CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cyclaid, 25 mg, kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka miękka zawiera 25 mg cyklosporyny (*Ciclosporinum*).
1 kapsułka miękka zawiera 25 mg etanolu oraz 95 mg makrogologlicerolu hydroksystearynianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka.

Szara kapsułka miękka.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Jednocześnie z innymi lekami immunosupresyjnymi w celu zapobiegania ostremu lub przewlekłemu odrzuceniu przeszczepu po allogenicznej transplantacji nerek, wątroby, serca, serca z płucami, płuc lub trzustki.
Leczenie odrzucenia przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne.
Zapobieganie i leczenie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang.: graft-versus-host-disease - GVHD) w następstwie allogenicznegogo przeszczepu szpiku.
Leczenie ciężkiej łuszczycy, szczególnie typu płytkowego, u pacjentów, u których konwencjonalne metody leczenia układowego są niewystarczająco skuteczne.
Leczenie ciężkiego atopowego zapalenia skóry u pacjentów, u których konwencjonalne metody leczenia są nieskuteczne lub niewskazane.
Leczenie steroidozależnego i steroidoopornego zespołu nerczycowego u dorosłych i dzieci, wywołanego przez choroby kłębuszków nerkowych, takie jak: nefropatia ze zmianami minimalnymi, ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków lub błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych, u pacjentów, u których glikokortykosteroidy i leki alkilujące są niewystarczająco skuteczne lub związane ze zbyt dużym ryzykiem.
Cyclaid może być stosowany do wywołania remisji i jej utrzymania. Może też być stosowany do podtrzymania remisji wywołanej przez kortykosteroidy, co pozwala zmniejszyć ich dawkę.
Leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów u dorosłych, u których konwencjonalne metody leczenia, obejmujące przynajmniej jeden lek modyfikujący przebieg choroby (ang.: disease-modifying antirheumatic drugs - DMARD - na przykład niskie dawki metotreksatu) okazały się niewystarczające.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dobową dawkę produktu Cyclaid należy zawsze stosować w dwóch dawkach podzielonych.
Kapsułki należy połykać w całości.
U pacjentów przygotowywanych do przeszczepu należy monitorować stężenie cyklosporyny we krwi, aby uniknąć działań niepożądanych (jeśli stężenie we krwi jest zbyt duże) lub odrzucenia przeszczepu (jeśli stężenie we krwi jest zbyt małe).

Ze względu na możliwe różnice w biodostępności nie należy zamieniać jednego produktu, zawierającego cyklosporynę w postaci doustnej, na inny, bez odpowiedniej kontroli stężenia cyklosporyny we krwi, stężenia kreatyniny w surowicy oraz ciśnienia tętniczego. Z uwagi na powyższe nie zaleca się stosowania zamienników.
Do monitorowania stężenia cyklosporyny we krwi pełnej zaleca się stosowanie metody z użyciem swoistych przeciwciał monoklonalnych (oznaczenie cyklosporyny w postaci niezmienionej) lub metody HPLC, którą także oznacza się substancję w postaci niezmienionej. Jeśli do oznaczeń użyto osocza lub surowicy, należy postępować według standardowego protokołu, dotyczącego czasu i temperatury odwirowania. We wstępnym monitorowaniu pacjentów poddawanych przeszczepowi wątroby, które ma na celu ustalenie dawki zapewniającej odpowiednią immunosupresję, należy zastosować metodę z użyciem swoistych przeciwciał monoklonalnych lub porównywalną metodę z zastosowaniem zarówno swoistych, jak i nieswoistych przeciwciał monoklonalnych.
Także inne czynniki, oprócz stężenia cyklosporyny we krwi pacjenta, mogą wpływać na stan jego zdrowia. Uzyskane wartości stężeń cyklosporyny są jedynie wskazówką odnośnie dawkowania produktu i należy je oceniać łącznie z objawami klinicznymi oraz pozostałymi parametrami laboratoryjnymi.
W przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych, które mogą zmniejszyć wchłanianie cyklosporyny po podaniu doustnym, może być konieczne zastosowanie większych dawek cyklosporyny lub jej podawanie dożylne.

Przeszczepianie narządów
Leczenie produktem Cyclaid należy rozpocząć w ciągu 12 godzin przed operacją od podania dawki 10-15 mg/kg mc. na dobę w dwóch dawkach podzielonych. Dawka ta powinna być stosowana przez 1 do 2 tygodni po operacji. Następnie należy ją stopniowo zmniejszać, odpowiednio do stężenia cyklosporyny we krwi, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej wynoszącej około 2-6 mg/kg mc. na dobę, podawanej w dwóch dawkach podzielonych.
Jeżeli cyklosporyna jest stosowana jednocześnie z innymi lekami immunosupresyjnymi (np. z kortykosteroidami lub jako składnik terapii wielolekowej), stosuje się mniejsze dawki (np. początkowo 3 do 6 mg/kg mc. na dobę, podawane w dwóch dawkach podzielonych).

Przeszczepianie szpiku
W celu zapobiegania chorobie przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), cyklosporyna jest często stosowana w krótkotrwałej terapii inicjującej w skojarzeniu z metotreksatem. Optymalną dawkę produktu należy ustalić indywidualnie. Zwykle leczenie należy rozpocząć od dawki 2,5 do 5 mg/kg mc. na dobę, podawanej dożylnie na 1 lub 2 dni przed przeszczepieniem szpiku. Podawanie dożylne należy zastąpić podawaniem doustnym (zwykle w dawce 12,5 mg/kg mc. na dobę), gdy tylko pacjent będzie je tolerował Leczenie doustne należy kontynuować przez przynajmniej 3 - 6 miesięcy. Następnie należy stopniowo zmniejszać dawkę aż do odstawienia produktu.
Alternatywny sposób podawania cyklosporyny to dożylna monoterapia w dawce 5 mg/kg mc. na dobę (od dnia -1 do dnia 3), a następnie 3 mg/kg mc. na dobę (od dnia 4 do dnia 14) lub terapia skojarzona w dawce 3-5 mg/kg mc. na dobę w połączeniu z kortykosteroidami. Także w tym przypadku podawanie dożylne cyklosporyny należy zastąpić podawaniem doustnym, tak szybko, jak tylko będzie to możliwe, a następnie kontynuować je przez dłuższy czas.
Jeżeli Cyclaid jest stosowany do inicjacji leczenia, zalecana dawka wynosi 12,5 do15 mg/kg mc. na dobę i jest podawana w dwóch dawkach podzielonych, zaczynając od dnia poprzedzającego przeszczep.
U niektórych pacjentów po przerwaniu podawania cyklosporyny może wystąpić choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD). Zwykle ustępuje ona po ponownym podaniu cyklosporyny. W leczeniu łagodnej, przewlekłej GVHD należy stosować małe dawki produktu Cyclaid.

Zespół nerczycowy
Aby wywołać remisję, zalecana dawka wynosi 5 mg/kg mc. na dobę u dorosłych i 6 mg/kg mc. na dobę u dzieci, podawane doustnie w dwóch dawkach podzielonych, jeżeli czynność nerek jest prawidłowa. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawka początkowa nie powinna być większa niż 2,5 mg/kg mc. na dobę.
Zaleca się odpowiednie monitorowanie stężenia cyklosporyny przed podaniem kolejnej dawki produktu, aby uniknąć przedawkowania.

W ogniskowym segmentalnym stwardnieniu kłębuszków nerkowych może być korzystne jednoczesne stosowanie cyklosporyny z kortykosteroidami.
Jeżeli po 3 miesiącach leczenia zmian minimalnych i ogniskowego segmentalnego stwardnienia kłębuszków nerkowych lub po 6 miesiącach leczenia błoniastego zapalenia kłębuszków nerkowych nie wystąpi poprawa, należy przerwać podawanie cyklosporyny.
Dawkę należy dostosować indywidualnie w zależności od skuteczności (białkomocz) i bezpieczeństwa stosowania (ocenianego głównie na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy). Jednak nie powinna ona być większa niż 5 mg/kg mc. na dobę u dorosłych i 6 mg/kg mc. na dobę u dzieci.
W leczeniu podtrzymującym należy powoli zmniejszać dawkę do najmniejszej dawki skutecznej.

Reumatoidalne zapalenie stawów
Przez pierwsze 6 tygodni leczenia zaleca się dawkę 2,5 mg/kg mc. na dobę, doustnie, w dwóch dawkach podzielonych. Dawkę można zmniejszyć w zależności od tolerancji. Jeżeli działanie kliniczne nie jest wystarczające, dawkę można stopniowo zwiększać. Zwykle nie należy przekraczać 4 mg/kg mc. na dobę. W indywidualnych przypadkach dawkę można zwiększyć do 5 mg/kg mc. na dobę. Jeśli dawkę zwiększa się zbyt szybko, występuje ryzyko przedawkowania.
U pacjentów ważących mniej niż 80 kg kapsułki o mocy 100 mg mogą nie być odpowiednie do precyzyjnego dostosowania dawki.
W leczeniu podtrzymującym należy dawkę dobrać indywidualnie w celu ustalenia najniższej dawki skutecznej.
Cyclaid można podawać jednocześnie z małymi dawkami kortykosteroidów i (lub) niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) - patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji".

Łuszczyca
Z powodu różnic w przebiegu tej choroby dawkę należy dobrać indywidualnie. Aby wywołać remisję, zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg/kg mc. na dobę, doustnie, w dwóch dawkach podzielonych. Jeżeli po miesiącu nie wystąpi poprawa, dawkę można stopniowo zwiększać, nie przekraczając 5 mg/kg mc. na dobę. Leczenie należy przerwać, jeżeli po stosowaniu przez 6 tygodni dawki 5 mg/kg mc. na dobę u pacjentów ze zmianami łuszczycowymi nie wystąpi odpowiednia reakcja lub jeżeli dawka skuteczna u danego pacjenta nie jest dawką bezpieczną.
U pacjentów, których stan wymaga szybkiej poprawy, zaleca się dawkę początkową 5 mg/kg mc. na dobę. Po osiągnięciu zadowalającej poprawy można przerwać podawanie produktu Cyclaid, a w przypadku nawrotu choroby można ponownie zastosować Cyclaid w uprzednio skutecznej dawce. U niektórych pacjentów może być konieczne kontynuowanie leczenia podtrzymującego.
W leczeniu podtrzymującym dawkę należy dobrać indywidualnie, aby ustalić najmniejszą dawkę skuteczną. Nie powinna ona być większa niż 5 mg/kg mc. na dobę w dwóch dawkach podzielonych.

Atopowe zapalenie skóry
Z powodu różnic w przebiegu tej choroby dawkę należy dobrać indywidualnie. Zalecana dawka wynosi 2,5 do 5 mg/kg mc. na dobę i jest podawana doustnie w dwóch dawkach podzielonych przez maksymalnie 8 tygodni. Jeżeli dawka początkowa 2,5 mg/kg mc. na dobę jest niewystarczająca do osiągnięcia zadowalającej poprawy w ciągu 2 tygodni leczenia, można ją zwiększyć do maksymalnie 5 mg/kg mc. na dobę. W bardzo ciężkich przypadkach uzyskanie zadowalającej kontroli choroby można osiągnąć po podaniu dawki początkowej 5 mg/kg mc. na dobę. Po uzyskaniu zadowalającej poprawy dawkę należy stopniowo zmniejszać, a następnie zakończyć leczenie.

Sposób podawania
Podany zakres dawek ma jedynie charakter orientacyjny. Aby uzyskać optymalne stężenie terapeutyczne u danego pacjenta, konieczne jest stałe monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi. Oznaczenia wykonuje się metodą radioimmunologiczną (RIA) opartą na stosowaniu przeciwciał monoklonalnych.
Zalecaną dawkę dobową cyklosporyny należy zawsze podawać w dwóch dawkach podzielonych. Należy je przyjmować zawsze o tej samej porze, a odstępy pomiędzy dawkami powinny być w przybliżeniu równe. Zaleca się przyjmowanie dawek podzielonych rano i wieczorem.
Cyclaid może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.
Kapsułki produktu Cyclaid należy popijać płynem i połykać w całości.

Zamiana innych doustnych produktów leczniczych, zawierających cyklosporynę, na produkt Cyclaid: Przed dokonaniem zamiany innych doustnych produktów leczniczych, zawierających cyklosporynę na Cyclaid, należy skontrolować: stężenie minimalne cyklosporyny we krwi, stężenie kreatyniny w surowicy oraz ciśnienie tętnicze podczas stosowania innego doustnego produktu leczniczego zawierającego cyklosporynę. Zamiana powinna nastąpić na taką samą dawkę dobową produktu Cyclaid, jaką stosowano poprzednio (przeliczenie dawki 1:1). Po 4-7 dniach leczenia zaleca się oznaczenie stężenia minimalnego cyklosporyny we krwi, stężenia kreatyniny w surowicy oraz pomiar ciśnienia tętniczego. Jeśli to konieczne, należy odpowiednio dostosować dawkę produktu Cyclaid. Może być niezbędne przeprowadzenie dodatkowych oznaczeń podczas dwóch pierwszych miesięcy od dokonania zamiany produktu leczniczego (np. w 2, 4 i 8 tygodniu), aby przeprowadzić ewentualną korektę dawkowania.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek:
Nie prowadzono badań farmakokinetyki cyklosporyny po przeszczepie nerek u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy zwrócić szczególną uwagę, jeśli po rozpoczęciu leczenia produktem Cyclaid wystąpi nagłe zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy (nawet, jeśli to stężenie pozostaje w zakresie wartości prawidłowych). Nagłe zwiększenie stężenia kreatyniny lub zmniejszenie jej klirensu mogą być objawami ostrego odrzucenia przeszczepu, szczególnie po przeszczepie nerek. Rozpoczęcie leczenia produktem Cyclaid u pacjentów z już istniejącymi zaburzeniami czynności nerek, a następnie dostosowanie dawki, wymaga wnikliwej oceny stosunku korzyści do ryzyka, uwzględniającej stan kliniczny pacjenta i stężenie cyklosporyny we krwi.
U pacjentów z zespołem nerczycowym oraz umiarkowaną niewydolnością nerek (stężenie wyjściowe kreatyniny u dorosłych mniejsze niż 200 µmol/l, u dzieci mniejsze niż 140 µmol/l) nie należy przekraczać dawki początkowej 2,5 mg/kg mc. na dobę. Należy wnikliwie obserwować pacjenta.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:
Zaburzenia czynności wątroby mogą niekiedy znacząco wpływać na farmakokinetykę cyklosporyny. W takich przypadkach należy monitorować stężenie minimalne cyklosporyny we krwi i dostosować dawkę do uzyskiwanych stężeń.
W łuszczycy należy zakończyć stosowanie cyklosporyny, jeśli wystąpi dwukrotne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i (lub) stężenia bilirubiny w stosunku do wartości wyjściowych. W zespole nerczycowym u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby dawkę początkową cyklosporyny należy zmniejszyć o 25 do 50%.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku
Doświadczenie ze stosowaniem cyklosporyny u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone, jednak nie zgłaszano żadnych szczególnych problemów, gdy stosowano produkt w zalecanych dawkach. Mimo to czynniki związane z wiekiem, takie jak zaburzenia czynności nerek, wymagają zapewnienia pacjentom ścisłego nadzoru i ewentualnego dostosowania dawki.

Stosowanie u dzieci
Wprawdzie doświadczenie ze stosowaniem cyklosporyny u dzieci jest ograniczone, jednak jej podawanie w zwykle stosowanych dawkach nie powodowało szczególnych problemów u dzieci w wieku powyżej 1 roku. W kilku badaniach z udziałem dzieci konieczne było zastosowanie większych dawek cyklosporyny w przeliczeniu na kg masy ciała, niż u dorosłych, i były one dobrze tolerowane. Jednak po zastosowaniu dawek przekraczających zalecaną maksymalną dawkę, dzieci wydają się być bardziej podatne na retencję płynów, drgawki i nadciśnienie tętnicze. Objawy te ustępowały po zmniejszeniu dawki.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na cyklosporynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Cyklosporyna jest przeciwwskazana w łuszczycowym i atopowym zapaleniu skóry u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym,

zakażeniami opornymi na leczenie lub nowotworem złośliwym o lokalizacji poza obrębem skóry (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

- Cyklosporyna jest przeciwwskazana w reumatoidalnym zapaleniu stawów u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, zakażeniami opornymi na leczenie lub nowotworem złośliwym o jakiejkolwiek lokalizacji.
- Zaburzenia czynności nerek, z wyjątkiem pacjentów z zespołem nerczycowym i łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek.
- Cyklosporyna jest przeciwwskazana u pacjentów z łuszczycą, leczonych jednocześnie fotochemioterapią (PUVA), promieniowaniem UVB, radioterapią, pochodnymi smoły węglowej (dziegciu) lub innymi lekami immunosupresyjnymi.
- Cyklosporyna jest przeciwwskazana u pacjentów z zespołem nerczycowym i niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, opornymi na leczenie zakażeniami lub nowotworem złośliwym o jakiejkolwiek lokalizacji.
- Nie należy stosować cyklosporyny w reumatoidalnym zapaleniu stawów u dzieci i młodzieży z powodu ograniczonego doświadczenia w tej populacji.
- Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających takrolimus.
- Jednoczesne stosowanie produktów zawierających wyciąg z dziurawca (*Hypericum perforatum*) gwałtownie zmniejsza stężenie cyklosporyny we krwi. Może się to wiązać z utratą skuteczności terapeutycznej (patrz punkt 4.5„Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Cyclaid powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w przeszczepianiu narządów, dermatologii, nefrologii lub reumatologii. Pacjentów należy leczyć w ośrodkach mających wystarczające zaplecze laboratoryjne i kadry medyczne. Lekarz prowadzący powinien otrzymać pełną informację, niezbędną podczas obserwacji pacjenta.

Podobnie jak inne leki immunosupresyjne, cyklosporyna nasila ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, szczególnie skóry. Ryzyko to wydaje się zależeć raczej od stopnia i czasu utrzymywania się immunosupresji, niż wiązać z zastosowaniem konkretnego produktu. Należy więc ostrożnie stosować schematy leczenia złożone z wielu leków immunosupresyjnych (w tym zawierających cyklosporynę), ponieważ może to prowadzić do zaburzeń limfoproliferacyjnych i litych guzów narządowych, niekiedy śmiertelnych.

Nie należy stosować cyklosporyny jednocześnie z innymi inhibitorami kalcyneuryny, takimi jak takrolimus, ponieważ takie połączenie może nasilać działania niepożądane (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”), nie wpływając na zwiększenie skuteczności.

U pacjentów leczonych produktem Cyclaid należy unikać stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas, produktów zawierających potas, inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora angiotensyny II. Pacjenci stosujący Cyclaid powinni unikać diety o dużej zawartości potasu.

Sok grejpfrutowy może zwiększać stężenie cyklosporyny we krwi poprzez działanie na układ cytochromu P450. Występują osobnicze, niemożliwe do przewidzenia różnice, dotyczące wpływu soku grejpfrutowego na stężenie cyklosporyny we krwi. Z tego względu nie należy przyjmować soku grejpfrutowego jednocześnie z produktem Cyclaid.

Jeśli u pacjenta występuje przerost dziąseł związany ze stosowaniem produktu Cyclaid, należy unikać jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych, które mogą powodować przerost dziąseł (np. nifedypiny) (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”).

Stosując szczepionki inaktywowane lub toksoidowe, należy zawsze monitorować odpowiedź immunologiczną organizmu poprzez oznaczanie miana przeciwciał (patrz punkt 4.5„Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”).

Leczenie cyklosporyną powoduje, że szczepienia ochronne mogą być mniej skuteczne; zaleca się unikać stosowania szczepionek zawierających osłabione, żywe wirusy.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z hyperurykemią, ponieważ cyklosporyna może zwiększać stężenie kwasu moczowego we krwi. Częstym i potencjalnie ciężkim powikłaniem w pierwszych kilku tygodniach leczenia produktem Cyclaid może być podwyższenie stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy krwi. Wymienione zmiany czynnościowe są zależne od dawki i przemijające. Ustępują zwykle po zmniejszeniu dawki.

Cyklosporyna może pogarszać czynność nerek. W czasie długotrwałego leczenia, u niektórych pacjentów mogą wystąpić zmiany strukturalne w nerkach (np. zwłóknienie śródmiąższowe), które u biorców przeszczepów nerkowych należy odróżniać od zmian wywoływanych przez przewlekłą reakcję odrzucania. Z tego powodu należy wiarygodnie oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy przed rozpoczęciem leczenia produktem Cyclaid. Podczas trzech pierwszych miesięcy leczenia należy co dwa tygodnie powtarzać oznaczenia stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy.

U niektórych pacjentów po przeszczepie nerek, u których występuje bardzo duże stężenie cyklosporyny we krwi z jednoczesnym postępującym pogorszeniem parametrów czynności nerek, nieustępującym w miarę zmniejszania dawki produktu, należy przeprowadzić bardziej szczegółową diagnostykę, np. wykonanie biopsji nerek.

Cyklosporyna może także powodować zależne od dawki i przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, a niekiedy też zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”) i może pogarszać czynność wątroby. Z tego powodu należy rutynowo kontrolować czynność wątroby.

Znane są raporty dotyczące hepatotoksyczności i uszkodzenia wątroby w postaci cholestazy, żółtaczki, zapalenia wątroby i niewydolności wątroby u pacjentów leczonych cyklosporyną. Większość z nich dotyczy pacjentów z istotnymi chorobami współistniejącymi i stanami leżącymi u ich podstaw oraz z innymi czynnikami wikłającymi, łącznie z powikłaniami poinfekcyjnymi i stosowaniem innych, potencjalnie hepatotoksycznych leków. Niekiedy, zwłaszcza u pacjentów po przeszczepie, raportowano o przypadkach śmiertelnych (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”). Wymagane jest ścisłe kontrolowanie parametrów oceniających czynność nerek i wątroby. Ich nieprawidłowe wartości mogą wymagać zmniejszenia dawki.

U pacjentów w podeszłym wieku należy szczególnie dokładnie kontrolować czynność nerek.

Dla monitorowania stężenia cyklosporyny we krwi pełnej zaleca się stosowanie metody z użyciem swoistych przeciwciał monoklonalnych (oznaczenie cyklosporyny w postaci niezmienionej) lub metody HPLC, którą także oznacza się cyklosporynę w postaci niezmienionej. Jeśli do oznaczeń użyto osocza lub surowicy, należy postępować według standardowego protokołu, dotyczącego czasu i temperatury odwirowania. We wstępnym monitorowaniu pacjentów poddawanych przeszczepowi wątroby, które ma na celu ustalenie dawki zapewniającej odpowiednią immunosupresję, należy zastosować metodę z użyciem swoistych przeciwciał monoklonalnych lub porównywalną metodę z zastosowaniem zarówno swoistych, jak i nieswoistych przeciwciał monoklonalnych.

Cyklosporyna nasila ryzyko wystąpienia hiperkaliemii, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy także zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny z lekami zmniejszającymi wydalanie potasu (np. z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami receptora angiotensyny II) oraz produktami zawierającymi potas, a także u pacjentów stosujących dietę o dużej zawartości potasu. W tych przypadkach wskazane jest kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Cyklosporyna zwiększa klirens magnezu. Może to powodować wystąpienie objawowej hipomagnezemii, zwłaszcza w okresie poprzedzającym przeszczep oraz tuż po jego przeprowadzeniu. Z tego powodu zaleca się w tym okresie kontrolowanie stężenia magnezu w surowicy, szczególnie w przypadku występowania podmiotowych i (lub) przedmiotowych objawów neurologicznych. Jeśli będzie to konieczne, należy zastosować suplementację preparatem magnezu.

Podczas leczenia cyklosporyną należy regularnie kontrolować ciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane"). Należy zakończyć podawanie produktu Cyclaid, jeśli zastosowane leczenie hipotensyjne nie doprowadzi do normalizacji ciśnienia tętniczego.

Podczas stosowania cyklosporyny może wystąpić przemijające zwiększenie stężenia lipidów we krwi. Z tego względu wskazane jest oznaczenie stężenia lipidów przed rozpoczęciem leczenia oraz po zakończeniu pierwszego miesiąca stosowania cyklosporyny. Jeśli nastąpi zwiększenie stężenia lipidów we krwi, należy ograniczyć zawartość tłuszczów w diecie i (lub) zmniejszyć dawkę cyklosporyny.

Należy regularnie przeprowadzać kontrolę dentystyczną (np. co 3 miesiące). Aby zapobiec lub zmniejszyć ryzyko wystąpienia przerostu dziąseł, należy poinstruować pacjenta w zakresie prawidłowej techniki mycia zębów, niezbędnej do zachowania właściwej higieny jamy ustnej.

Cyklosporyna nasila ryzyko wystąpienia nowotworów skóry, szczególnie u pacjentów z łuszczycą lub atopowym zapaleniem skóry. Z tego względu należy ostrzec pacjentów przyjmujących cyklosporynę, aby podczas leczenia unikali nadmiernej ekspozycji na światło słoneczne oraz nie stosowali naświetlań UVB i fotochemioterapii PUVA. Podczas leczenia cyklosporyną zaleca się prowadzenie rutynowej kontroli skóry, łącznie z badaniem histopatologicznym podejrzanych zmian skórnych.

Należy zachować szczególną ostrożność, stosując cyklosporynę u pacjentów z nieleczonymi ostrymi zakażeniami. Cyklosporyna, podobnie jak inne leki immunosupresyjne, nasila ryzyko wystąpienia zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, pasożytniczych i wirusowych, wywołanych często przez patogeny oportunistyczne.

U pacjentów otrzymujących cyklosporynę odnotowano uaktywnienie się latentnych zakażeń wirusami *Polyoma*, które mogą prowadzić do nefropatii (PVAN), zwłaszcza nefropatii BK (BKVN) lub zakażenia wirusem JCV, wywołującym postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (PML). Zakażenia te są często związane z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym, co należy wziąć pod uwagę podczas prowadzenia diagnostyki różnicowej u pacjentów ze zmniejszoną odpornością, u których występuje pogorszenie czynności nerek lub objawy neurologiczne. Ponieważ raportowano o ciężkich lub powodujących śmierć zaburzeniach, należy podjąć skuteczne metody zapobiegania i postępowania leczniczego, szczególnie u pacjentów długotrwałe leczonych immunosupresyjnie wieloma lekami jednocześnie.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny i lerkanidypiny (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji").

Cyklosporyna może zwiększać stężenie we krwi innych jednocześnie stosowanych substancji leczniczych, które są substratami dla glikoproteiny P (P-gp), takich jak aliskiren (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji").

Regularne oznaczanie stężenia minimalnego cyklosporyny we krwi pełnej, wykonywane w ramach terapii monitorowanej, jest ważnym elementem określającym bezpieczeństwo stosowania cyklosporyny u pacjentów po przeszczepie (patrz punkt 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania" „Przeszczepianie narządów").

Należy pamiętać, że oznaczanie stężenia cyklosporyny we krwi pełnej, osoczu lub surowicy jest tylko jednym z wielu czynników określających stan kliniczny pacjenta. Dlatego wyniki oznaczeń powinny służyć jedynie jako punkt odniesienia dla leczenia i należy je uzupełnić innymi parametrami klinicznymi i laboratoryjnymi.

Cyklosporyna może nasilać ryzyko wystąpienia łagodnego nadciśnienia śródczaszkowego. Pacjenci z objawami zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego powinni być zbadani i w przypadku rozpoznania łagodnego nadciśnienia śródczaszkowego cyklosporynę należy odstawić ze względu na ryzyko trwałej utraty wzroku.

Dodatkowe środki ostrożności w zespole nerczycowym
Ponieważ Cyclaid może zaburzać czynność nerek, zaleca się częstą kontrolę ich czynności. Jeżeli w więcej niż jednym oznaczeniu stężenie kreatyniny w surowicy jest większe o ponad 30% w porównaniu do stężenia początkowego, należy zmniejszyć dawkę produktu Cyclaid o 25 do 50%. Pacjenci z wyjściową nieprawidłową czynnością nerek powinni otrzymywać początkowo dawkę 2,5 mg/kg mc. na dobę oraz muszą być bardzo starannie monitorowani.
Należy zauważyć, że zespół nerczycowy sam z siebie powoduje zmiany parametrów czynności nerek. Wyjaśnia to występowanie rzadkich przypadków zmian strukturalnych nerek, związanych z leczeniem cyklosporyną, bez jednoczesnego zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy. Wskazane jest wykonanie biopsji nerek u pacjentów otrzymujących cyklosporynę przez ponad rok, aby ocenić postęp choroby nerek i rozległość ewentualnych zmian morfologicznych, które mogą wystąpić w związku z podawaniem cyklosporyny.
U pacjentów z zespołem nerczycowym leczonych lekami immunosupresyjnymi (w tym cyklosporyną) opisywano niekiedy występowanie nowotworów złośliwych (w tym ziarnicy złośliwej).
Dane z długotrwałej obserwacji pacjentów z zespołem nerczycowym leczonych cyklosporyną są ograniczone, jednak w badaniach klinicznych podawano pacjentom cyklosporynę przez okres 1-2 lat. Można rozważyć długotrwałe podawanie cyklosporyny, jeśli nastąpi znaczące zmniejszenie białkomoczu, klirens kreatyniny będzie utrzymywał się na stałym poziomie oraz zostaną podjęte odpowiednie środki ostrożności.

Dodatkowe środki ostrożności w reumatoidalnym zapaleniu stawów
Cyclaid może zaburzać czynność nerek, dlatego przed rozpoczęciem leczenia należy wiarygodnie oznaczyć początkowe stężenie kreatyniny w surowicy, wykonując co najmniej dwa oznaczenia. Następnie stężenie kreatyniny należy oznaczać co tydzień przez miesiąc. Po tym okresie stężenie kreatyniny w surowicy należy oznaczać co 2 tygodnie podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia, a później raz w miesiącu. Oznaczanie stężenia kreatyniny należy wykonywać częściej w przypadku zwiększenia dawki produktu Cyclaid, rozpoczęcia jednoczesnego leczenia niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym lub zwiększenia jego dawki.
Jeżeli w więcej niż jednym oznaczeniu stężenie kreatyniny w surowicy jest zwiększone o więcej niż 30% w porównaniu do stężenia początkowego, należy zmniejszyć dawkę produktu Cyclaid. Jeżeli stężenie kreatyniny w surowicy zwiększy się o więcej niż 50%, konieczne jest zmniejszenie dawki cyklosporyny o 50%. Zalecenie to obowiązuje nawet wtedy, gdy stężenie kreatyniny pozostaje w zakresie wartości prawidłowych. Jeżeli mimo zmniejszenia dawki cyklosporyny stężenie kreatyniny nie zmniejszy się w ciągu miesiąca, należy przerwać leczenie produktem Cyclaid.
Przerwanie leczenia jest także konieczne, jeżeli nie można wyrównać odpowiednim leczeniem nadciśnienia tętniczego, rozwijającego się podczas stosowania cyklosporyny.
Podobnie, jak w przypadku innych długotrwałych terapii immunosupresyjnych, nasila się ryzyko wystąpienia chorób limfoproliferacyjnych. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu Cyclaid jednocześnie z metotreksatem.
Ze względu na bezpieczeństwo pacjenta należy podczas leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów dodatkowo przeprowadzać uzupełniające badania kontrolne w następujących przedziałach czasowych:
- Morfologia krwi (ocena liczby erytrocytów, leukocytów i płytek krwi) – przed rozpoczęciem leczenia, następnie co 4 tygodnie;
- Enzymy wątrobowe – przed rozpoczęciem leczenia, następnie co 4 tygodnie;
- Badanie ogólne moczu – przed rozpoczęciem leczenia, następnie co 4 tygodnie;
- Kontrola ciśnienia tętniczego – przed rozpoczęciem leczenia, potem co 2 tygodnie przez 3 miesiące, następnie co 4 tygodnie;
- Stężenie potasu, lipidogram – przed rozpoczęciem leczenia, następnie co 4 tygodnie.

Dostępne są dane z badań klinicznych trwających do 12 miesięcy, natomiast niewystarczające jest doświadczenie dotyczące dłuższych okresów leczenia. W związku z tym, jeśli nie uzyska się widocznej poprawy po 3 miesiącach leczenia, należy przerwać stosowanie cyklosporyny.

Dodatkowe środki ostrożności w łuszczycy
Cyclaid może zaburzać czynność nerek, dlatego przed rozpoczęciem leczenia należy wiarygodnie ustalić początkowe stężenie kreatyniny w surowicy, wykonując co najmniej dwa oznaczenia. Podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia należy oceniać stężenie kreatyniny w surowicy co 2 tygodnie, a następnie co miesiąc. Jeżeli w więcej niż jednym oznaczeniu stężenie kreatyniny w surowicy jest zwiększone o ponad 30% w porównaniu do stężenia początkowego, należy zmniejszyć dawkę cyklosporyny o 25-50%. Jeżeli stężenie kreatyniny w surowicy zwiększy się o więcej niż 50% w porównaniu do stężenia początkowego, należy zmniejszyć dawkę cyklosporyny o 50%. Zalecenie to obowiązuje nawet wówczas, gdy stężenie kreatyniny pozostaje w zakresie wartości prawidłowych. Jeżeli mimo zmniejszenia dawki stężenie kreatyniny nie zmniejszy się w ciągu miesiąca, należy przerwać leczenie produktem Cyclaid.
Leczenie należy także przerwać, jeżeli nie uda się wyrównać odpowiednim leczeniem nadciśnienia tętniczego, rozwijającego się podczas stosowania cyklosporyny.
Pacjentów w podeszłym wieku należy leczyć jedynie w przypadku łuszczycy prowadzącej do znacznego wyniszczenia, przy czym należy u nich szczególnie uważnie kontrolować czynność nerek.

Doświadczenie ze stosowaniem produktu Cyclaid u dzieci z łuszczycą jest ograniczone.

Zwykle cyklosporyna jest stosowana przez 12 tygodni. Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania cyklosporyny dłużej niż 24 tygodnie. Zaleca się zakończyć leczenie, jeżeli podczas stosowania produktu Cyclaid wystąpi nadciśnienie tętnicze, niedające się wyrównać odpowiednim leczeniem hipotensyjnym.
U pacjentów z łuszczycą leczonych cyklosporyną, podobnie jak u pacjentów leczonych konwencjonalnymi lekami immunosupresyjnymi, informowano o występowaniu nowotworów złośliwych (szczególnie skóry). Dlatego przed rozpoczęciem leczenia cyklosporyną należy wykluczyć występowanie wszelkich postaci guzów, w tym skóry i szyjki macicy. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Cyclaid należy wykonać biopsję wszelkich zmian skórnych, które nie są typowe dla łuszczycy, aby wykluczyć raka skóry, ziarniniaka grzybiastego i inne zmiany przedrakowe. Pacjentom z nowotworami złośliwymi lub stanami przedrakowymi skóry należy podawać Cyclaid jedynie po odpowiednim leczeniu tych stanów i w przypadku braku leczenia alternatywnego.
U kilku pacjentów z łuszczycą leczonych cyklosporyną rozwinęły się choroby limfoproliferacyjne, ustępujące po natychmiastowym przerwaniu leczenia. Pacjenci stosujący Cyclaid nie powinni jednocześnie stosować naświetlania UV ani fotochemioterapii PUVA.
Ze względu na ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych skóry należy uprzedzić pacjentów, aby podczas leczenia produktem Cyclaid unikali ekspozycji niechronionej skóry na promieniowanie słoneczne.

Dodatkowe środki ostrożności w atopowym zapaleniu skóry
Cyclaid może zaburzać czynność nerek, dlatego przed rozpoczęciem leczenia należy ustalić wiarygodnie początkowe stężenie kreatyniny w surowicy, wykonując co najmniej dwa oznaczenia. Podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia należy oznaczać stężenie kreatyniny w surowicy co 2 tygodnie, następnie co miesiąc. Jeżeli w więcej niż jednym oznaczeniu stężenie kreatyniny w surowicy jest zwiększone o ponad 30% w porównaniu do stężenia początkowego, należy zmniejszyć dawkę produktu Cyclaid o 25-50%. Zalecenie to obowiązuje nawet wówczas, gdy stężenie kreatyniny pozostaje w zakresie wartości prawidłowych. Jeżeli mimo zmniejszenia dawki stężenie kreatyniny nie zmniejszy się w ciągu miesiąca, należy przerwać leczenie produktem Cyclaid.
Leczenie należy także przerwać, jeżeli nie uda się wyrównać odpowiednim leczeniem nadciśnienia tętniczego, rozwijającego się podczas stosowania cyklosporyny.
Ze względu na ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania produktu Cyclaid u dzieci z atopowym zapaleniem skóry, nie zaleca się jego stosowania u dzieci.
Pacjentów w podeszłym wieku należy leczyć jedynie w przypadku atopowego zapalenia skóry powodującego znaczne wyniszczenie, przy czym należy szczególnie uważnie kontrolować czynność nerek.
Łagodne uogólnione powiększenie węzłów chłonnych jest często związane z nagłym rzutem atopowego zapalenia skóry i zanika spontanicznie lub w miarę poprawy stanu ogólnego pacjenta. Powiększenie węzłów chłonnych, które występuje w trakcie leczenia cyklosporyną, powinno być uważnie kontrolowane. Jeżeli powiększenie węzłów chłonnych utrzymuje się mimo poprawy stanu pacjenta, należy wykonać biopsję w celu wykluczenia chłoniaka.

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Cyclaid należy wykluczyć obecność aktywnego zakażenia wirusem opryszczki. Jeżeli wystąpi ono podczas leczenia, nie ma konieczności odstawienia produktu, z wyjątkiem zakażenia o ciężkim przebiegu.
Zakażenia skóry gronkowcem złocistym (*Staphylococcus aureus*) nie są bezwzględnym przeciwwskazaniem do stosowania produktu Cyclaid, ale należy je leczyć odpowiednimi lekami przeciwbakteryjnymi. Należy unikać doustnego podawania erytromycyny, ponieważ może ona zwiększać stężenie cyklosporyny we krwi (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji"). Jeżeli brak jest możliwości zastosowania alternatywnego leczenia, zaleca się dokładne monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi, czynności nerek oraz działań niepożądanych, wywołanych przez cyklosporynę.
Ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych skóry należy poinformować pacjentów leczonych produktem Cyclaid o konieczności unikania ekspozycji niechronionej skóry na światło słoneczne. Pacjenci ci nie powinni być jednocześnie poddawani leczeniu z zastosowaniem promieniowania UVB lub fotochemioterapii PUVA.

Substancje pomocnicze produktu Cyclaid
Ten produkt leczniczy zawiera hydroksystearynian makrogologlicerolu, który może wywołać zaburzenia żołądkowe i biegunkę.

Ten produkt leczniczy zawiera etanol:
Cyclaid, 50 mg, kapsułki miękkie zawiera 50 mg czystego etanolu.
Ten produkt leczniczy zawiera 12,7% obj. etanolu (alkoholu), czyli ok. 525 mg na dawkę, co jest równoważne 13 ml piwa lub 6 ml wina. Produkt może być szkodliwy dla osób z chorobą alkoholową. Należy rozważyć wpływ alkoholu na zdrowie kobiet w ciąży, matek karmiących, dzieci oraz pacjentów z grup wysokiego ryzyka, takich jak osoby z chorobą wątroby lub padaczką.

Stosowanie u dzieci we wskazaniach innych niż przeszczep narządowy
Brak odpowiednich doświadczeń dotyczących stosowania produktu Cyclaid, z wyjątkiem leczenia zespołu nerczycowego. Z tego powodu u dzieci w wieku poniżej 16 lat, które nie są poddawane przeszczepom, nie zaleca się jego stosowania we wskazaniach innych niż zespół nerczycowy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z żywnością
Wykazano, że jednoczesne stosowanie soku grejpfrutowego zwiększa biodostępność cyklosporyny.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi
Poniżej wymieniono produkty lecznicze wchodzące w interakcje z cyklosporyną, które są wystarczająco udokumentowane i uważane za istotne z klinicznego punktu widzenia.
Liczne produkty lecznicze zwiększają lub zmniejszają stężenie cyklosporyny w osoczu lub pełnej krwi, zwykle przez hamowanie lub indukcję enzymów biorących udział w metabolizmie cyklosporyny (szczególnie enzymu CYP3A4). Cyklosporyna jest inhibitorem enzymu CYP3A4 oraz białka transportującego glikoproteiny P i może zwiększać stężenie w osoczu innych, jednocześnie stosowanych substancji leczniczych, będących substratami dla CYP3A4 oraz P-gp.

Ten produkt zawiera etanol (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania"). Etanol może wchodzić w interakcje z innymi lekami.

Produkty lecznicze zmniejszające stężenie cyklosporyny
Barbiturany, karbamazepina, okskarbazepina, fenytoina, fenobarbital, prymidon, gryzeofulwina, metamizol, nafcylina, sulfadymidyna i trymetoprym podawane dożylnie, ryfampicyna, oktreotyd, probukol, sulfadiazyna, orlistat, troglitazon, ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), tyklopidyna, sulfinpirazon, terbinafina, bosentan.

Pacjenci leczeni cyklosporyną nie powinni stosować ziół i (lub) produktów leczniczych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), ponieważ może to spowodować znaczne zmniejszenie stężenia

cyklosporyny we krwi w wyniku indukcji enzymu CYP3A4, a tym samym osłabić działanie terapeutyczne cyklosporyny (patrz punkt 4.3 „Przeciwwskazania”).

Produkty lecznicze zwiększające stężenie cyklosporyny
Antybiotyki makrolidowe (głównie erytromycyna, azytromycyna, klarytromycyna, jozamycyna, roksytromycyna i prystynamycyna); ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, worykonazol; antagoniści wapnia (takie jak diltiazem, nikardypina, werapamil); metoklopramid; doustne środki antykoncepcyjne; propafenon; danazol; metyloprednizolon (duże dawki); allopurynol; antagoniści receptora histaminowego H2 (cymetydyna, ranitydyna); chlorochina; amiodaron; kwas cholowy i jego pochodne; bromokryptyna; inhibitory proteazy; doksycyklina; imatynib; kolchicyna; nefazodon.

Inne istotne interakcje z innymi produktami leczniczymi
Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny z produktami, z którymi wykazuje ona synergiczne działanie nefrotoksyczne, takimi jak: aminoglikozydy (w tym gentamycyna i tobramycyna), amfoterycyna B, cyprofloksacyna, wankomycyna, trymetoprym (+ sulfametoksazol), niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym diklofenak, naproksen, sulindak), melfalan, antagoniści receptora histaminowego H2 (np. cymetydyna, ranitydyna), metotreksat, takrolimus i sirolimus (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktów z takrolimusem ze względu na ryzyko nasilenia działania neurotoksycznego.

Podczas leczenia cyklosporyną może zmniejszyć się skuteczność szczepień ochronnych; zaleca się unikać stosowania szczepionek zawierających żywe, atenuowane wirusy.
Jednoczesne stosowanie nifedypiny i cyklosporyny może powodować nasilenie przerostu dziąseł w porównaniu z przerostem obserwowanym po podaniu samej cyklosporyny.

W następstwie jednoczesnego stosowania cyklosporyny i lerkanidypiny zwiększa się 3-krotnie wartość pola pod krzywą AUC lerkanidypiny oraz o 21% AUC cyklosporyny. Z tych powodów zaleca się zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny i lerkanidypiny (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Cyklosporyna jest silnym inhibitorem glikoproteiny P (P-gp) i może zwiększać stężenie we krwi innych jednocześnie stosowanych substancji leczniczych, które są substratami dla P-gp, takich jak aliskiren. Po jednoczesnym podaniu obu tych substancji zwiększa się ok. 2,5-krotnie C_{max} aliskirenu oraz ok. 5-krotnie wartość jego pola pod krzywą AUC, natomiast nie zmienia się w sposób istotny profil farmakokinetyczny cyklosporyny. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny i aliskirenu.
Podczas stosowania produktu Cyclaid jednocześnie z kortykosteroidami - metyloprednizolonem, prednizonem lub prednizolonem - raportowano o nasilonym ryzyku występowania drgawek pochodzenia mózgowego, zwłaszcza gdy kortykosteroidy stosowano w wysokich dawkach.

Wykazano, że jednoczesne podawanie diklofenaku i cyklosporyny powoduje istotne zwiększenie biodostępności diklofenaku, które może prowadzić do odwracalnego zaburzenia czynności nerek. Zwiększenie biodostępności diklofenaku jest najprawdopodobniej spowodowane zmniejszeniem efektu pierwszego przejścia. Jeśli cyklosporynę stosuje się jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi w biotransformacji, których efekt pierwszego przejścia odgrywa małą rolę (np. kwas acetylosalicylowy), nie należy spodziewać się zwiększenia ich biodostępności.

Cyklosporyna może także zmniejszać wydalanie digoksyny, kolchicyny, lowastatyny, prawastatyny, symwastatyny, atorwastatyny, etopozydu i prednizolonu, co może prowadzić do wystąpienia objawów zatrucia digoksyną lub nasilenia ryzyka uszkodzenia mięśni (m.in. bólu i osłabienia mięśni, zapalenia mięśni oraz rzadko rabdomiolizy, tj. rozpadu mięśni prążkowanych), związanego ze stosowaniem kolchicyny, lowastatyny, prawastatyny, symwastatyny i atorwastatyny.

Jeżeli którykolwiek z wyżej wymienionych produktów stosuje się jednocześnie z cyklosporyną, należy prowadzić ścisłą obserwację pacjenta, aby umożliwić wczesne wykrycie objawów ich toksyczności, a następnie zmniejszyć dawkę tych produktów lub je odstawić.

Zarówno dane literaturowe, jak i przypadki miotoksyczności raportowane po wprowadzeniu cyklosporyny do obrotu, obejmujące ból i osłabienie mięśni, zapalenie mięśni i rabdomiolizę, dotyczyły jednoczesnego stosowania cyklosporyny z lowastatyną, symwastatyną, atorwastatyną, prawastatyną oraz rzadziej – z fluwastatyną. W przypadku jednoczesnego stosowania cyklosporyny należy zmniejszyć dawkę statyn, zgodnie z zaleceniami w ulotce. Leczenie statynami należy okresowo przerwać lub zakończyć u pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami miopatii lub z czynnikami ryzyka ciężkiego uszkodzenia nerek, w tym niewydolności nerek, będącej następstwem rabdomiolizy.

W badaniach, w których stosowano ewerolimus lub sirolimus w skojarzeniu z cyklosporyną (podawaną w pełnej dawce w postaci mikroemulsji, odnotowano zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Działanie to jest zazwyczaj odwracalne po zmniejszeniu dawki cyklosporyny. Ewerolimus i sirolimus jedynie w niewielkim stopniu wpływają na farmakokinetykę cyklosporyny. Jednoczesne stosowanie z cyklosporyną znacząco zwiększa stężenie ewerolimusa i sirolimusa we krwi.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktów wpływających na zwiększenie stężenia potasu (np. leków moczopędnych oszczędzających potas, inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora angiotensyny II) lub produktów zawierających potas, ponieważ może to znacząco zwiększyć stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Cyklosporyna może zwiększać stężenie repaglinidu w osoczu, nasilając ryzyko wystąpienia hipoglikemii.

Zalecenia
Jeżeli podczas leczenia cyklosporyną konieczne jest podanie produktu leczniczego, który wykazuje interakcje z cyklosporyną, należy stosować się do poniższych zaleceń:
Podczas jednoczesnego stosowania produktów wykazujących synergiczne działanie nefrotoksyczne należy ściśle kontrolować czynność nerek (szczególnie stężenie kreatyniny w surowicy). Jeśli wystąpi istotne zaburzenie czynności nerek, należy zmniejszyć dawkę produktu podawanego jednocześnie z cyklosporyną lub rozważyć zastosowanie innego leczenia.

Informowano o pojedynczych przypadkach występowania u biorców przeszczepów istotnego, lecz odwracalnego zaburzenia czynności nerek (z odpowiednim zwiększeniem stężenia kreatyniny) w następstwie jednoczesnego stosowania fibratów (np. bezafibratu, fenofibratu).

U tych pacjentów należy ściśle kontrolować czynność nerek. W przypadku znacznego zaburzenia czynności nerek należy odstawić towarzyszący produkt leczniczy.

Produkty lecznicze zmniejszające lub zwiększające biodostępność cyklosporyny
U pacjentów po przeszczepie należy odpowiednio często oznaczać stężenie cyklosporyny i, jeśli jest to konieczne, dostosować jej dawkę. Dotyczy to szczególnie okresu wprowadzania lub zaprzestania podawania dodatkowego produktu leczniczego. U pozostałych pacjentów znaczenie monitorowania stężenia cyklosporyny we krwi jest wątpliwe, ponieważ związek między stężeniem cyklosporyny we krwi a jej działaniem klinicznym nie jest dobrze udokumentowany. Jeśli podaje się produkt zwiększający stężenie cyklosporyny, przydatniejsze może być odpowiednio częste kontrolowanie czynności nerek oraz dokładne monitorowanie działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem cyklosporyny.
Należy unikać jednoczesnego podawania nifedypiny u pacjentów, u których występuje przerost dziąseł.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne, które są metabolizowane w znacznym stopniu podczas pierwszego przejścia przez wątrobę (np. diklofenak), należy podawać w dawkach mniejszych od zalecanych u pacjentów niestosujących cyklosporyny.
Ponieważ uszkodzenie wątroby jest potencjalnym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych, zaleca się regularne kontrolowanie czynności wątroby u pacjentów leczonych NLPZ i produktem Cyclaid z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Jeśli jednocześnie z cyklosporyną stosuje się digoksynę, kolchicynę lub inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny), zaleca się ścisłą obserwację kliniczną pacjenta, aby możliwe było odpowiednio wczesne wykrycie objawów działania toksycznego tych produktów, a następnie zmniejszenie ich dawki lub odstawienie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Doświadczenie ze stosowaniem cyklosporyny u kobiet w ciąży jest ograniczone.
Cyklosporyna nie wykazuje działania teratogennego u zwierząt doświadczalnych. Ograniczone dane, dotyczące bezpieczeństwa stosowania cyklosporyny u kobiet w ciąży, nie wykazały jej działania teratogennego. Cyklosporyna przenika przez barierę łożyska.
Wstępne dane, dotyczące kobiet ciężarnych - biorców przeszczepów wskazują, że cyklosporyna, podobnie jak inne leki immunosupresyjne, nasila ryzyko powikłań specyficznych dla ciąży: stanu przedrzucawkowego i przedwczesnego porodu noworodka z niską masą urodzeniową.

Cyclaid powinien być stosowany w ciąży jedynie w przypadku, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Kobiety ciężarne leczone produktem Cyclaid powinny znajdować się pod ścisłą kontrolą lekarską.

Karmienie piersią
Cyklosporyna przenika do mleka matki. Kobiety karmiące piersią nie powinny stosować produktu Cyclaid.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Brak danych dotyczących wpływu cyklosporyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.
Ten produkt leczniczy zawiera etanol (patrz punkt 4.4). Etanol może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Wiele działań niepożądanych związanych ze stosowaniem cyklosporyny jest zależnych od dawki i można ich uniknąć poprzez jej zmniejszenie. Działania niepożądane po podaniu cyklosporyny z powodu różnych wskazań są zasadniczo takie same, jednak występują różnice w częstości ich występowania. U pacjentów po przeszczepach, u których stosuje się większą dawkę początkową i długotrwałe leczenie podtrzymujące, działania niepożądane występują częściej i zazwyczaj mają cięższy przebieg, niż u pacjentów leczonych cyklosporyną z powodu innych wskazań.

Informowano o występowaniu reakcji rzekomoanafilaktycznych po podaniu dożylnym produktów cyklosporyny zawierających polietoksylowany olej rzepakowy.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze
U pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu, w tym cyklosporyną lub schematami leczenia zawierającymi cyklosporynę, nasila się ryzyko zakażeń (wirusowych, bakteryjnych, grzybiczych) i zarażeń pasożytniczych (patrz punkt 4.4). Mogą wystąpić zarówno zakażenia uogólnione, jak i zlokalizowane. Mogą także nasilić się istniejące wcześniej zakażenia lub ulec wznowie zakażenia wirusem *Polyoma*, prowadzące do związanej z tym nefropatii (PVAN) lub postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML), wywołanej przez wirus JCV. Informowano o ciężkich i (lub) zakończonych śmiercią przypadkach.

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)
U pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu, w tym cyklosporyną lub schematami leczenia zawierającymi cyklosporynę, nasila się ryzyko występowania chłoniaków lub zaburzeń limfoproliferacyjnych oraz innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza skóry. Częstość ich

występowania zwiększa się wraz z dawką i czasem leczenia (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”). Niektóre nowotwory mogą być śmiertelne.

Częstość występowania:
bardzo często (≥1/10)
często (≥1/100 do <1/10)
niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)
rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)
bardzo rzadko (<1/10 000)
nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Niezbyt często: niedokrwistość, trombocytopenia.
Rzadko: mikroangiopatyczna niedokrwistość hemolityczna, zespół hemolityczno-mocznicowy.

Zaburzenia endokrynologiczne
Niezbyt często: nowotwory złośliwe lub choroby limfoproliferacyjne występujące z taką samą częstością, jak u pacjentów otrzymujących tradycyjne leczenie immunosupresyjne.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania
Bardzo często: jadłowstręt, hiperlipidemia, hipercholesterolemia.
Często: hiperurykemia, hiperkaliemia, hipomagnezemia (patrz punkt 4.4).
Rzadko: hiperglikemia.

Zaburzenia układu nerwowego
Bardzo często: drżenie, ból głowy (w tym migrenowy).
Często: parestezje.
Niezbyt często: objawy encefalopatii, takie jak: drgawki, splątanie, dezorientacja, zmniejszona reaktywność, pobudzenie, bezsenność, zaburzenia widzenia, ślepota korowa, śpiączka, niedowład, ataksja móżdżkowa.
Rzadko: polineuropatia ruchowa.
Bardzo rzadko: obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, w tym tarcza zastoinowa, z możliwym upośledzeniem widzenia w następstwie łagodnego nadciśnienia wewnątrzczaszkowego.

Zaburzenia naczyniowe
Bardzo często: nadciśnienie tętnicze.

Zaburzenia żołądka i jelit
Często: jadłowstręt, nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, przerost dziąseł.
Rzadko: zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Często: zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Często: nadmierne owłosienie.
Niezbyt często: wysypka alergiczna.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
Często: kurcze mięśni, bóle mięśniowe.
Rzadko: osłabienie mięśni, miopatia.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Bardzo często: zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
Rzadko: zaburzenia menstruacyjne, ginekomastia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Często: uczucie zmęczenia.
Niezbyt często: obrzęki, przyrost masy ciała.

Pozostałe działania niepożądane raportowane po wprowadzeniu produktu do obrotu
W raportach spontanicznych oraz stymulowanych, dotyczących pacjentów leczonych cyklosporyną, informowano o przypadkach działania hepatotoksycznego i uszkodzenia wątroby, obejmujących cholestazę, żółtaczkę, zapalenie wątroby i niewydolność wątroby. Większość doniesień dotyczyła pacjentów z istotnymi chorobami lub stanami współistniejącymi oraz innymi czynnikami sprzyjającymi, w tym powikłaniami wynikającymi z zakażenia i jednoczesnego stosowania leków hepatotoksycznych. W niektórych przypadkach, dotyczących głównie pacjentów po przeszczepie, raportowano o działaniach niepożądanych zakończonych śmiercią (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania").

4.9 Przedawkowanie
Dawka LD_{50} po doustnym podaniu cyklosporyny wynosi 2329 mg/kg mc. u myszy, 1480 mg/kg mc. u szczurów oraz jest większa niż 1000 mg/kg mc. u królików. Dawka LD_{50} po podaniu dożylnym wynosi 148 mg/kg mc. u myszy, 104 mg/kg mc. u szczurów i 46 mg/kg mc. u królików.

a) Objawy przedawkowania
Brak jest wystarczających danych dotyczących przedawkowania. Po przyjęciu dawek do 10 g cyklosporyny (około 150 mg/kg mc.) odnotowano: wymioty, senność, ból głowy, tachykardię i - u niektórych pacjentów - umiarkowanie ciężkie, przemijające zaburzenia czynności nerek. Zgłaszano doniesienia o ciężkim zatruciu u noworodków przedwcześnie urodzonych po nieumyślnym przedawkowaniu cyklosporyny podanej pozajelitowo.

b) Postępowanie w przypadku przedawkowania
Mogą wystąpić objawy uszkodzenia nerek, które w większości przypadków ustępują po przerwaniu podawania cyklosporyny. W przypadku przedawkowania należy zastosować odpowiednie leczenie objawowe oraz ogólne środki podtrzymujące czynności życiowe. Cyklosporyny nie można usunąć z krążenia za pomocą dializy ani za pomocą hemoperfuzji na węglu aktywowanym.
Cyklosporyna może być usunięta tylko za pomocą niespecyficznych metod, takich jak np. płukanie żołądka. Niemniej jednak węgiel aktywowany usuwa niewielkie ilości cyklosporyny z krążenia jelitowo-wątrobowego. W ciągu pierwszych kilku godzin po przedawkowaniu korzystne może okazać się wywołanie wymiotów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne; kod ATC: L 04 AD 01

Cyklosporyna (zwana także cyklosporyną A) jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 11 aminokwasów, o silnym działaniu immunosupresyjnym. U zwierząt doświadczalnych przedłuża czas przeżycia allogenicznych przeszczepów skóry, serca, nerek, trzustki, szpiku, jelita cienkiego i płuc. W badaniach wykazano, że cyklosporyna hamuje rozwój odczynów zależnych od odporności komórkowej, w tym reakcji na alloprzeszczep, opóźnionej nadwrażliwości skórnej, doświadczalnego alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia, zapalenia stawów wywołanego przez adiuwant Freunda, reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), a także wytwarzanie przeciwciał zależnych od limfocytów T. Na poziomie komórkowym hamuje wytwarzanie i uwalnianie limfokin, w tym interleukiny 2 (czynnik wzrostu limfocytów T – TCGF). Cyklosporyna blokuje limfocyty w stanie spoczynku (w fazie G_0 lub G_1 cyklu komórkowego) i hamuje wyzwalane przez antygen uwalnianie limfokin przez pobudzone limfocyty T.

Wszystkie dostępne dane sugerują, że cyklosporyna działa na limfocyty swoiście i odwracalnie. W przeciwieństwie do leków cytostatycznych cyklosporyna nie tłumi czynności krwiotwórczej i nie wpływa na czynność fagocytów. Pacjenci leczeni cyklosporyną są mniej podatni na zakażenia niż otrzymujący inne leki immunosupresyjne.
Przeszczepianie narządów i szpiku u ludzi wykonywano z powodzeniem, stosując cyklosporynę w celu zapobiegania i leczenia odrzucenia przeszczepu oraz reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD).
Korzystny efekt leczenia cyklosporyną wykazano także w różnych stanach chorobowych, o których wiadomo lub uważa się, że są pochodzenia autoimmunologicznego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Cyklosporyna osiąga stężenie maksymalne C_{max} po 1-2 godzinach od podania produktu leczniczego (t_{max}). Biodostępność całkowita wynosi 30-60%. U zdrowych ochotników zmienność farmakokinetyki wynikająca z różnic osobniczych wynosi ok. 10-20% dla AUC (pole pod krzywą stężenia leku substancji czynnej w czasie) i C_{max}. Cyklosporynę można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.
Wyniki kilku badań wykazały, że monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi oraz wyznaczenie pola pod krzywą stężenia w czasie dla pierwszych 4 godzin po podaniu produktu leczniczego (AUC_{0-4}), pozwala dokładniej przewidywać narażenie na cyklosporynę niż oznaczenie początkowego stężenia substancji czynnej (C_0).
Wyniki późniejszych badań wykazały, że pojedynczy pomiar wykonany po 2 godzinach od podania cyklosporyny (C_2) dobrze koreluje z wartością AUC_{0-4} u pacjentów po przeszczepie.
W praktyce klinicznej zarówno oznaczenie stężenia minimalnego, jak i stężenia po 2 godzinach od podania cyklosporyny (C_2), może być stosowane do monitorowania leczenia.
Cyklosporyna przenika głównie do przestrzeni pozanaczyniowej. We krwi 33-47% cyklosporyny znajduje się w osoczu, 4-9% w limfocytach, 5-12% w granulocytach i 41-58% w krwinkach czerwonych. W osoczu około 90% cyklosporyny jest związane z białkami, głównie z lipoproteinami.
Cyklosporyna jest metabolizowana w procesie biotransformacji do ok. 15 metabolitów. Jest wydalana głównie z żółcią, a tylko 6% dawki podanej doustnie wydalane jest z moczem. Jedynie 0,1% dawki wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej.
Istnieje duża rozbieżność dostępnych danych, dotyczących okresu półtrwania cyklosporyny w fazie eliminacji, w zależności od zastosowanej metody oznaczania i badanej populacji. Okres półtrwania w fazie eliminacji mieści się w zakresie od 6,3 godz. u zdrowych ochotników do 20,4 godz. u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przeprowadzonych badaniach cyklosporyna nie wykazywała działania mutagennego ani teratogennego. W badaniach toksycznego wpływu na płodność szczurów wykazano negatywny wpływ cyklosporyny jedynie w dawkach, które były toksyczne dla samic. W dawkach toksycznych (u szczurów 30 mg/kg mc. na dobę, a u królików 100 mg/kg mc. na dobę doustnie) cyklosporyna wywierała działanie uszkadzające zarodek i płód w postaci zwiększonej śmiertelności potomstwa w okresie przed- i pourodzeniowym, zmniejszonej masy ciała płodów oraz opóźnionego rozwoju kośćca.
W zakresie dobrze tolerowanych dawek (u szczurów do 17 mg/kg mc. na dobę i u królików do 30 mg/kg mc. na dobę) cyklosporyna nie działała teratogennie ani nie zwiększała śmiertelności płodów.
Badania działania rakotwórczego prowadzono na samcach i samicach szczurów i myszy. W trwającym 78 tygodni badaniu na myszach, którym podawano cyklosporynę w dawkach 1, 4 lub 16 mg/kg mc. na dobę, stwierdzono istotne zwiększenie częstości występowania chłoniaków limfocytarnych u samic, natomiast u samców istotnie zwiększenie liczby przypadków raka wątrobowokomórkowego w porównaniu do grupy kontrolnej. W 24-miesięcznym badaniu, przeprowadzonym na szczurach z zastosowaniem dawek 0,5, 2 lub 8 mg/kg mc. na dobę, częstość występowania gruczolaków wysp trzustkowych (Langerhansa) po podaniu małej dawki była istotnie większa niż w grupie kontrolnej. Częstość występowania raka wątrobowokomórkowego i gruczolaków wysp trzustkowych nie była zależna od dawki.
Badania na samcach i samicach szczurów nie wykazały zmniejszenia płodności.
Nie wykazano działania mutagennego ani genotoksycznego cyklosporyny w teście Amesa, teście v79-hgprt, w teście mikrojąderkowym u myszy i chomików chińskich, w teście aberracji chromosomowych w

szpiku chomików chińskich, w badaniu dominującej śmiertelności u myszy ani w teście naprawy DNA w spermie myszy narażonych na cyklosporynę. W badaniu *in vitro* wymiany siostrzanych chromatyd w ludzkich limfocytach (SCE) wykazano, że w dużych stężeniach cyklosporyna indukuje SCE. Zwiększenie częstości występowania nowotworów złośliwych jest znanym powikłaniem immunosupresji u biorców przeszczepów. Najczęściej występującymi nowotworami są chłoniaki nieziarnicze i nowotwory skóry. Ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego podczas leczenia cyklosporyną jest większe niż w populacji osób zdrowych, ale zbliżone do występującego u pacjentów leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi. Istnieją doniesienia, że zmniejszenie lub przerwanie immunosupresji może spowodować ustąpienie zmian chorobowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:
Etanol bezwodny
all-rac-α-Tokoferylu octan (E 307)
Glikolu dietylowego monoetylowy eter
Makrogologlicerydów oleiniany
Makrogologlicerolu hydroksystearynian

Otoczka kapsułki:
Żelatyna
Glicerol
Glikol propylenowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czarny (E172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera odpowiednio: 10, 20, 30, 50 lub 60 kapsułek.
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA

DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apotex Europe B.V.
Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16878

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

09.06.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02.2012