una GVHD, ma di solito si ottiene una risposta favorevole con la ripresa della terapia. In questi casi si deve somministrare una dose di carico iniziale di 10-12,5 mg/kg, seguita dalla somministrazione giornaliera per via orale della dose di mantenimento che è risultata adeguata in precedenza. Basse

dosi di Sandimmun Neoral devono essere impiegate per il trattamento di una lieve GVHD di tipo cronico.

Indicazioni diverse dal trapianto

Quando Sandimmun Neoral è utilizzato in indicazioni note diverse dal trapianto, devono essere rispettate le seguenti precauzioni di carattere generale:

Prima di iniziare il trattamento deve essere determinato accuratamente il valore pre-trattamento della funzionalità renale mediante almeno due determinazioni. La velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR), calcolata mediante l'utilizzo della formula MDRD, può essere utilizzata negli adulti per stimare la funzionalità renale e deve essere utilizzata una formula appropriata per valutare la eGFR nei pazienti pediatrici. Poiché Sandimmun Neoral può compromettere la funzione renale, è necessario valutare frequentemente la funzione renale. Se la eGFR diminuisce di oltre il 25% rispetto al valore basale in più di una misurazione, la dose di Sandimmun Neoral deve essere ridotta del 25-50%. Se la diminuzione della eGFR rispetto al basale supera il 35%, si deve prendere in considerazione un'ulteriore riduzione della dose di Sandimmun Neoral. Queste raccomandazioni si applicano anche se i valori del paziente rimangono entro l'intervallo di normalità del laboratorio. Se entro un mese la riduzione del dosaggio non è efficace nel migliorare la eGFR, il trattamento con Sandimmun Neoral deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4).

E' necessario il controllo regolare della pressione arteriosa.

Prima di iniziare la terapia è necessaria la determinazione della bilirubina e dei parametri che valutano la funzione epatica, durante il trattamento si raccomanda un attento monitoraggio. Determinazioni dei lipidi sierici, potassio, magnesio e acido urico sono consigliabili prima del trattamento e periodicamente durante il trattamento.

Il controllo occasionale dei livelli ematici di ciclosporina può essere importante nelle indicazioni diverse dal trapianto, ad es. quando Sandimmun Neoral è somministrato in associazione a sostanze che possono interferire con la farmacocinetica della ciclosporina o nel caso di risposta clinica insolita (ad es. mancanza di efficacia o aumentata intolleranza al farmaco che si manifesta come disfunzione renale).

La via orale è la normale via di somministrazione. Se si usa il concentrato per soluzione per infusione, si deve prestare particolare attenzione alla somministrazione per via endovenosa di un dosaggio adeguato corrispondente al dosaggio somministrato per via orale. Si raccomanda di consultarsi con un medico esperto nell'uso della ciclosporina.

Ad eccezione di pazienti con uveite endogena con rischio per la vista e di bambini con sindrome nefrosica, la dose totale giornaliera non deve mai superare 5 mg/kg.

Per il trattamento di mantenimento si deve determinare su base individuale la minima dose efficace e ben tollerata.

Il trattamento con Sandimmun Neoral deve essere interrotto nei pazienti che, entro un dato intervallo di tempo (vedere sotto per informazioni specifiche), non raggiungono una risposta adeguata o nei quali la dose efficace non è compatibile con le norme per la sicurezza del trattamento.

Uveite endogena

Per indurre la remissione si raccomanda di iniziare con 5 mg/kg/die per via orale suddivisi in 2 somministrazioni fino al raggiungimento della remissione dell'infiammazione attiva dell'uvea e del miglioramento dell'acuità visiva. In casi refrattari, la dose può essere aumentata a 7 mg/kg/die per un limitato periodo.

Per ottenere la remissione iniziale o per controllare attacchi infiammatori oculari, possono essere somministrati in concomitanza corticosteroidi per via sistemica a dosi giornaliere di 0,2-0,6 mg/kg di prednisone o di altri corticosteroidi qualora il solo Sandimmun Neoral non sia sufficiente a controllare la situazione. Dopo 3 mesi il dosaggio dei corticosteroidi può essere ridotto alla minima dose efficace.

Per la terapia di mantenimento la dose deve essere diminuita gradatamente alla minima dose efficace. Durante la fase di remissione la dose non deve superare i 5 mg/kg/die.

Si devono escludere cause infettive di uveite prima di poter usare immunosoppressori.

Sindrome nefrosica

Per indurre la remissione, la dose giornaliera raccomandata è somministrata in 2 dosi orali refratte.

Se la funzionalità renale (ad eccezione della proteinuria) è normale, la dose giornaliera raccomandata è la seguente:

- adulti: 5 mg/kg
- bambini: 6 mg/kg

In pazienti con funzionalità renale alterata, la dose iniziale non deve superare 2,5 mg/kg/die.

E' raccomandato l'uso di Sandimmun Neoral in associazione a basse dosi di corticosteroidi per uso orale se l'effetto del solo Sandimmun Neoral non sia soddisfacente, in particolare in pazienti steroideo-resistenti.

Il tempo per ottenere un miglioramento varia da 3 a 6 mesi a seconda del tipo di glomerulopatia. Se non è stato osservato alcun miglioramento dopo questo periodo di tempo previsto per il miglioramento, la terapia con Sandimmun Neoral deve essere interrotta.

E' necessario regolare le dosi su base individuale a seconda dell'efficacia (proteinuria) e della sicurezza ma senza superare 5 mg/kg/die negli adulti e 6 mg/kg/die nei bambini.

Per la terapia di mantenimento la dose deve essere diminuita gradatamente alla minima dose efficace.

Artrite reumatoide

Per le prime 6 settimane di trattamento la dose raccomandata è 3 mg/kg/die per via orale suddivisa in 2 somministrazioni. Se l'effetto è insufficiente, la dose giornaliera può essere aumentata gradualmente, in assenza di problemi di tollerabilità, ma non deve superare i 5 mg/kg. Per ottenere la piena efficacia, possono essere necessarie fino a 12 settimane di trattamento con Sandimmun Neoral.

Per la terapia di mantenimento la dose deve essere titolata su base individuale alla minima dose efficace in accordo alla tollerabilità.

Sandimmun Neoral può essere somministrato in associazione a basse dosi di corticosteroidi e/o antiinfiammatori non steroidei (FANS) (vedere paragrafo 4.4). Sandimmun Neoral può essere somministrato anche in associazione a basse dosi settimanali di metotrexato in pazienti con risposta non soddisfacente alla monoterapia con metotrexato, iniziando con una dose di Sandimmun Neoral pari a 2,5 mg/kg suddivisa in 2 somministrazioni giornaliere, con la possibilità di aumentare la dose a seconda della tollerabilità mostrata dal paziente.

Psoriasi

Il trattamento di Sandimmun Neoral deve essere prescritto da medici esperti nella diagnosi e nel trattamento della psoriasi. A causa della variabilità di questa malattia, la terapia deve essere individualizzata. Per indurre la remissione la dose iniziale raccomandata è 2,5 mg/kg/die somministrata per via orale in 2 dosi refratte. Se non si osserva un miglioramento entro 1 mese, la dose giornaliera può essere aumentata gradualmente ma non deve superare 5 mg/kg. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non mostrano una sufficiente risposta delle lesioni psoriasiche entro 6 settimane di terapia alla dose di 5 mg/kg/die, o nei pazienti in cui la dose efficace non è compatibile con le norme per la sicurezza del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Dosi iniziali di 5 mg/kg/die sono giustificate nei pazienti la cui condizione clinica richiede un rapido miglioramento. Una volta raggiunta una risposta soddisfacente, il trattamento con Sandimmun Neoral può essere interrotto e una successiva recidiva può essere trattata nuovamente con

Sandimmun Neoral alla dose precedentemente efficace. In alcuni pazienti può essere necessario il mantenimento continuativo della terapia.

Per la terapia di mantenimento, la dose deve essere titolata su base individuale alla minima dose efficace e non deve superare 5 mg/kg/die.

Dermatite atopica

Il trattamento di Sandimmun Neoral deve essere prescritto da medici esperti nella diagnosi e nel trattamento della dermatite atopica. A causa della variabilità di questa malattia, la terapia deve essere individualizzata. L'intervallo di dose raccomandato è 2,5-5 mg/kg/die in 2 dosi orali refratte. Se una dose iniziale di 2,5 mg/kg/die non determina una risposta soddisfacente entro 2 settimane di terapia, la dose giornaliera può essere rapidamente aumentata fino ad un massimo di 5 mg/kg. In casi molto gravi, è più probabile che si verifichi un controllo rapido ed adeguato della malattia con una dose iniziale di 5 mg/kg/die. Una volta raggiunta una risposta soddisfacente, la dose deve essere ridotta gradualmente e, se possibile, il trattamento con Sandimmun Neoral deve essere interrotto. Una ricaduta successiva può essere trattata con un ulteriore ciclo di Sandimmun Neoral.

Sebbene un ciclo di 8 settimane di terapia possa essere sufficiente per raggiungere la remissione, è stato dimostrato che il trattamento fino ad 1 anno è efficace e ben tollerato purché vengano seguite le linee guida di monitoraggio.

Passaggio da Sandimmun formulazioni orali a Sandimmun Neoral

I dati disponibili indicano che dopo il passaggio da Sandimmun per via orale a Sandimmun Neoral alla stessa dose (1:1), le concentrazioni minime di ciclosporina nel sangue intero risultano paragonabili. In molti pazienti si può tuttavia osservare un aumento della concentrazione massima (C_{max}) ed un incremento dell'esposizione al principio attivo (AUC). In una piccola percentuale di pazienti queste variazioni sono più marcate e possono essere clinicamente rilevanti. Inoltre l'assorbimento della ciclosporina dalla formulazione Sandimmun Neoral è meno variabile e la correlazione tra le concentrazioni minime di ciclosporina e l'esposizione al farmaco (in termini di AUC) è maggiore rispetto alla formulazione orale di Sandimmun.

Poiché il passaggio da Sandimmun per via orale a Sandimmun Neoral può determinare un aumento dell'esposizione alla ciclosporina, devono essere osservate le seguenti precauzioni:

In pazienti sottoposti a trapianto, Sandimmun Neoral deve essere iniziato alla stessa dose giornaliera che era utilizzata in precedenza con Sandimmun per via orale. I livelli minimi di ciclosporina nel sangue intero devono essere controllati entro 4-7 giorni dal passaggio a Sandimmun Neoral. Inoltre, i parametri clinici indicativi della sicurezza del farmaco, quali la funzionalità renale e la pressione arteriosa, devono essere controllati nei primi 2 mesi dopo il passaggio. Se i livelli ematici minimi di ciclosporina sono fuori dall'intervallo terapeutico e/o si verifica il peggioramento dei parametri clinici indicativi della sicurezza, si deve adeguare conseguentemente la posologia del farmaco.

In pazienti trattati per indicazioni diverse dal trapianto, Sandimmun Neoral deve essere iniziato alla stessa dose giornaliera che era utilizzata in precedenza con Sandimmun per via orale. Due, 4 e 8 settimane dopo il passaggio, devono essere controllate la funzionalità renale e la pressione arteriosa. Se la pressione arteriosa aumenta significativamente oltre il valore precedente il passaggio o se la eGFR diminuisce di oltre il 25% rispetto al valore misurato prima della terapia con Sandimmun per via orale in più di una misurazione, la dose deve essere ridotta (vedere anche "Precauzioni aggiuntive" nel paragrafo 4.4). In caso di tossicità inattesa o di assenza di efficacia della ciclosporina, devono essere controllati anche i livelli ematici minimi.

Passaggio tra formulazioni orali di ciclosporina

Il passaggio da una formulazione orale di ciclosporina a un'altra deve essere fatto sotto la supervisione del medico, incluso il monitoraggio dei livelli di ciclosporina nel sangue per i pazienti trapiantati.

Popolazioni speciali

Pazienti con insufficienza renale

Tutte le indicazioni

La ciclosporina va incontro a una minima eliminazione renale e la sua farmacocinetica non è ampiamente influenzata dall'insufficienza renale (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia, per il suo potenziale nefrotossico (vedere paragrafo 4.8), si raccomanda di monitorare attentamente la funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

Indicazioni diverse dal trapianto

Ad eccezione dei pazienti in trattamento per la sindrome nefrosica, i pazienti con funzionalità renale compromessa non devono assumere ciclosporina (vedere sottoparagrafo su precauzioni aggiuntive in indicazioni diverse dal trapianto al paragrafo 4.4). Nei pazienti con sindrome nefrosica con funzionalità renale compromessa, la dose iniziale non deve superare 2,5 mg/kg/die.

Pazienti con compromissione epatica

La ciclosporina è ampiamente metabolizzata dal fegato. Nei pazienti con compromissione epatica può essere osservato un aumento di circa 2-3 volte dell'esposizione alla ciclosporina. Può essere necessario ridurre il dosaggio nei pazienti con grave compromissione epatica per mantenere i livelli ematici entro l'intervallo target raccomandato (vedere paragrafi 4.4 e 5.2) e si raccomanda di monitorare i livelli ematici di ciclosporina fino al raggiungimento di livelli stabili.

Popolazione pediatrica

Studi clinici hanno incluso bambini a partire da 1 anno di età in poi. In diversi studi, i pazienti pediatrici hanno richiesto e tollerato dosi di ciclosporina per kg di peso corporeo più elevate di quelle usate negli adulti.

L'uso di Sandimmun Neoral nei bambini in indicazioni diverse dal trapianto non è raccomandato ad eccezione della sindrome nefrosica (vedere paragrafo 4.4).

Anziani (65 anni e oltre)

L'esperienza con Sandimmun Neoral negli anziani è limitata.

Negli studi clinici con ciclosporina nell'artrite reumatoide, i pazienti a partire da 65 anni di età avevano una maggiore probabilità di sviluppare ipertensione sistolica durante il trattamento e di mostrare un aumento della creatinina sierica $\geq 50\%$ rispetto al basale dopo 3-4 mesi di terapia.

Nel paziente anziano la dose deve essere individuata con attenzione, iniziando di solito con il livello più basso dell'intervallo terapeutico, considerata la maggiore frequenza di una riduzione della funzionalità epatica, renale o cardiaca, di patologie o terapie concomitanti e di un aumento della suscettibilità per le infezioni.

Modo di somministrazione

Uso orale

Sandimmun Neoral soluzione orale deve essere diluito preferibilmente con succo d'arancia o di mela. Tuttavia possono essere utilizzate altre bevande, come gli analcolici, a seconda del gusto individuale. La soluzione deve essere agitata bene immediatamente prima dell'assunzione. Si deve evitare per la diluizione il succo di pompelmo a causa della sua possibile interferenza con il sistema enzimatico P450-dipendente (vedere paragrafo 4.5). La siringa non deve entrare in contatto con il diluente. Nel caso la siringa sia da pulire, non sciacquare la siringa ma pulire la parte esterna con un panno asciutto (vedere paragrafo 6.6).

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Associazione con prodotti contenenti *Hypericum perforatum* (erba di San Giovanni) (vedere paragrafo 4.5).

Associazione con medicinali che sono substrati per la pompa di efflusso multifarmaco, glicoproteina-P o per i peptidi di trasporto degli anioni organici (OATP) e per i quali le elevate concentrazioni plasmatiche sono associate ad eventi avversi gravi e/o minacciosi per la vita, ad es. bosentan, dabigatran etexilato e aliskiren (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Supervisione del medico

Sandimmun Neoral deve essere prescritto solo da medici specialisti che abbiano esperienza di terapia immunosoppressiva e che possano garantire un adeguato follow-up, che include regolari visite mediche complete, misurazione della pressione arteriosa e controlli dei parametri di sicurezza di laboratorio. I pazienti sottoposti a trapianto che ricevono questo medicinale devono essere seguiti da centri attrezzati con laboratori adatti e personale medico di supporto adeguato. Il medico responsabile della terapia di mantenimento deve ricevere le informazioni complete per il monitoraggio del paziente.

Linfomi e altre neoplasie

Come altri immunosoppressori, la ciclosporina aumenta il rischio di insorgenza di linfomi e altre neoplasie maligne, in particolare quelle della cute. L'aumento del rischio sembra essere correlato al grado e alla durata dell'immunosoppressione piuttosto che all'uso di agenti specifici.

Per questo motivo un regime di trattamento comprendente diversi immunosoppressori (ciclosporina inclusa) deve essere usato con attenzione in quanto può portare a patologie linfoproliferative e neoplasie d'organo, alcune delle quali con esito mortale.

A causa del potenziale rischio di neoplasie maligne cutanee, i pazienti in trattamento con Sandimmun Neoral, in particolare quelli in trattamento per psoriasi o dermatite atopica, devono essere avvisati di evitare l'esposizione eccessiva al sole senza protezione e non devono essere esposti contemporaneamente a raggi ultravioletti B o a fotochemioterapia con PUVA.

Infezioni

Come altri immunosoppressori, la ciclosporina predispone i pazienti allo sviluppo di diverse infezioni batteriche, micotiche, parassitarie e virali, spesso con patogeni opportunisti. In pazienti trattati con ciclosporina è stata osservata l'attivazione di infezioni latenti da poliomavirus che possono condurre a nefropatia associata a poliomavirus (PVAN), soprattutto nefropatia da virus BK (BKVN) o a leucoencefalopatia progressiva multifocale (PML) associata a virus JC. Queste condizioni sono spesso correlate ad una elevata carica immunosoppressiva totale e devono essere prese in considerazione nella diagnosi differenziale di pazienti immunosoppressi con funzione renale in deterioramento o sintomi neurologici. Sono stati riportati esiti gravi e/o fatali. Devono essere impiegate strategie profilattiche e terapeutiche efficaci, in modo particolare in pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva multipla a lungo termine.

Tossicità renale

Una complicazione frequente e potenzialmente grave, un aumento della creatinina sierica e dell'urea, può insorgere durante la terapia con Sandimmun Neoral. Queste alterazioni funzionali sono dose-dipendenti e sono inizialmente reversibili, rispondendo di solito a una riduzione della dose. Durante il trattamento a lungo termine, alcuni pazienti possono sviluppare alterazioni strutturali del rene (es. fibrosi interstiziale), per le quali, nei pazienti sottoposti a trapianto di rene, deve essere formulata una diagnosi differenziale con il rigetto nel trapianto di rene. Pertanto è richiesto un controllo frequente della funzionalità renale secondo le linee guida locali per l'indicazione in questione (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Epatotossicità

Sandimmun Neoral può determinare anche aumenti dose-dipendenti, reversibili della bilirubinemia e degli enzimi epatici (vedere paragrafo 4.8). Ci sono stati casi da studi clinici e segnalazioni spontanee di epatotossicità e danno epatico incluse colestasi, ittero, epatite ed infarto epatico in pazienti trattati con ciclosporina. La maggior parte delle segnalazioni includevano pazienti con comorbidità significative, condizioni sottostanti ed altri fattori confondenti incluse complicanze infettive e terapie concomitanti con potenziale epatotossico. In alcuni casi, principalmente nei

pazienti trapiantati, sono stati segnalati esiti fatali (vedere paragrafo 4.8). E' necessario un controllo accurato dei parametri di valutazione della funzionalità epatica e i valori anormali possono richiedere la riduzione del dosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Anziani (65 anni e oltre)

Nei pazienti anziani la funzionalità renale deve essere monitorata con particolare attenzione.

Monitoraggio dei livelli ematici di ciclosporina (vedere paragrafo 4.2)

Quando Sandimmun Neoral è utilizzato nei pazienti trapiantati, il monitoraggio routinario dei livelli ematici di ciclosporina è una importante misura di sicurezza. Per il monitoraggio dei livelli ematici di ciclosporina nel sangue intero è preferibile l'impiego di metodi basati su anticorpi monoclonali specifici (determinazione del farmaco immodificato); può essere anche usato un metodo HPLC, in grado anch'esso di determinare il farmaco immodificato. Se viene utilizzato il plasma o il siero, deve essere seguito un protocollo standard di separazione (tempo e temperatura). Per il monitoraggio iniziale dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato, per assicurare un dosaggio che fornisca una adeguata immunosoppressione, si deve usare l'anticorpo monoclonale specifico, o effettuare determinazioni contemporanee impiegando sia l'anticorpo monoclonale specifico che quello non specifico.

Nei pazienti non trapiantati si raccomanda il monitoraggio occasionale dei livelli ematici di ciclosporina, ad es. quando Sandimmun Neoral è somministrato in associazione a sostanze che possono interferire con la farmacocinetica della ciclosporina o in caso di risposta clinica insolita (ad es. mancanza di efficacia o aumento dell'intolleranza al farmaco che si manifesta anche come disfunzione renale).

E' necessario tenere presente che la concentrazione di ciclosporina nel sangue, nel plasma o nel siero è soltanto uno dei molti fattori che contribuiscono allo stato clinico del paziente. I risultati devono quindi essere impiegati solo come guida alla determinazione del dosaggio, insieme agli altri parametri clinici e di laboratorio.

Iperensione

Durante la terapia con Sandimmun Neoral, è necessario controllare regolarmente la pressione arteriosa. In caso si manifesti ipertensione, deve essere adottata un'adeguata terapia antipertensiva. Si deve preferire un medicinale antipertensivo che non interferisca con la farmacocinetica della ciclosporina, es. isradipina (vedere paragrafo 4.5).

Aumento dei lipidi ematici

Poiché è stato riportato che Sandimmun Neoral induce un lieve aumento reversibile dei lipidi ematici, è consigliabile valutarne i livelli prima del trattamento e dopo il primo mese di terapia. In caso di aumento, si deve considerare l'assunzione di una dieta ipolipidica e, se necessario, la riduzione del dosaggio di ciclosporina.

Iperkaliemia

La ciclosporina aumenta il rischio di iperkaliemia, soprattutto in pazienti con disfunzione renale. Si raccomanda una particolare attenzione anche quando la ciclosporina viene somministrata contemporaneamente a medicinali risparmiatori di potassio (ad es. diuretici risparmiatori di potassio, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), antagonisti del recettore dell'angiotensina II) o medicinali contenenti potassio, nonché in caso di pazienti sottoposti a una dieta ricca di potassio. In questi casi si raccomanda un controllo dei livelli di potassio.

Ipomagnesiemia

La ciclosporina incrementa la clearance del magnesio. Ciò può determinare ipomagnesiemia sintomatica soprattutto nel periodo immediatamente successivo al trapianto. E' pertanto raccomandato un controllo dei livelli di magnesio sierico nel periodo immediatamente successivo al trapianto, soprattutto in presenza di sintomi/segni neurologici. Se ritenuto necessario, devono essere somministrati degli integratori di magnesio.

Iperuricemia

Si richiede attenzione nel trattamento di pazienti con iperuricemia.

Vaccini vivi attenuati

Durante il trattamento con ciclosporina, le vaccinazioni possono essere meno efficaci. L'impiego di vaccini vivi attenuati deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

Interazioni

Si deve prestare cautela quando la ciclosporina è somministrata contemporaneamente a farmaci che aumentano o diminuiscono sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina mediante l'inibizione o l'induzione di CYP3A4 e/o glicoproteina-P (vedere paragrafo 4.5).

Deve essere monitorata la tossicità renale quando si inizia l'uso di ciclosporina con principi attivi che aumentano i livelli di ciclosporina o con sostanze che manifestano sinergia nefrotossica (vedere paragrafo 4.5).

Deve essere evitato l'uso concomitante di ciclosporina e tacrolimus (vedere paragrafo 4.5).

La ciclosporina è un inibitore del CYP3A4, della pompa di efflusso multifarmaco glicoproteina-P, delle proteine di trasporto di anioni organici (OATP) e può aumentare i livelli plasmatici di medicinali somministrati contemporaneamente che sono substrati di questo enzima e/o trasportatore. Si deve prestare attenzione quando la ciclosporina è somministrata contemporaneamente a questi medicinali o l'uso concomitante deve essere evitato (vedere paragrafi 4.5). La ciclosporina aumenta l'esposizione agli inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine). In caso di somministrazione concomitante con ciclosporina, il dosaggio delle statine deve essere ridotto e l'uso concomitante di alcune statine deve essere evitato secondo le raccomandazioni riportate nei rispettivi fogli illustrativi. La terapia con le statine necessita di essere temporaneamente sospesa o interrotta in pazienti con segni e sintomi di miopatia o in quelli con fattori di rischio predisponenti a un grave danno renale secondario a rabdomiolisi, insufficienza renale inclusa (vedere paragrafo 4.5).

A seguito della somministrazione concomitante di ciclosporina e *lercanidipina*, si è osservato un aumento dell'AUC di lercanidipina di tre volte e dell'AUC di ciclosporina del 21%. Pertanto l'associazione simultanea di ciclosporina e lercanidipina deve essere evitata. La somministrazione di ciclosporina 3 ore dopo quella di lercanidipina non ha determinato alcuna modifica dell'AUC di lercanidipina ma l'AUC di ciclosporina è aumentata del 27%. Pertanto questa combinazione deve essere somministrata con cautela con un intervallo di almeno 3 ore.

Eccipienti speciali: Olio di ricino polioossile 40

Sandimmun Neoral contiene olio di ricino polioossile 40 che può causare disturbi gastrici e diarrea.

Eccipienti speciali: Etanolo

Sandimmun Neoral contiene circa 12 vol % di etanolo. Una dose di 500 mg di Sandimmun Neoral contiene 500 mg di etanolo equivalenti a circa 15 ml di birra o 5 ml di vino. Può essere dannoso per pazienti alcolisti e deve essere tenuto in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei pazienti affetti da malattia epatica o epilessia o nel caso il paziente sia un bambino.

Precauzioni aggiuntive in indicazioni diverse dal trapianto

Pazienti con funzionalità renale compromessa (ad eccezione dei pazienti affetti da sindrome nefrosica con un grado di insufficienza renale accettabile), ipertensione non controllata, infezioni non controllate o qualsiasi tipo di neoplasia maligna non devono assumere ciclosporina.

Prima di iniziare il trattamento deve essere valutata accuratamente la funzionalità renale al basale mediante almeno due determinazioni della eGFR. La funzionalità renale deve essere valutata frequentemente durante la terapia per permettere aggiustamenti di dosaggio (vedere paragrafo 4.2).

Precauzioni aggiuntive per l'uveite endogena

Sandimmun deve essere somministrato con cautela nei pazienti con sindrome di Behçet con coinvolgimento neurologico. Lo stato neurologico di questi pazienti deve essere attentamente monitorato.

Vi è solo una limitata esperienza di impiego di Sandimmun Neoral in bambini con uveite endogena.

Precauzioni aggiuntive per la sindrome nefrosica

Pazienti con funzionalit  renale anomala al basale devono essere trattati inizialmente con la dose di 2,5 mg/kg/die e devono essere controllati molto attentamente.

In alcuni pazienti pu  essere difficile diagnosticare una disfunzione renale indotta da Sandimmun Neoral a causa delle alterazioni della funzionalit  renale correlate alla sindrome nefrosica stessa. Ci  spiega perch , in rari casi, siano state osservate alterazioni strutturali renali associate a Sandimmun Neoral senza aumenti della creatinina sierica. Deve essere presa in considerazione l'esecuzione di una biopsia renale per pazienti con lievi lesioni nefropatiche steroide-dipendenti in cui   stato somministrato Sandimmun Neoral per pi  di 1 anno.

In pazienti con sindrome nefrosica trattati con immunosoppressori (ciclosporina compresa) sono stati riportati occasionalmente casi di neoplasie maligne (compreso il linfoma di Hodgkin).

Precauzioni aggiuntive per l'artrite reumatoide

Dopo 6 mesi di terapia, la funzionalit  renale deve essere valutata ogni 4-8 settimane in rapporto alla stabilit  della malattia, ai farmaci somministrati contemporaneamente e alle malattie concomitanti.   necessario un monitoraggio pi  frequente nel caso si aumenti la dose di Sandimmun Neoral o si inizi un trattamento concomitante con un FANS o se ne incrementi il dosaggio. L'interruzione della terapia con Sandimmun Neoral pu  essere necessaria anche se, nel corso del trattamento, si sviluppa un'ipertensione non controllabile con un'appropriata terapia.

Al pari di altri trattamenti a lungo termine con farmaci immunosoppressori, si deve tenere presente la possibilit  di un aumento del rischio di insorgenza di malattie linfoproliferative. Si deve prestare particolare attenzione quando Sandimmun Neoral viene somministrato in associazione con metotrexato a causa di effetti nefrotossici sinergici.

Precauzioni aggiuntive per la psoriasi

Si raccomanda l'interruzione della terapia con Sandimmun Neoral se, nel corso del trattamento, si sviluppa un'ipertensione non controllabile con un'appropriata terapia.

I pazienti anziani devono essere trattati solo in caso di psoriasi invalidante e la funzionalit  renale deve essere accuratamente controllata.

Vi   solo una limitata esperienza di impiego di Sandimmun Neoral in bambini con psoriasi.

Nei pazienti con psoriasi trattati con ciclosporina, come in quelli trattati con terapie immunosoppressive convenzionali,   stata segnalata la comparsa di neoplasie maligne (soprattutto cutanee). Lesioni cutanee non tipiche della psoriasi, che potrebbero far pensare a lesioni neoplastiche o pre-neoplastiche maligne, devono essere sottoposte a biopsia prima di iniziare il trattamento con Sandimmun Neoral. I pazienti che presentano alterazioni cutanee neoplastiche o pre-neoplastiche maligne devono iniziare il trattamento con Sandimmun Neoral solo dopo un adeguato trattamento di tali lesioni e solo se non esistono alternative terapeutiche efficaci.

In pochi pazienti psoriasici trattati con Sandimmun Neoral sono occorsi disturbi linfoproliferativi. Questi sono risultati sensibili a una pronta interruzione del trattamento.

I pazienti trattati con Sandimmun Neoral non devono esporsi contemporaneamente a raggi ultravioletti B o fotochemioterapia con PUVA.

Precauzioni aggiuntive per la dermatite atopica

Si raccomanda l'interruzione della terapia con Sandimmun Neoral se, nel corso del trattamento, si sviluppa un'ipertensione non controllabile con un'appropriata terapia.

L'esperienza con Sandimmun Neoral in bambini con dermatite atopica   limitata.

I pazienti anziani devono essere trattati solo in caso di dermatite atopica invalidante e la funzionalit  renale deve essere accuratamente controllata.

Una linfadenopatia benigna è di solito associata a una riacutizzazione della dermatite atopica e scompare sempre spontaneamente o con il miglioramento generale della malattia.

La linfadenopatia osservata durante il trattamento con ciclosporina va controllata regolarmente.

Nel caso la linfadenopatia persista, malgrado il miglioramento della dermatite atopica, si deve effettuare una biopsia come misura precauzionale per accertare l'assenza di un linfoma.

Si deve consentire la risoluzione di infezioni attive da herpes simplex prima di iniziare il trattamento con Sandimmun Neoral; tuttavia, se occorrono durante la terapia, queste infezioni non sono necessariamente motivo di interruzione del trattamento, a meno che non siano gravi

Le infezioni cutanee da *Staphylococcus aureus* non sono una controindicazione assoluta alla terapia con Sandimmun Neoral, ma devono essere controllate con agenti antibatterici idonei. Deve essere evitata la somministrazione orale di eritromicina, che ha il potenziale di aumentare la concentrazione ematica di ciclosporina (vedere paragrafo 4.5). In assenza di una alternativa terapeutica, si raccomanda di controllare attentamente i livelli ematici di ciclosporina, la funzionalità renale, nonché eventuali effetti indesiderati di ciclosporina.

I pazienti trattati con Sandimmun Neoral non devono esporsi contemporaneamente a raggi ultravioletti B o fotochemioterapia con PUVA.

Uso pediatrico in indicazioni diverse dal trapianto

Ad eccezione del trattamento della sindrome nefrosica, non è disponibile una adeguata esperienza con Sandimmun Neoral. L'uso nei bambini di età inferiore ai 16 anni in indicazioni diverse dal trapianto non è raccomandato ad eccezione della sindrome nefrosica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni con medicinali

Dei diversi farmaci che interagiscono con la ciclosporina, vengono di seguito elencati quelli per cui sono state adeguatamente comprovate le interazioni e che determinano conseguenze cliniche.

E' noto che vari farmaci sono in grado di aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche o ematiche di ciclosporina, agendo per inibizione competitiva o induzione degli enzimi coinvolti nel suo metabolismo, in particolare il CYP3A4.

La ciclosporina è anche un inibitore del CYP3A4, glicoproteina-P trasportatore di efflusso multifarmaco e proteine trasportatori di anioni organici (OATP) e può aumentare i livelli plasmatici di farmaci concomitanti che sono substrati dello stesso enzima e/o del trasportatore.

Medicinali noti per ridurre o aumentare la biodisponibilità della ciclosporina: Nei pazienti trapiantati si devono misurare frequentemente i livelli di ciclosporina e, se necessario, correggerne il dosaggio, in particolare durante l'inizio o la sospensione di medicinali somministrati in concomitanza. Nei pazienti non sottoposti a trapianto, il rapporto tra livelli ematici ed effetti clinici è meno consolidato. Qualora vengano somministrati in concomitanza a ciclosporina medicinali noti per aumentarne i livelli, potrebbero essere più appropriati una frequente valutazione della funzione renale ed un attento monitoraggio degli effetti collaterali correlati alla ciclosporina rispetto alla determinazione dei livelli ematici.

Medicinali che diminuiscono i livelli di ciclosporina

E' atteso che tutti gli induttori del CYP3A4 e/o della glicoproteina-P diminuiscono i livelli di ciclosporina. Esempi di medicinali che diminuiscono i livelli di ciclosporina sono: *Barbiturici, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina; nafcillina, sulfadimidina e.v; probucolo, orlistat, hypericum perforatum (erba di San Giovanni), ticlopidina, sulfonpirazone, terbinafina, bosentan.*

I prodotti contenenti *Hypericum perforatum* (erba di San Giovanni) non devono essere usati in concomitanza con Sandimmun Neoral a causa del rischio di diminuzione dei livelli ematici di ciclosporina e quindi di riduzione dell'effetto (vedere paragrafo 4.3).

Rifampicina induce il metabolismo intestinale ed epatico della ciclosporina. Durante la somministrazione concomitante potrebbe essere necessario aumentare le dosi di ciclosporina di 3-5 volte.

Octreotide diminuisce l'assorbimento orale della ciclosporina quindi può essere necessario un aumento del 50% della dose di ciclosporina o un passaggio alla somministrazione endovenosa.

Medicinali che aumentano i livelli di ciclosporina

Tutti gli inibitori del CYP3A4 e/o della glicoproteina-P possono portare ad un aumento dei livelli di ciclosporina. Esempi sono:

Nicardipina, metoclopramide, contraccettivi orali, metilprednisolone (dosi elevate), allopurinolo, acido colico e derivati, inibitori della proteasi, imatinib, colchicina, nefazodone.

Antibiotici macrolidi: Eritromicina può aumentare di 4-7 volte l'esposizione alla ciclosporina, talvolta causando nefrotossicità. E' stato riportato che la *claritromicina* raddoppi l'esposizione alla ciclosporina. *Azitromicina* aumenta i livelli di ciclosporina di circa il 20%.

Antibiotici azolici: Ketoconazolo, fluconazolo, itraconazolo e voriconazolo possono aumentare di più del doppio l'esposizione alla ciclosporina.

Verapamil aumenta le concentrazioni ematiche di ciclosporina di 2-3 volte.

La somministrazione concomitante di *telaprevir* ha determinato un aumento di circa 4,64 volte dell'esposizione normalizzata a dosi di ciclosporina (AUC).

Amiodarone aumenta sensibilmente la concentrazione plasmatica della ciclosporina contemporaneamente ad un aumento della creatinina sierica. Questa interazione può verificarsi molto tempo dopo la sospensione dell'amiodarone a causa della sua emivita molto lunga (circa 50 giorni).

E' stato riportato che *danazolo* aumenta le concentrazioni ematiche di ciclosporina di circa il 50%.

Diltiazem (a dosi di 90 mg/die) può aumentare le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina fino al 50%.

Imatinib può aumentare l'esposizione alla ciclosporina e la C_{max} di circa il 20%.

Interazioni con il cibo

E' stato riportato che la contemporanea assunzione di pompelmo e di succo di pompelmo aumenta la biodisponibilità della ciclosporina.

Associazioni con rischio aumentato di nefrotossicità

Deve essere posta attenzione nel somministrare ciclosporina in associazione con altri principi attivi con effetti nefrotossici sinergici, come ad esempio: *aminoglicosidi (comprese gentamicina, tobramicina), amfotericina B, ciprofloxacina, vancomicina, trimetoprim (+ sulfametossazolo); derivati dell'acido fibrinico (es. bezafibrato, fenofibrato); FANS (compresi diclofenac, naproxene, sulindac); melfalan; antagonisti dei recettori H2 (es. cimetidina, ranitidina); metotrexate* (vedere paragrafo 4.4).

Durante l'uso concomitante di un farmaco che può manifestare sinergia nefrotossica, si deve effettuare un attento monitoraggio della funzione renale. Se si manifestasse una significativa alterazione della funzione renale, si deve ridurre il dosaggio del medicinale somministrato in concomitanza o valutare un trattamento alternativo.

L'uso concomitante di ciclosporina e *tacrolimus* deve essere evitato a causa del rischio di nefrotossicità e di interazione farmacocinetica tramite CYP3A4 e/o P-gp (vedere paragrafo 4.4).

Effetti della ciclosporina su altri farmaci

La ciclosporina è un inibitore del CYP3A4, della pompa di efflusso multifarmaco glicoproteina-P (P-gp) e delle proteine di trasporto di anioni organici (OATP). La somministrazione concomitante di ciclosporina e di farmaci che sono substrati di CYP3A4, P-gp e di OATP può aumentare i livelli plasmatici dei medicinali somministrati in concomitanza che sono substrati di questo enzima e/o trasportatore.

Alcuni esempi sono elencati di seguito:

La ciclosporina può ridurre la clearance di *digossina*, *colchicina*, *inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine)* e *etoposide*. Se uno qualsiasi di questi medicinali viene somministrato in concomitanza con la ciclosporina, è necessaria una attenta osservazione clinica per consentire una rilevazione precoce delle manifestazioni tossiche dei medicinali, seguita da riduzione del dosaggio o da sospensione dei medicinali stessi. Quando sono somministrate in concomitanza a ciclosporina, il dosaggio delle statine deve essere ridotto e l'uso concomitante di alcune statine deve essere evitato secondo le raccomandazioni riportate nei rispettivi fogli illustrativi. Le modifiche di esposizione delle statine comunemente utilizzate con ciclosporina sono riassunte in Tabella 1. La terapia con le statine deve essere temporaneamente sospesa o interrotta nei pazienti con segni e sintomi di miopatia o in coloro che manifestano fattori di rischio predisponenti a un grave danno renale secondario a rabdomiolisi, insufficienza renale inclusa.

Tabella 1 Riassunto delle modifiche di esposizione delle statine comunemente usate con ciclosporina

Statina	Dosaggi disponibili	Range di aumento dell'esposizione alla statina quando somministrata con ciclosporina
Atorvastatina	10-80 mg	8-10 volte
Simvastatina	10-80 mg	6-8 volte
Fluvastatina	20-80 mg	2-4 volte
Lovastatina	20-40 mg	5-8 volte
Pravastatina	20-80 mg	5-10 volte
Rosuvastatina	5-40 mg	5-10 volte
Pitavastatina	1-4 mg	4-6 volte

Si raccomanda cautela quando la ciclosporina è somministrata in concomitanza a *lercanidipina* (vedere paragrafo 4.4).

A seguito della somministrazione concomitante di ciclosporina e *aliskiren*, un substrato della P-gp, la C_{max} di aliskiren era aumentata di circa 2,5 volte e l'AUC di circa 5 volte. Comunque, il profilo farmacocinetico della ciclosporina non è stato alterato significativamente. La somministrazione concomitante di ciclosporina e aliskiren non è raccomandata (vedere paragrafo 4.3).

La contemporanea somministrazione di *dabigatran etexilato* non è raccomandata a causa dell'attività di inibitore della P-gp della ciclosporina (vedere paragrafo 4.3).

La contemporanea somministrazione di *nifedipina* e ciclosporina può determinare un aumento dell'incidenza di iperplasia gengivale, rispetto a quanto si verifica somministrando la sola ciclosporina.

Si è osservato che la contemporanea somministrazione di *diclofenac* e ciclosporina determina un notevole aumento della biodisponibilità del diclofenac con la possibile conseguenza di una alterazione reversibile della funzione renale. L'aumento della biodisponibilità del diclofenac è molto

probabilmente causato dalla riduzione dell'intenso effetto di primo passaggio al quale la molecola è sottoposta. Nel caso in cui un *FANS* con effetto di primo passaggio ridotto (es. acido acetilsalicilico) venga somministrato insieme alla ciclosporina, non è atteso un aumento della loro biodisponibilità.

Negli studi clinici con *everolimus* o *sirolimus* in combinazione con ciclosporina in microemulsione a dose piena sono stati osservati innalzamenti della creatinina sierica. Questo effetto è risultato spesso reversibile con la riduzione della dose di ciclosporina. Everolimus e sirolimus hanno influito solo minimamente sulla farmacocinetica della ciclosporina. La somministrazione concomitante di ciclosporina aumenta in modo significativo i livelli ematici di everolimus e di sirolimus.

E' richiesta cautela nell'uso concomitante di *farmaci risparmiatori di potassio* (es. *diuretici risparmiatori di potassio, ACE inibitori, antagonisti dei recettori dell'angiotensina II*) o *farmaci contenenti potassio* poiché potrebbero portare ad aumenti significativi del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

La ciclosporina può aumentare le concentrazioni plasmatiche di *repaglinide* e pertanto aumentare il rischio di ipoglicemia.

Nei volontari sani la co-somministrazione di *bosentan* e ciclosporina aumenta di diverse volte l'esposizione a bosentan e si è verificata una diminuzione del 35% dell'esposizione a ciclosporina. La co-somministrazione di ciclosporina con bosentan non è raccomandata (vedere sopra il sottoparagrafo "Medicinali che diminuiscono i livelli di ciclosporina" e paragrafo 4.3).

Nei volontari sani la somministrazione di dosi multiple di *ambrisentan* e ciclosporina ha determinato un aumento di circa 2 volte dell'esposizione a ambrisentan, mentre l'esposizione alla ciclosporina è aumentata marginalmente (circa 10%).

In pazienti oncologici con somministrazioni concomitanti di antracicline per via endovenosa e dosi molto alte di ciclosporina si è osservato un aumento significativo dell'esposizione alle *antracicline* (es. *doxorubicina, mitoxantrone, daunorubicina*).

Durante il trattamento con ciclosporina, la vaccinazione può essere meno efficace e si deve evitare l'uso di vaccini vivi attenuati.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva nel ratto e nel coniglio.

L'esperienza con Sandimmun Neoral in donne in gravidanza è limitata. Le donne gravide sottoposte a trapianto in trattamento con terapie immunosoppressive, ciclosporina e regimi contenenti ciclosporina compresi, sono a rischio di parto prematuro (<37 settimane).

E' disponibile una casistica limitata di osservazioni su bambini di età fino a 7 anni circa che sono stati esposti a ciclosporina nella fase di vita uterina. In questi bambini la funzione renale e la pressione sanguigna sono risultati nella norma. Non sono tuttavia stati condotti studi adeguati e controllati in donne in gravidanza e pertanto, Sandimmun Neoral non deve essere utilizzato in gravidanza a meno che il potenziale beneficio per la madre non giustifichi il potenziale rischio fetale. Anche il contenuto di etanolo delle formulazioni di Sandimmun Neoral deve essere tenuto in considerazione nelle donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento

La ciclosporina passa nel latte materno. Anche il contenuto di etanolo delle formulazioni di Sandimmun Neoral deve essere tenuto in considerazione nelle donne che allattano (vedere paragrafo 4.4). Le madri in trattamento con Sandimmun Neoral non devono allattare al seno per la potenzialità di Sandimmun Neoral di causare gravi reazioni avverse in neonati/bambini allattati al seno. Si deve

decidere se astenersi dall'allattamento al seno o dall'uso del medicinale tenendo in considerazione l'importanza del medicinale per la madre.

Fertilità

Vi sono dati limitati in merito all'effetto di Sandimmun Neoral sulla fertilità umana (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non esistono dati sugli effetti di Sandimmun Neoral sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le principali reazioni avverse osservate in studi clinici e associate alla somministrazione di ciclosporina comprendono disfunzione renale, tremore, irsutismo, ipertensione, diarrea, anoressia, nausea e vomito.

Molti effetti indesiderati associati alla terapia con ciclosporina sono dose-dipendenti e rispondono alla riduzione della dose. Nelle diverse indicazioni il profilo complessivo degli effetti collaterali è essenzialmente lo stesso; esistono tuttavia differenze di incidenza e gravità. A causa delle dosi iniziali più elevate e della maggiore durata della terapia di mantenimento necessaria dopo il trapianto, gli effetti indesiderati sono più frequenti e comunemente più gravi in pazienti trapiantati che in pazienti trattati per altre indicazioni.

Reazioni anafilattoidi sono state osservate dopo somministrazione endovenosa (vedere paragrafo 4.4).

Infezioni e infestazioni

I pazienti in trattamento con terapie immunosoppressive, ciclosporina e regimi contenenti ciclosporina inclusi, sono ad aumentato rischio di infezioni (virali, batteriche, micotiche, parassitarie) (vedere paragrafo 4.4). Possono insorgere infezioni di tipo generalizzato e di tipo localizzato. Le infezioni preesistenti possono anche aggravarsi e la riattivazione delle infezioni da poliomavirus può condurre a nefropatia associata a poliomavirus (PVAN) o a leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) associata a virus JC. Sono stati riportati esiti gravi e/o fatali.

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

I pazienti in trattamento con terapie immunosoppressive, ciclosporina e regimi contenenti ciclosporina inclusi, sono ad aumentato rischio di sviluppare linfomi o disordini linfoproliferativi e altri tumori, in particolare della pelle. La frequenza di tumori aumenta con l'intensità e la durata della terapia (vedere paragrafo 4.4). Alcuni tumori possono avere un esito fatale.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse al farmaco osservate in studi clinici

Le reazioni avverse al farmaco osservate in studi clinici (Tabella 1) sono elencate sulla base della classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse al farmaco sono elencate sulla base della frequenza, riportando la più frequente per prima. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse al farmaco sono riportate in ordine decrescente di gravità. Inoltre la corrispondente categoria di frequenza per ciascuna reazione avversa al farmaco si basa sulla seguente convenzione (CIOMS III): molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse al farmaco osservate in studi clinici

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune	Leucopenia
Non comune	Trombocitopenia, anemia

Raro Sindrome uremica emolitica, anemia emolitica microangiopatica
Non nota* Microangiopatia trombotica, porpora trombotica trombocitopenica

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comune Iperlipidemia
Comune Iperglicemia, anoressia, iperuricemia, iperkaliemia, ipomagnesiemia

Patologie del sistema nervosa

Molto comune Tremore, cefalea
Comune Convulsioni, parestesia
Non comune Encefalopatia inclusa Sindrome da Encefalopatia Posteriore Reversibile (PRES), segni e sintomi quali convulsioni, confusione, disorientamento, iporeattività agli stimoli, agitazione, insonnia, disturbi della visione, cecità corticale, coma, paresi e atassia cerebellare

Raro Polineuropatia motoria
Molto raro Edema del disco ottico, incluso papilloedema, con possibile disturbo visivo secondario ad ipertensione intracranica benigna

Non nota* Emicrania

Patologie vascolari

Molto comune Ipertensione
Comune Vampate

Patologie gastrointestinali

Comune Nausea, vomito, disagio/dolore addominale, diarrea, iperplasia gengivale, ulcera peptica

Raro Pancreatite

Patologie epatobiliari

Comune Funzionalità epatica anormale (vedere paragrafo 4.4)
Non nota* Epatotossicità e danno epatico incluse colestasi, ittero, epatite e infarto epatico con alcuni esiti fatali (vedere paragrafo 4.4)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune Irsutismo
Comune Acne, ipertricosi
Non comune Eruzioni cutanee allergiche
Non nota* Dolore agli arti inferiori

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune Mialgia, crampi muscolari
Raro Debolezza muscolare, miopatia

Patologie renali e urinarie

Molto comune Disfunzione renale (vedere paragrafo 4.4)

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Raro Disturbi mestruali, ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune Piressia, stanchezza
Non comune Edema, aumento di peso

* Reazioni avverse riportate sulla base dell'esperienza post-marketing per le quali la frequenza è non nota a causa della mancanza di un reale denominatore.

Altre reazioni avverse sulla base dell'esperienza post-marketing

Ci sono stati casi da studi clinici e segnalazioni spontanee di epatotossicità e danno epatico inclusi colestasi, ittero, epatite ed infarto epatico in pazienti trattati con ciclosporina. La maggior parte delle segnalazioni includevano pazienti con co-morbidità significative, condizioni sottostanti ed altri fattori confondenti comprese complicanze infettive e terapie concomitanti con potenziale epatotossico. In alcuni casi, principalmente nei pazienti trapiantati, sono stati segnalati esiti fatali (vedere paragrafo 4.4).

Nefrotossicità acuta e cronica

I pazienti in trattamento con terapie a base di inibitori della calcineurina (CNI), inclusi ciclosporina e regimi contenenti ciclosporina, sono ad aumentato rischio di nefrotossicità acuta o cronica. Ci sono state segnalazioni da studi clinici e dopo la commercializzazione associate all'uso di Sandimmun Neoral. Casi di nefrotossicità acuta hanno riportato disturbi dell'omeostasi ionica, come

iperkaliemia, ipomagnesiemia e iperuricemia. I casi che segnalano modifiche morfologiche croniche comprendono ialinosi arteriolare, atrofia tubolare e fibrosi interstiziale (vedere paragrafo 4.4).

Dolore agli arti inferiori

Sono stati riportati casi isolati di dolore agli arti inferiori associati all'uso della ciclosporina. Il dolore agli arti inferiori è stato anche osservato come parte della sindrome dolorosa indotta da inibitori della calcineurina (CIPS)

Popolazione pediatrica

Studi clinici hanno incluso bambini da un 1 anno di età in poi che hanno ricevuto ciclosporina a dose standard con un profilo di sicurezza paragonabile a quello degli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

La DL₅₀ orale della ciclosporina è 2.329 mg/kg nel topo, 1.480 mg/kg nel ratto e > 1.000 mg/kg nel coniglio. La DL₅₀ endovenosa della ciclosporina è 148 mg/kg nel topo, 104 mg/kg nel ratto e 46 mg/kg nel coniglio.

Sintomi

L'esperienza con il sovradosaggio acuto di ciclosporina è limitata. Dosi orali di ciclosporina fino a 10 g (circa 150 mg/kg) sono state tollerate con conseguenze cliniche di natura relativamente minore come vomito, sonnolenza, mal di testa, tachicardia e, in pochi pazienti, compromissione della funzione renale moderatamente severa e reversibile. Tuttavia gravi sintomi di intossicazione sono stati segnalati a seguito di accidentale sovradosaggio con ciclosporina dopo somministrazione parenterale in neonati prematuri.

Trattamento

In tutti i casi di sovradosaggio, devono essere seguite le misure generali di supporto e adottato un trattamento sintomatico. Emesi forzata e lavanda gastrica possono essere utili entro le prime ore dall'assunzione orale. Ciclosporina è poco dializzabile e non può essere eliminata efficacemente dai filtri a carbone dell'emoperfusione.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze immunosoppressori, inibitore della calcineurina, codice ATC: L04AD01

La ciclosporina (denominata anche ciclosporina A) è un polipeptide ciclico composto da 11 aminoacidi. È un potente immunosoppressore in grado di prolungare, negli animali, la sopravvivenza di trapianti allogenici di cute, cuore, rene, pancreas, midollo osseo, intestino tenue o polmone. Gli studi hanno messo in evidenza che la ciclosporina inibisce lo sviluppo delle reazioni immunitarie mediate da cellule, comprendenti l'immunità da trapianto allogenico, le reazioni di ipersensibilità cutanea ritardata, l'encefalomielite sperimentale allergica, l'artrite da adiuvante di Freund, la reazione da trapianto verso ospite (GVHD) ed anche la produzione di anticorpi dipendenti dai linfociti T. A livello cellulare inibisce la produzione e il rilascio di linfocine, tra cui l'interleuchina 2 (T-cell growth factor, TCGF). La ciclosporina risulta bloccare i linfociti quiescenti nella fase G₀ o G₁ del ciclo cellulare e inibisce il rilascio, scatenato dall'antigene, di linfocine da parte delle cellule T attivate.

Tutte le evidenze disponibili indicano che la ciclosporina agisce sui linfociti in modo specifico e reversibile. A differenza degli agenti citostatici, essa non deprime l'emopoiesi e non altera la funzione dei fagociti.

Nell'uomo sono stati effettuati con successo trapianti d'organo e di midollo osseo utilizzando ciclosporina per la prevenzione e il trattamento del rigetto e della GVHD. La ciclosporina è stata utilizzata con successo anche in pazienti sottoposti a trapianto di fegato positivi o negativi al virus dell'epatite C (HCV). Gli effetti benefici della terapia con ciclosporina sono stati osservati anche in una serie di malattie di origine autoimmune o che possono essere considerate tali.

Popolazione pediatrica: La ciclosporina si è dimostrata efficace nella sindrome nefrosica dipendente da steroidi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale di Sandimmun Neoral il picco di concentrazione ematica di ciclosporina è raggiunto entro 1-2 ore. Dopo somministrazione di Sandimmun Neoral la biodisponibilità assoluta orale di ciclosporina è 20-50%. È stata osservata una diminuzione dell'AUC e della C_{max} del 13 e del 33% circa quando Sandimmun Neoral veniva somministrato con un pasto ad alto contenuto di grassi. La relazione tra la dose somministrata e l'esposizione alla ciclosporina (AUC) è lineare entro l'intervallo posologico terapeutico. La variabilità individuale e intra-soggetti dell'AUC e della C_{max} è circa 10-20%. Sandimmun Neoral soluzione orale e le capsule molli di gelatina sono bioequivalenti.

Rispetto a Sandimmun, la somministrazione di Sandimmun Neoral determina una C_{max} più alta del 59% e una biodisponibilità più elevata del 29%. I dati disponibili indicano che, passando da Sandimmun capsule molli di gelatina a Sandimmun Neoral capsule molli di gelatina con un rapporto di dose 1:1, le concentrazioni minime nel sangue intero sono paragonabili e rimangono nell'intervallo terapeutico desiderato. La somministrazione di Sandimmun Neoral migliora la linearità della dose di esposizione alla ciclosporina (AUC_B). Rispetto a Sandimmun, garantisce un profilo di assorbimento più costante, meno influenzato dall'assunzione concomitante di cibo o dal ritmo giornaliero.

Distribuzione

La ciclosporina si distribuisce in gran parte al di fuori del volume ematico con un volume di distribuzione apparente medio di 3,5 l/kg. Nel sangue il 33-47% si trova nel plasma, il 4-9% nei linfociti, il 5-12% nei granulociti e il 41-58% negli eritrociti. Nel plasma si lega per circa il 90% alle proteine, principalmente alle lipoproteine.

Biotrasformazione

La ciclosporina viene metabolizzata in larga misura dando origine approssimativamente a 15 metaboliti. Il metabolismo ha luogo principalmente nel fegato attraverso il citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e le principali vie metaboliche sono la mono e diidrossilazione e la N-demetilazione in diverse posizioni della molecola. Tutti i metaboliti fino ad ora identificati contengono la struttura peptidica inalterata del composto da cui derivano, alcuni possiedono una debole attività immunosoppressiva (fino a un decimo del farmaco originario).

Eliminazione

L'eliminazione avviene principalmente per via biliare, nelle urine è escreto solo il 6% della dose orale, di cui solo lo 0,1% in forma immodificata.

Si è riscontrata una elevata variabilità dei dati riportati sull'emivita terminale della ciclosporina, ciò dipende dal metodo analitico adottato e dal tipo di popolazione. L'emivita terminale varia da 6,3 ore nei volontari sani a 20,4 ore nei pazienti con grave insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). L'emivita di eliminazione nei pazienti con trapianto di rene è stata di 11 ore circa, con valori compresi tra 4 e 25 ore.

Popolazioni speciali

Pazienti con insufficienza renale

In uno studio effettuato in pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale, la clearance sistemica è risultata circa due terzi della clearance sistemica media nei pazienti con funzionalità renale normale. Meno dell'1% della dose somministrata viene eliminata dalla dialisi.

Pazienti con compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica si può osservare un aumento dell'esposizione a ciclosporina di circa 2-3 volte. In uno studio effettuato in pazienti con grave malattia epatica con cirrosi comprovata da biopsia, l'emivita terminale è stata di 20,4 ore (intervallo tra 10,8 e 48,0 ore) rispetto a 7,4-11,0 ore nei soggetti sani.

Popolazione pediatrica

I dati farmacocinetici relativi a pazienti pediatrici trattati con Sandimmun Neoral e Sandimmun sono molto limitati. In 15 pazienti trapiantati di rene di età tra 3-16 anni, la clearance ematica totale della ciclosporina dopo somministrazione endovenosa di Sandimmun è stata $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg (saggio: Ciclo-trac RIA specifico). In uno studio con 7 pazienti trapiantati di rene di età tra 2-16 anni, la clearance della ciclosporina variava da 9,8 a 15,5 ml/min/kg. In 9 pazienti trapiantati di fegato di età tra 0,6-5,6 anni, la clearance è stata $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (saggio: HPLC). Rispetto alle popolazioni di adulti trapiantati, nella popolazione pediatrica le differenze di biodisponibilità tra Sandimmun Neoral e Sandimmun sono paragonabili a quelle osservate negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La ciclosporina non ha dato alcuna evidenza di effetti mutageni o teratogeni nei test standard effettuati con somministrazioni orali (fino a 17 mg/kg/die nel ratto e fino a 30 mg/kg/die nel coniglio per via orale). Alle dosi tossiche (30 mg/kg/die nel ratto e 100 mg/kg/die nel coniglio per via orale), la ciclosporina è risultata embrio e fetotossica, come si evidenzia dall'aumento della mortalità pre e post-natale e dalla riduzione del peso fetale associati a ritardi nello sviluppo dell'apparato scheletrico.

In due studi pubblicati, i conigli esposti a ciclosporina (10 mg/kg/die per via sottocute) nella fase di vita uterina hanno mostrato fino all'età di 35 settimane un numero ridotto di nefroni, ipertrofia renale, ipertensione sistemica e insufficienza renale progressiva. Le ratte gravide che hanno ricevuto ciclosporina 12 mg/kg/die per via endovenosa (il doppio della dose consigliata per via endovenosa nell'uomo) hanno generato feti con una aumentata incidenza di difetto del setto ventricolare. Questi risultati non si sono confermati in altre specie e la loro rilevanza per l'uomo non è nota. Non è stata dimostrata compromissione della fertilità negli studi condotti nel ratto maschio e femmina.

La ciclosporina è stata studiata in una serie di test *in vitro* e *in vivo* per la genotossicità senza alcuna evidenza di un potenziale mutageno clinicamente rilevante.

Gli studi di cancerogenesi sono stati condotti nel ratto e nel topo maschio e femmina. Nello studio a 78 settimane condotto nel topo, alle dosi di 1, 4 e 16 mg/kg/die, si è evidenziata una tendenza statisticamente significativa allo sviluppo di linfomi linfocitici nelle femmine, e una incidenza di carcinomi epatocellulari nei maschi, trattati con la dose media, significativamente superiore rispetto ai controlli. Nello studio a 24 mesi nel ratto trattato con 0,5, 2 e 8 mg/kg/die, sono comparsi con il dosaggio più basso adenomi alle cellule delle isole pancreatiche con una frequenza significativamente superiore ai controlli. I carcinomi epatocellulari e gli adenomi alle cellule delle isole pancreatiche non risultano correlati alla dose.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alfa-tocoferolo
Etanolo assoluto
Glicole propilenico
Mono-di-trigliceridi di olio di mais

Macrogolglicerolo idrossistearato
Olio di ricino poliossile 40

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Sandimmun Neoral soluzione orale deve essere conservato tra 15°C e 30°C ma preferibilmente non al di sotto di 20°C per più di 1 mese in quanto contiene componenti oleosi di origine naturale che tendono a solidificare a basse temperature. Al di sotto di 20°C può presentarsi una formazione gelatinosa, che è comunque reversibile a temperature fino a 30°C. Si possono osservare anche leggeri flocculi e un lieve sedimento. Questi fenomeni non compromettono l'efficacia e la sicurezza del prodotto; il dosaggio mediante la pipetta risulta comunque preciso. Dopo l'apertura, Sandimmun Neoral soluzione orale deve essere utilizzato entro 2 mesi.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di vetro ambrato da 50 ml con capsula di alluminio e tappo di gomma. E' fornito anche un dosatore.

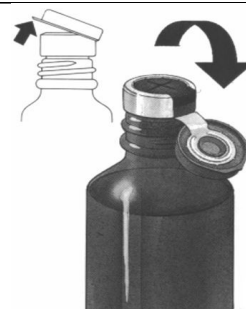
Sandimmun Neoral 100 mg/ml soluzione orale – 1 flacone da 50 ml di soluzione orale + 2 siringhe

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Sandimmun Neoral soluzione orale è provvista di due siringhe per la misurazione delle dosi. La siringa da 1 ml si utilizza per misurare dosi minori o uguali a 1 ml (ogni tacca da 0,05 ml corrisponde a 5 mg di ciclosporina). La siringa da 4 ml si utilizza per misurare dosi maggiori di 1 ml e fino a 4 ml (ogni tacca da 0,1 ml corrisponde a 10 mg di ciclosporina).

Primo impiego di Sandimmun Neoral soluzione orale

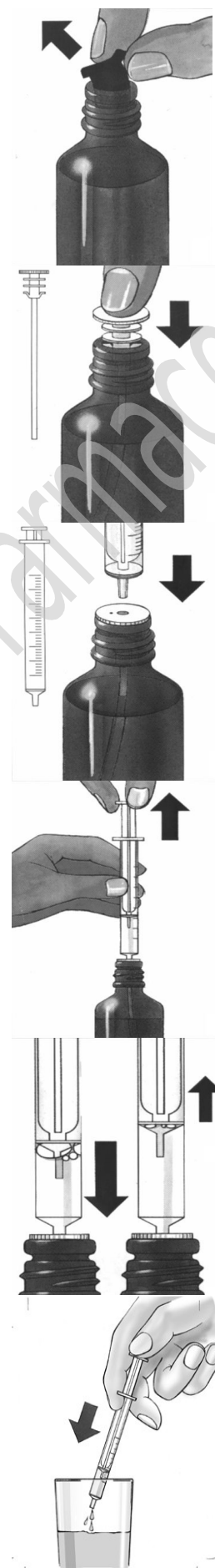
- 1 Sollevare la linguetta nel centro dell'anello metallico.



- 2 Asportare completamente l'anello di sicurezza.



- 3 Rimuovere il tappo nero e gettarlo.
- 4 Introdurre la cannula nel flacone spingendo a fondo il tappo bianco nell'imboccatura del flacone.
- 5 Scegliere la siringa in funzione del volume prescritto. Per volume minore o uguale a 1 ml, usare la siringa da 1 ml. Per volume maggiore di 1 ml, usare la siringa da 4 ml. Inserire il beccuccio della siringa nel tappo bianco della cannula.
- 6 Prelevare il volume prescritto di soluzione (posizionare la parte inferiore dell'anello dello stantuffo in corrispondenza della tacca del volume prescritto).
- 7 Espellere eventuali bolle d'aria di grandi dimensioni spingendo o sollevando il pistone alcune volte prima di estrarre dal flacone la siringa contenente la dose prescritta. La presenza di alcune minuscole bolle è trascurabile e non influisce sul quantitativo della dose richiesta.
8. Trasferire il quantitativo di medicinale prelevato dalla siringa in un piccolo contenitore di vetro contenente del liquido (che non sia succo di pompelmo). Evitare ogni contatto tra la siringa ed il liquido contenuto nel bicchiere. Il medicinale può essere mescolato immediatamente prima della sua assunzione. Agitare e bere subito tutta la soluzione. Una volta mescolato deve essere immediatamente assunto dopo la preparazione.



9. Dopo l'uso asciugare l'esterno della siringa con un panno asciutto e riporlo nella sua custodia. Il tappo bianco e la cannula devono rimanere nel flacone. Chiudere il flacone con la capsula fornita.



Impiego successivo

Iniziare al punto 5.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandimmun Neoral 100 mg/ml soluzione orale: AIC n. 029453040

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 31.08.1995
Data del rinnovo: 09.09.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco.