

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

CIKLOSPORIN ALKALOID 25 mg meke kapsule  
CIKLOSPORIN ALKALOID 50 mg meke kapsule  
CIKLOSPORIN ALKALOID 100 mg meke kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### Ciklosporin Alkaloid 25 mg meke kapsule

Jedna meka kapsula sadrži 25 mg ciklosporina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna meka kapsula sadrži: 25 mg etanola, bezvodnog, 95 mg makrogolglicerolhidroksistearata i 25,541 mg propilenglikola.

#### Ciklosporin Alkaloid 50 mg meke kapsule

Jedna meka kapsula sadrži 50 mg ciklosporina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna meka kapsula sadrži: 50 mg etanola, bezvodnog, 190 mg makrogolglicerolhidroksistearata i 42,705 mg propilenglikola.

#### Ciklosporin Alkaloid 100 mg meke kapsule

Jedna meka kapsula sadrži 100 mg ciklosporina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna meka kapsula sadrži: 100 mg etanola, bezvodnog, 380 mg makrogolglicerolhidroksistearata i 70,002 mg propilenglikola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, meka

#### Ciklosporin Alkaloid 25 mg meke kapsule

Sive želatinske kapsule.

#### Ciklosporin Alkaloid 50 mg meke kapsule

Bijele želatinske kapsule.

#### Ciklosporin Alkaloid 100 mg meke kapsule

Sive želatinske kapsule.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### Transplantacijske indikacije

*Transplantacija solidnih organa*

Prevenција odbacivanja presatka nakon presađivanja solidnih organa.

Liječenje staničnog odbacivanja presatka u bolesnika koji su prethodno primali druge imunosupresivne lijekove.

#### *Transplantacija koštane srži*

Prevenција odbacivanja presatka nakon alogenog presađivanja koštane srži i matičnih stanica.

Prevenција ili liječenje dokazane reakcije presatka protiv primatelja (GVHD).

#### Netransplantacijske indikacije

##### *Endogeni uveitis*

Liječenje po vid prijetećeg intermedijarnog ili stražnjeg uveitisa neinfektivne etiologije u bolesnika u kojih konvencionalna terapija nije uspjela ili je uzrokovala neprihvatljive nuspojave.

Liječenje Behçetovog uveitisa s opetovanim upalnim napadajima koji uključuju mrežnicu u bolesnika bez neuroloških manifestacija.

##### *Nefrotski sindrom*

Nefrotski sindrom ovisan o steroidima ili rezistentan na steroide, zbog primarnih glomerularnih bolesti kao što su nefropatija minimalnih promjena, žarišna i segmentalna glomeruloskleroza ili membranozni glomerulonefritis.

Ciklosporin Alkaloid se može koristiti za induciranje i održavanje remisija. Može se koristiti i za održavanje remisije inducirane steroidima, omogućujući ustezanje steroida.

##### *Reumatoidni artritis*

Liječenje teškog, aktivnog reumatoidnog artritisa.

##### *Psorijaza*

Liječenje teške psorijaze u bolesnika u kojih je konvencionalna terapija neučinkovita ili neodgovarajuća.

##### *Atopijski dermatitis*

Ciklosporin Alkaloid je indiciran u bolesnika s teškim atopijskim dermatitisom u kojih je potrebna sistemska terapija.

## **4.2. Doziranje i način primjene**

### Doziranje

Rasponi doza koje se daju za oralnu primjenu služe samo kao smjernice.

Dnevne doze Ciklosporina Alkaloid trebaju se primjenjivati u dvije podijeljene doze koje će biti ravnomjerno raspoređene tijekom dana. Preporučuje se da se Ciklosporin Alkaloid primjenjuje po dosljednom rasporedu s obzirom na vrijeme dana i obroke.

Ciklosporin Alkaloid smiju propisivati samo liječnici koji imaju iskustva s imunosupresivnom terapijom i/ili presađivanjem organa ili drugi liječnici u uskoj suradnji s njima.

### Transplantacija

#### *Transplantacija solidnih organa*

Liječenje Ciklosporinom Alkaloid treba započeti unutar 12 sati prije operacije u dozi od 10 do 15 mg/kg dano u 2 podijeljene doze. Ovu dozu treba održavati kao dnevnu dozu tijekom 1 do 2 tjedna postoperativno te potom postupno smanjivati prema razinama u krvi u skladu s lokalnim protokolima imunosupresije dok se ne dostigne preporučena doza održavanja od oko 2 do 6 mg/kg dano u 2 podijeljene doze.

Kada se Ciklosporin Alkaloid daje s drugim imunosupresivnim lijekovima (npr. s kortikosteroidima ili kao dio trostruke ili četverostruke terapije), mogu se primjenjivati niže doze (npr. 3 do 6 mg/kg dano u 2 podijeljene doze za uvođenje liječenja).

### *Transplantacija koštane srži*

Početna doza treba se primijeniti dan prije transplantacije. U većini slučajeva za tu je svrhu poželjan ciklosporin koncentrat za otopinu za infuziju. Preporučena intravenska doza je 3 do 5 mg/kg/dan. Infuzija se nastavlja u toj dozi tijekom razdoblja nakon transplantacije u trajanju do 2 tjedna, prije nego što se promijeni u oralnu terapiju održavanja lijekom Ciklosporin Alkaloid u dnevnoj dozi od 12,5 mg/kg dano u 2 podijeljene doze.

Terapiju održavanja treba nastaviti najmanje 3 mjeseca (a po mogućnosti 6 mjeseci) prije nego što se doza postupno smanji na nulu do vremena od godine dana nakon transplantacije.

Ako liječenje započinje Ciklosporinom Alkaloid, preporučena dnevna doza je 12,5 do 15 mg/kg dano u 2 podijeljene doze, počevši od dana prije transplantacije.

Više doze Ciklosporina Alkaloid ili prebacivanje na farmaceutski oblik ciklosporina za intravensku primjenu može biti potrebno u slučaju probavnih poremećaja koji mogu smanjiti apsorpciju lijeka.

U nekih bolesnika javlja se GVHD nakon prekida terapije ciklosporinom, ali obično pozitivno odgovara na ponovno uvođenje terapije. U takvim slučajevima treba dati početnu oralnu udarnu dozu od 10 do 12,5 mg/kg, nakon čega će uslijediti svakodnevna oralna primjena doze održavanja za koju je prethodno utvrđeno da je zadovoljavajuća. Niske doze Ciklosporina Alkaloid trebaju se koristiti za liječenje blagog, kroničnog GVHD-a.

### Netransplantacijske indikacije

Kada se Ciklosporin Alkaloid koristi u bilo kojoj od utvrđenih netransplantacijskih indikacija, potrebno je pridržavati se sljedećih općih pravila:

Prije početka liječenja potrebno je pomoću najmanje dva mjerenja odrediti pouzdanu početnu razinu bubrežne funkcije. Procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR) pomoću MDRD formule može se upotrijebiti za procjenu bubrežne funkcije u odraslih osoba, a odgovarajuću formulu treba upotrijebiti da bi se procijenio eGFR u pedijatrijskih bolesnika. Budući da Ciklosporin Alkaloid može oštetiti bubrežnu funkciju, nužno je često procjenjivati bubrežnu funkciju. Ako se eGFR smanji za više od 25% ispod početne vrijednosti kod više od jednog mjerenja, dozu ciklosporina potrebno je smanjiti za 25 do 50%. Ako smanjenje eGFR-a u odnosu na početnu vrijednost premašuje 35%, valja razmotriti dodatno smanjenje doze ciklosporina. Te preporuke vrijede čak i ako su bolesnikove vrijednosti još uvijek unutar normalnog raspona laboratorija. Ako se smanjenjem doze ne uspije poboljšati eGFR u roku od mjesec dana, liječenje ciklosporinom treba prekinuti (vidjeti dio 4.4).

Potrebno je redovito praćenje krvnog tlaka.

Određivanje bilirubina i parametara kojima se procjenjuje funkcija jetre potrebno je prije početka terapije, a tijekom terapije se preporučuje pažljivo praćenje. Savjetuje se i određivanje razina serumskih lipida, kalija, magnezija i mokraćne kiseline prije liječenja te periodički tijekom liječenja.

Povremeno praćenje razina ciklosporina u krvi moglo bi biti relevantno kod netransplantacijskih indikacija, npr. kada se Ciklosporin Alkaloid primjenjuje istodobno s tvarima koje bi mogle ometati farmakokinetiku ciklosporina, ili u slučaju neuobičajenog kliničkog odgovora (npr. nedostatak djelotvornosti ili povećana intolerancija na lijek kao što je bubrežna disfunkcija).

Normalni način primjene je kroz usta. Ako se koristi koncentrat za otopinu za infuziju, potrebno je pažljivo razmotriti primjenu odgovarajuće intravenske doze koja odgovara oralnoj dozi. Preporučuje se posavjetovati s liječnikom koji ima iskustva u primjeni ciklosporina.

Osim u bolesnika s po vid prijetećim endogenim uveitisom i u djece s nefrotskim sindromom, ukupna dnevna doza nikada ne smije biti veća od 5 mg/kg.

Za terapiju održavanja najniža učinkovita doza koja se dobro podnosi treba se individualno odrediti.

U bolesnika u kojih se u određenom razdoblju (za specifične informacije vidjeti u nastavku) ne postigne primjereni odgovor ili učinkovita doza nije kompatibilna s utvrđenim smjernicama za sigurnost primjene, liječenje Ciklosporinom Alkaloid potrebno je prekinuti.

#### *Endogeni uveitis*

Za induciranje remisije za početak se preporučuje 5 mg/kg/dan dano u 2 podijeljene doze dok se ne postigne remisija aktivne uvealne upale i poboljšanje vidne oštine. U refraktornim slučajevima doza se može povećati do 7 mg/kg/dan na ograničeno razdoblje.

Da bi se postigla inicijalna remisija ili da bi se suzbili upalni okularni napadaji može se dodati liječenje sistemskim kortikosteroidima u dnevnim dozama od 0,2 do 0,6 mg/kg prednizona ili ekvivalenta ako sam Ciklosporin Alkaloid ne kontrolira dostatno situaciju. Nakon 3 mjeseca doza kortikosteroida može se postupno smanjivati do najniže učinkovite doze.

Za terapiju održavanja dozu treba postupno smanjivati do najniže učinkovite razine. Tijekom faza remisije ta doza ne bi smjela prelaziti 5 mg/kg/dan.

Prije nego što se mogu primijeniti imunosupresivi potrebno je isključiti infektivne uzroke uveitisa.

#### *Nefrotski sindrom*

Za postizanje remisije preporučena dnevna doza daje se podijeljena u dvije oralne doze.

Ako je bubrežna funkcija (osim proteinurije) normalna, preporučena dnevna doza je sljedeća:

- odrasli: 5 mg/kg
- djeca: 6 mg/kg

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega početna doza ne bi smjela prelaziti 2,5 mg/kg/dan.

Kombinacija Ciklosporina Alkaloid s niskim dozama oralnih kortikosteroida preporučuje se ako učinak samog ciklosporina nije zadovoljavajući, osobito u bolesnika rezistentnih na steroide.

Vrijeme do poboljšanja kreće se od 3 do 6 mjeseci ovisno o tipu glomerulopatije. Ako nije uočeno nikakvo poboljšanje nakon tog razdoblja vremena do poboljšanja, potrebno je prekinuti terapiju Ciklosporinom Alkaloid.

Doze se moraju individualno prilagoditi prema djelotvornosti (proteinurija) i sigurnosti primjene, ali ne smiju premašivati 5 mg/kg/dan u odraslih i 6 mg/kg/dan u djece.

Za terapiju održavanja dozu treba postupno smanjivati do najniže učinkovite doze.

#### *Reumatoidni artritis*

Za prvih 6 tjedana liječenja preporučena doza iznosi 3 mg/kg/dnevno dano oralno u 2 podijeljene doze. Ako je klinički učinak nedovoljan, dnevna doza se može postupno povisiti ovisno o podnošljivosti, ali ne bi smjela prelaziti 5 mg/kg. Da bi se postigla potpuna učinkovitost moglo bi biti potrebno do 12 tjedana terapije Ciklosporinom Alkaloid.

Doza održavanja treba se individualno titrirati do najniže učinkovite doze u skladu s podnošljivošću.

Ciklosporin Alkaloid se može davati u kombinaciji s niskim dozama kortikosteroida i/ili nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL) (vidjeti dio 4.4). Ciklosporin Alkaloid se može kombinirati i s metotreksatom u tjednoj niskoj dozi u bolesnika koji imaju nedostatan odgovor na sam metotreksat, primjenom 2,5 mg/kg ciklosporina u 2 podijeljene doze dnevno za početak, uz mogućnost povećavanja doze ako se podnosi.

#### *Psorijaza*

Liječenje Ciklosporinom Alkaloid trebaju započeti liječnici koji imaju iskustva u dijagnosticiranju i liječenju psorijaze. Zbog raznolikosti ovog stanja, liječenje mora biti prilagođeno bolesniku. Za

postizanje remisije preporučena početna doza je 2,5 mg/kg/dan dano oralno u 2 podijeljene doze. Ako nema poboljšanja nakon 1 mjeseca, dnevna se doza može postupno povišati, ali ne bi trebala prelaziti 5 mg/kg. Liječenje treba prekinuti u bolesnika u kojih se ne može postići dostatan odgovor psorijatičnih lezija unutar 6 tjedana sa dozom 5 mg/kg/dan ili ako učinkovita doza nije kompatibilna sa smjernicama za sigurnost primjene (vidjeti dio 4.4).

Početne doze od 5 mg/kg/dan su opravdane u bolesnika čije stanje zahtjeva brzo poboljšanje. Nakon što se postigne zadovoljavajući odgovor može se prekinuti primjena Ciklosporina Alkaloid, a naknadni relaps može se kontrolirati ponovnim uvođenjem Ciklosporina Alkaloid pri prethodnoj učinkovitoj dozi. U nekih bolesnika može biti potrebna kontinuirana terapija održavanja.

Za terapiju održavanja dozu treba individualno titrirati do najniže učinkovite razine, a doza ne bi smjela prelaziti 5 mg/kg/dan.

#### *Atopijski dermatitis*

Liječenje Ciklosporinom Alkaloid trebaju započeti liječnici koji imaju iskustva u dijagnosticiranju i liječenju atopijskog dermatitisa. Zbog raznolikosti ovog stanja, liječenje mora biti prilagođeno bolesniku.

Preporučeni raspon doza kreće se između 2,5 i 5 mg/kg/dan dano u 2 podijeljene oralne doze. Ako se početnom dozom od 2,5 mg/kg/dan ne postigne dobar početni odgovor unutar 2 tjedna, doza se može brzo povećati do najviše 5 mg/kg. U vrlo teškim slučajevima vjerojatnije je da će se brzo i odgovarajuće kontrolirati bolest s početnom dozom od 5 mg/kg/dan. Nakon što se postigne zadovoljavajući odgovor, dozu je potrebno postupno smanjivati te, ako je moguće, prekinuti primjenu Ciklosporina Alkaloid. Naknadni relaps može se kontrolirati dodatnim ciklusom primjene Ciklosporina Alkaloid.

Iako bi ciklus terapije od 8 tjedana mogao biti dostatan za poboljšanje, pokazalo se da je terapija do 1 godine učinkovita i dobro se podnosi, pod uvjetom da se slijede smjernice o praćenju.

#### Prebacivanje između oralnih formulacija ciklosporina

Prijelaz s jedne oralne formulacije ciklosporina na drugu mora biti proveden pod nadzorom liječnika, što uključuje i praćenje koncentracije ciklosporina u krvi u bolesnika s presatkom.

#### Posebne populacije

##### *Bolesnici s oštećenjem bubrega*

Sve indikacije

Ciklosporin prolazi kroz minimalnu bubrežnu eliminaciju i oštećenje bubrega nema veliki utjecaj na njegovu farmakokinetiku (vidjeti dio 5.2). Međutim, zbog njegovog nefrotoksičnog potencijala (vidjeti dio 4.8), preporučuje se pažljivo praćenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).

##### Netransplantacijske indikacije

Uz iznimku bolesnika koji se liječe zbog nefrotskog sindroma, bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom ne smiju primati ciklosporin (vidjeti odjeljak o dodatnim mjerama opreza kod netransplantacijskih indikacija u dijelu 4.4). U bolesnika s nefrotskim sindromom i oštećenom bubrežnom funkcijom početna doza ne bi smjela premašivati 2,5 mg/kg/dan.

##### *Bolesnici s oštećenjem jetre*

Ciklosporin se uvelike metabolizira putem jetre. U bolesnika s oštećenjem jetre može se uočiti povećanje u izloženosti ciklosporinu od otprilike 2 do 3 puta. Moglo bi biti potrebno smanjiti dozu u bolesnika s teškim oštećenjem jetre da bi se održale razine u krvi koje su unutar preporučenog ciljnog raspona (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2) te se preporučuje praćenje razina ciklosporina u krvi dok se ne postignu stabilne razine.

##### *Pedijatrijska populacija*

Klinička ispitivanja obuhvaćala su djecu u dobi od 1 i više godina. U nekoliko su ispitivanja pedijatrijski bolesnici trebali i podnosili više doze ciklosporina po kg tjelesne težine od onih koje se primjenjuju u odraslih osoba.

Primjena Ciklosporina Alkaloid u djece s netransplantacijskim indikacijama osim nefrotskog sindroma ne može se preporučiti (vidjeti dio 4.4).

#### *Starija populacija (u dobi od 65 i više godina)*

Iskustvo s ciklosporinom u starijih osoba je ograničeno.

U kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa s ciklosporinom, u bolesnika u dobi od 65 i više godina postojala je veća vjerojatnost razvoja sistoličke hipertenzije tijekom liječenja te veća vjerojatnost povišenja serumskog kreatinina  $\geq 50\%$  iznad početne vrijednosti nakon 3 do 4 mjeseca terapije.

Dozu za starije bolesnike valja oprezno odabrati, obično počínjući od nižih doza, zbog veće učestalost smanjene jetrene, bubrežne ili srčane funkcije te konkomitantnih bolesti ili lijekova i povećane osjetljivosti na infekcije.

#### Način primjene

Peroralna primjena

Ciklosporin Alkaloid kapsule potrebno je uzeti s punim ustima vode i progutati cijele.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Kombinacija s proizvodima koji sadrže *Hypericum perforatum* (gospinu travu) (vidjeti dio 4.5).

Kombinacija s lijekovima koji su supstrati P-glikoproteina, efluksnog transportera za protok više lijekova, ili organskih anionskih prijenosnih proteina (OATP) i za koje su povišene koncentracije u plazmi povezane s ozbiljnim i/ili po život opasnim događajima, npr. bosentan, dabigatran eteksilat i aliskiren (vidjeti dio 4.5).

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Medicinski nadzor

Ciklosporin smiju propisivati samo liječnici koji imaju iskustva s imunosupresivnom terapijom i mogu osigurati odgovarajuće naknadno praćenje, koje uključuje redovne potpune fizikalne preglede, mjerenje krvnog tlaka i kontrolu laboratorijskih sigurnosnih parametara. Transplantirani bolesnici koji primaju ovaj lijek moraju biti zbrinuti u ustanovama s odgovarajućim laboratorijskim i pomoćnim medicinskim resursima. Liječnik odgovoran za terapiju održavanja treba dobiti potpune informacije za naknadno praćenje bolesnika.

#### Limfomi i druge zloćudne bolesti

Kao i drugi imunosupresivi, ciklosporin povećava rizik od razvoja limfoma i drugih zloćudnih bolesti, osobito kožnih. Čini se da je povećani rizik povezan sa stupnjem i trajanjem imunosupresije, a ne s primjenom specifičnih tvari.

Režime liječenja s više imunosupresiva (uključujući ciklosporin) treba koristiti s oprezom jer to može dovesti do limfoproliferativnih poremećaja i tumora solidnih organa, od kojih su neki završili smrću.

S obzirom na potencijalni rizik zloćudne bolesti kože, bolesnike koje primaju Ciklosporin Alkaloidu, osobito one koji se liječe od psorijaze ili atopijskog dermatitisa, treba upozoriti da izbjegavaju prekomjerno izlaganje suncu bez zaštite te da se ne smiju istodobno liječiti ultraljubičastim B zračenjem ili PUVA fotokemoterapijom.

#### Infekcije

Kao i drugi imunosupresivi, ciklosporin u bolesnika stvara predispozicije za razvoj raznih bakterijskih, gljivičnih, parazitskih i virusnih infekcija često s oportunističkim patogenima.

Aktivacija latentnih infekcija poliomavirusom koje mogu dovesti do nefropatije povezane s poliomavirusom (eng. *polyomavirus associated nephropathy*, PVAN), osobito do BK virusne nefropatije (BKVN) ili do progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane s JC virusom, uočena je u bolesnika koji su primali ciklosporin. Ta stanja su često povezana s visokim ukupnim imunosupresivnim opterećenjem i treba ih uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi u imunosuprimiranih bolesnika s narušenom funkcijom bubrega ili neurološkim simptomima. Zabilježeni su ozbiljni i/ili smrtni ishodi. Potrebno je primjenjivati učinkovite preventivne i terapijske strategije, osobito u bolesnika na višestrukoj dugoročnoj imunosupresivnoj terapiji.

#### Bubrežna toksičnost

Učestala i potencijalno ozbiljna komplikacija, povišenje serumskog kreatinina i ureje, može se javiti uz terapiju Ciklosporinom Alkaloid. Te su funkcionalne promjene ovisne o dozi i u početku su reverzibilne te obično odgovaraju na smanjenje doze. Tijekom dugoročnog liječenja, u nekih bi se bolesnika mogle razviti strukturne promjene u bubrezima (npr. intersticijska fibroza) koje se u bolesnika s bubrežnim presatkom, moraju razlikovati od promjena uzrokovanih kroničnim odbacivanjem. Stoga je potrebno učestalo praćenje bubrežne funkcije u skladu s lokalnim smjernicama za relevantnu indikaciju (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

#### Hepatotoksičnost

Ciklosporin Alkaloid može uzrokovati i o dozi ovisna, reverzibilna povišenja serumskog bilirubina i jetrenih enzima (vidjeti dio 4.8.). Postoje poticane i spontane prijave o hepatotoksičnosti i ozljedi jetre koja uključuju kolestazu, žuticu, hepatitis i zatajenje jetre u bolesnika liječenih ciklosporinom. Većina izvješća uključivala je bolesnike sa značajnim komorbiditetom, podležećim bolestima i drugim zbujujućim čimbenicima uključujući infektivne komplikacije i istodobnu primjenu lijekova s hepatotoksičnim potencijalom. U nekim slučajevima, uglavnom u transplantiranih bolesnika, zabilježeni su fatalni ishodi (vidjeti dio 4.8). Potrebno je pažljivo pratiti parametre kojima se procjenjuje jetrena funkcija, a u slučaju abnormalnih vrijednosti moglo bi biti potrebno smanjenje doze (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

#### Starija populacija (u dobi od 65 i više godina)

U starijih bolesnika bubrežnu funkciju treba pratiti osobito pozorno.

#### Praćenje razina ciklosporina (vidjeti dio 4.2)

Kada se Ciklosporin Alkaloid koristi u transplantiranih bolesnika, rutinsko praćenje razina ciklosporina u krvi važna je sigurnosna mjera. Za praćenje razina ciklosporina u punoj krvi poželjno je specifično monoklonsko protutijelo (mjerjenje matičnog spoja). Može se također upotrijebiti metoda tekućinske kromatografije visoke djelotvornosti (eng. *high-performance liquid chromatography*, HPLC), koja također mjeri matični spoj. Ako se koristi plazma ili serum, potrebno je slijediti standardni protokol odvajanja (vrijeme i temperatura). Za početno praćenje bolesnika s jetrenim presatkom treba koristiti ili specifično monoklonsko protutijelo ili obaviti paralelna mjerenja u kojima se koristi i specifično monoklonsko protutijelo i nespecifično monoklonsko protutijelo, kako bi se osiguralo da doza pruža odgovarajuću imunosupresiju.

U netransplantiranih bolesnika preporučuje se povremeno praćenje razina ciklosporina u krvi, npr. kada se Ciklosporin Alkaloid primjenjuje istodobno s tvarima koje bi mogle ometati farmakokinetiku ciklosporina, ili u slučaju neuobičajenog kliničkog odgovora (npr. nedostatak učinkovitosti ili povećana intolerancija na lijek kao što je bubrežna disfunkcija). Važno je zapamtiti da je koncentracija ciklosporina u krvi, plazmi ili serumu jedan od mnogih čimbenika koji doprinose kliničkom statusu bolesnika. Rezultati bi stoga morali poslužiti samo kao vodič za doziranje u odnosu na druge kliničke i laboratorijske parametre.

#### Hipertenzija

Tijekom terapije ciklosporinom potrebna je redovito pratiti krvni tlak. Ako se razvije hipertenzija, mora se započeti odgovarajuće antihipertenzivno liječenje. Prednost treba dati antihipertenzivima koji ne ometaju farmakokinetiku ciklosporina, npr. isradipinu (vidjeti dio 4.5).

### Povišeni lipidi u krvi

Budući da je za ciklosporin zabilježeno da inducira reverzibilno blago povišenje lipida u krvi, preporučuje se utvrditi razine lipida prije liječenja te nakon prvog mjeseca terapije. U slučaju nalaza povišenih lipida, treba razmotriti ograničavanje unosa masnoća putem hrane te, ako je primjereno, smanjenje doze.

### Hiperkalijemija

Ciklosporin povećava rizik od hiperkalemije, osobito u bolesnika s bubrežnom disfunkcijom. Oprez je također potreban kada se ciklosporin primjenjuje istodobno s lijekovima koji štede kalij (npr. diuretici koji štede kalij, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE), antagonisti angiotenzin II receptora) ili lijekova koji sadrže kalij, kao i u bolesnika na prehrani bogatoj kalijem. U tim situacijama preporučuje se kontrolirati razine kalija.

### Hipomagnezijemija

Ciklosporin povećava klirens magnezija. To može dovesti do simptomatske hipomagnezemije, osobito u peritransplantacijskom razdoblju. Stoga se preporučuje kontroliranje razina magnezija u serumu u peritransplantacijskom razdoblju, osobito ako su prisutni neurološki simptomi/znakovi. Ako se smatra potrebnim, treba dati nadoknadu magnezija.

### Hiperuricemija

Potreban je oprez u liječenju bolesnika s hiperuricemijom.

### Živa atenuirana cjepiva

Tijekom liječenja ciklosporinom, cijepljenje može biti manje učinkovito. Primjenu živih atenuiranih cjepiva treba izbjegavati (vidjeti dio 4.5).

### Interakcije

Potreban je oprez kod istodobne primjene ciklosporina i lijekova koji značajno povisuju ili snižavaju koncentracije ciklosporina u plazmi, kroz inhibiciju ili indukciju CYP3A4 i/ili P-glikoproteina (vidjeti dio 4.5).

Bubrežnu toksičnost treba pratiti kada se započinje liječenje ciklosporinom zajedno s djelatnim tvarima koje povećavaju razine ciklosporina ili s tvarima koje pokazuju nefrotoksičnu sinergiju (vidjeti dio 4.5). Treba pažljivo pratiti kliničko stanje bolesnika. Možda će biti potrebno pratiti razine ciklosporina u krvi i prilagoditi dozu ciklosporina.

Istovremenu primjenu ciklosporina i takrolimusa treba izbjegavati (vidjeti dio 4.5).

Ciklosporin je inhibitor CYP3A4, P-glikoproteina, efluksnog transportera za protok više lijekova i organskih anionskih prijenosnih proteina (OATP) te može povećati razine u plazmi istodobno primijenjenih lijekova koji su supstrati ovog enzima i/ili transportera. Potreban je oprez kod istodobne primjene ciklosporina s takvim lijekovima ili izbjegavanje istodobne primjene (vidjeti dio 4.5). Ciklosporin povećava izloženost inhibitorima HMG-CoA reduktaze (statinima). Kada se primjenjuju istodobno s ciklosporinom, dozu statina treba smanjiti i izbjegavati istodobnu primjenu određenih statina u skladu s preporukama u uputi. Terapiju statinima treba privremeno ustezati ili prekinuti u bolesnika sa znakovima i simptomima miopatije ili u onih koji imaju čimbenike rizika zbog kojih su predisponirani za tešku ozljedu bubrega, uključujući zatajenje bubrega uslijed rhabdomiolize (vidjeti dio 4.5).

Nakon istovremene primjene ciklosporina i lerkanidipina, AUC lerkanidipina povećao se tri puta, a AUC ciklosporina povećao se za 21%. Stoga istodobnu kombinaciju ciklosporina i lerkanidipina treba izbjegavati. Primjena ciklosporina 3 sata nakon lerkanidipina nije uzrokovala nikakvu promjenu AUC-a lerkanidipina, ali AUC ciklosporina povećao se za 27%. Tu kombinaciju stoga treba davati oprezno u intervalu od najmanje 3 sata.



#### Dodatne mjere opreza kod netransplantacijskih indikacija

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega (osim bolesnika s nefrotskim sindromom s dopuštenim stupnjem oštećenja bubrega), nekontroliranom hipertenzijom, nekontroliranim infekcijama ili bilo kojom vrstom zloćudne bolesti ne smiju primati ciklosporin.

Prije započinjanja liječenja treba pouzdano utvrditi početnu bubrežnu funkciju pomoću najmanje dva mjerenja eGFR-a. Bubrežna se funkcija mora učestalo ocjenjivati tijekom liječenja kako bi se omogućilo prilagođavanje doze (vidjeti dio 4.2).

#### Dodatne mjere opreza kod endogenog uveitisa

Ciklosporin Alkaloid se mora oprezno primjenjivati u bolesnika s neurološkim Behcetovim sindromom. Neurološki status tih bolesnika treba pažljivo motriti.

Postoji samo ograničeno iskustvo s primjenom Ciklosporina Alkaloid u djece s endogenim uveitisom.

#### Dodatne mjere opreza kod nefrotskog sindroma

Bolesnike s poremećenom početnom bubrežnom funkcijom u početku treba liječiti dozom od 2,5 mg/kg/dan i vrlo pažljivo motriti.

U nekih bolesnika može biti teško uočiti bubrežnu disfunkciju uzrokovanu Ciklosporinom Alkaloid zbog promjena u bubrežnoj funkciji povezanih sa samim nefrotskim sindromom. To objašnjava zašto su, u rijetkim slučajevima uočene strukturne promjene bubrega povezane s ciklosporinom bez povišenja serumskog kreatinina. Valja razmotriti biopsiju bubrega za bolesnike s nefropatijom minimalnih promjena ovisnom o steroidima kod kojih se terapija ciklosporinom održavala više od 1 godine.

U bolesnika s nefrotskim sindromom liječenim imunosupresivnim lijekovima (uključujući ciklosporin) povremeno je zabilježena pojava zloćudnih bolesti (uključujući Hodgkinov limfom).

#### Dodatne mjere opreza kod reumatoidnog artritisa

Nakon 6 mjeseci terapije, bubrežnu je funkciju potrebno procjenjivati svakih 4 do 8 tjedana ovisno o stabilnosti bolesti, istodobno primijenjenim lijekovima i pridruženim bolestima. Učestalije provjere nužne su kada se povećava doza ciklosporina ili kada se započinje istodobno liječenje nekim NSAID-om ili se povećava njegova doza. Prekid liječenja ciklosporinom također bi mogao biti nužan ako se hipertenzija koja se razvije tijekom liječenja ne može kontrolirati odgovarajućom terapijom.

Kao i kod drugih dugoročnih imunosupresivnih terapija, mora se imati na umu povećani rizik od limfoproliferativnih poremećaja. Poseban je oprez potreban ako se ciklosporin primjenjuje s metotreksatom zbog nefrotoksične sinergije.

#### Dodatne mjere opreza kod psorijaze

Preporučuje se prekid terapije ciklosporinom ako se hipertenzija koja se razvije tijekom liječenja ne može kontrolirati odgovarajućom terapijom.

Stariji se bolesnici smiju liječiti samo ako je prisutna onesposobljavajuća psorijaza, a bubrežnu funkciju valja osobito pažljivo pratiti.

Postoji tek ograničeno iskustvo s primjenom ciklosporina u djece s psorijazom.

U bolesnika s psorijazom koji primaju ciklosporin, kao i u onih na konvencionalnoj imunosupresivnoj terapiji, zabilježen je razvoj zloćudnih bolesti (osobito kožnih). Treba napraviti biopsiju kožnih lezija koje nisu tipične za psorijazu, ali za koje se sumnja da su maligne ili predmaligne, prije početka liječenja ciklosporinom. Bolesnike s malignim ili predmalignim promjenama na koži smije se liječiti ciklosporinom samo nakon odgovarajućeg liječenja takvih lezija te ako ne postoji druga mogućnost za uspješnu terapiju.

U nekoliko bolesnika s psorijazom liječenih ciklosporinom javili su se limfoproliferativni poremećaji. Oni su reagirali na neposredni prekid liječenja.

Bolesnici koji primaju ciklosporin ne smiju se istodobno liječiti ultraljubičastim B zračenjem ili PUVA fotokemoterapijom.

#### Dodatne mjere opreza kod atopijskog dermatitisa

Prekid primjene ciklosporina preporučuje se ako se hipertenzija koja se razvije tijekom liječenja ne može kontrolirati odgovarajućom terapijom.

Iskustvo s ciklosporinom u djece s atopijskim dermatitisom je ograničeno.

Stariji bolesnici smiju se liječiti samo u slučaju onesposobljavajućeg atopijskog dermatitisa, a bubrežnu funkciju potrebno je posebno oprezno pratiti.

Dobročudna limfadenopatija obično je povezana s egzacerbacijama atopijskog dermatitisa i redovito nastaje spontano ili s općim poboljšanjem stanja bolesti.

Limfadenopatiju uočenu tijekom liječenja ciklosporinom valja redovito motriti.

Limfadenopatiju koja ustraje usprkos poboljšanju u aktivnosti bolesti treba ispitati biopsijom kao mjeru predostrožnosti da bi se utvrdilo nepostojanje limfoma.

Aktivne infekcije herpes simplexom treba pustiti da se povuku prije početka liječenja ciklosporinom, ali nisu nužno razlog za ustezanje liječenja ukoliko se jave tijekom terapije, osim ako je infekcija teška.

Kožne infekcije bakterijom *Staphylococcus aureus* nisu apsolutna kontraindikacija za terapiju ciklosporinom, ali trebaju se kontrolirati odgovarajućim antibakterijskim lijekovima. Oralni eritromicin, za koji je poznato da ima potencijal povišenja koncentracije ciklosporina u krvi (vidjeti dio 4.5), treba izbjegavati. Ako nema alternative, preporučuje se pažljivo praćenje razina ciklosporina u krvi, bubrežne funkcije i nuspojava ciklosporina.

Bolesnici koji se primaju Ciklosporin Alkaloid ne smiju se istodobno liječiti ultraljubičastim B zračenjem ili PUVA fotokemoterapijom.

#### Pedijatrijska primjena kod netransplantacijskih indikacija

Osim za liječenje nefrotskog sindroma, nema odgovarajućeg iskustva s primjenom Ciklosporina Alkaloid. Njegova primjena u djece mlađe od 16 godina za netransplantacijske indikacije osim nefrotskog sindroma ne može se preporučiti.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži makrogolglicerolhidroksistearat koji može uzrokovati nadražaj želuca i proljev.

Ovaj lijek sadrži etanol

1 meka kapsula od 25 mg sadrži 25,00 mg čistog etanola.

1 meka kapsula od 50 mg sadrži 50,00 mg čistog etanola.

1 meka kapsula od 100 mg sadrži 100,00 mg čistog etanola.

Količina alkohola u dozi od 525 mg ovog lijeka odgovara količini koja se nalazi u manje od 13 ml piva ili 6 ml vina.

Mala količina alkohola prisutna u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak.

Ovaj lijek sadrži propilenglikol.

1 meka kapsula od 25 mg sadrži 25,541 mg propilenglikola.

1 meka kapsula od 50 mg sadrži 42,705 mg propilenglikola.

1 meka kapsula od 100 mg sadrži 70,002 mg propilenglikola.

#### 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

##### Interakcije s lijekovima

Od mnogih zabilježenih interakcija lijekova s ciklosporinom navedene su one koje su objašnjene na odgovarajući način i za koje se smatra da imaju kliničkog utjecaja.

Poznati su razni agensi koji povećavaju ili smanjuju razinu ciklosporina u plazmi ili punoj krvi, obično inhibicijom ili indukcijom enzima uključenih u metabolizam ciklosporina, osobito CYP3A4.

Ciklosporin je također inhibitor CYP3A4, P-glikoproteina, efluksnog transportera za protok više lijekova i organskih anionskih prijenosnih proteina (OATP) te može povećati razine u plazmi istodobno primijenjenih lijekova koji su supstrati ovih enzima i/ili prijenosnika.

Lijekovi za koje se zna da smanjuju ili povećavaju bioraspoloživost ciklosporina: u transplantiranih bolesnika potrebno je učestalo mjerenje razina ciklosporina te, ako je nužno, prilagođavanje doze ciklosporina, osobito tijekom uvođenja ili ustezanja pridruženih lijekova. U netransplantacijskih bolesnika odnos između razine u krvi i kliničkih učinaka nije tako dobro utvrđen. Ako se lijekovi za koje se zna da povećavaju razine ciklosporina primjenjuju istodobno, učestale procjene bubrežne funkcije i pažljivo praćenje nuspojava povezanih s ciklosporinom moglo bi biti primjerenije od mjerenja razine u krvi.

##### Lijekovi koji smanjuju razinu ciklosporina

Za sve induktore CYP3A4 i/ili P-glikoproteina očekuje se da će smanjiti razine ciklosporina. Primjeri lijekova koji smanjuju razine ciklosporina su:

*barbiturati, karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin; nafcilin, intravenski sulfadimidin, probukol, orlistat, Hypericum perforatum (gospina trava), tiklopidin, sulfinpirazon, terbinafin, bosentan.*

Proizvodi koji sadrže *Hypericum perforatum* (gospinu travu) ne smiju se koristiti istodobno s Ciklosporinom Alkaloid zbog rizika od smanjenih razina ciklosporina u krvi i stoga smanjenog učinka (vidjeti dio 4.3).

*Rifampicin* inducira metabolizam ciklosporina u crijevima i jetri. Doze ciklosporina možda će trebati povećati 3 do 5 puta tijekom istodobne primjene.

*Oktreotid* smanjuje apsorpciju peroralnog ciklosporina pa bi moglo biti nužno povećanje doze ciklosporina za 50% ili prebacivanje na intravensku primjenu.

##### Lijekovi koji povećavaju razinu ciklosporina

Svi inhibitori CYP3A4 i/ili P-glikoproteina mogu dovesti do povišenih razina ciklosporina. Primjeri su:

*nikardipin, metoklopramid, oralni kontraceptivi, metilprednizolon (visoka doza), alopurinol, kolna kiselina i derivati, inhibitori proteaze, imatinib, kolhicin, nefazodon.*

*Makrolidni antibiotici: eritromicin* može povećati izloženost ciklosporinu za 4 do 7 puta, što ponekad može rezultirati nefrotoksičnošću. Zabilježeno je da *klaritromicin* udvostručuje izloženost ciklosporinu. *Azitromicin* povećava razine ciklosporina za oko 20%.

*Azolni antibiotici: ketokonazol, flukonazol, itrakonazol i vorikonazol* mogu više nego udvostručiti izloženost ciklosporinu.

*Verapamil* povećava koncentracije ciklosporina u krvi za 2 do 3 puta.

Istodobna primjena s *telaprevirom* rezultirala je povećanjem od otprilike 4,64 puta u normaliziranoj izloženosti dozi ciklosporina (AUC).

*Amiodaron* znatno povećava koncentraciju ciklosporina u plazmi istodobno s povišenjem serumskog kreatinina. Ta se interakcija može javiti dugo vremena nakon ustezanja amiodarona, zbog njegovog vrlo dugog poluvijeka (oko 50 dana).

Zabilježeno je da *danazol* povećava koncentracije ciklosporina u krvi za oko 50%.

*Diltiazem* (u dozama od 90 mg/dan) može povećati koncentracije ciklosporina u plazmi za do 50%.

*Imatinib* bi mogao povećati izloženost ciklosporinu i  $C_{max}$  za oko 20%.

*Kanabidiol (inhibitor P-glikoproteina)*: Zabilježene su povećane razine drugog inhibitora kalcineurina u krvi pri njegovoj istodobnoj primjeni s kanabidiolom. Do te interakcije može doći zbog inhibicije intestinalnog efluksnog transportera, P-glikoproteina, što dovodi do povećane bioraspodivnosti inhibitora kalcineurina. Stoga pri istodobnoj primjeni, ciklosporin i kanabidiol treba primjenjivati uz oprez i pažljivo pratiti nuspojave. U primatelja presatka potrebno je pratiti koncentracije ciklosporina u punoj krvi i prilagoditi dozu ciklosporina prema potrebi. U bolesnika liječenih zbog netransplantacijske indikacije potrebno je razmotriti praćenje razina ciklosporina u krvi uz prilagođavanje doze prema potrebi (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

#### Utjecaj DAA terapije

Na farmakokinetiku ciklosporina mogu utjecati promjene u funkciji jetre tijekom DAA terapije, povezane s klirensom HCV virusa. Potrebno je pažljivo praćenje i moguće prilagođavanje doze ciklosporina kako bi se osigurala kontinuirana učinkovitost.

#### Interakcije s hranom

Zabilježeno je da istodobni unos grejpa i soka od grejpa povećava bioraspodivnost ciklosporina.

#### Kombinacije s povećanim rizikom od nefrotoksičnosti

Potrebno je oprez kada se ciklosporin koristi zajedno s drugim djelatnim tvarima koje pokazuju nefrotoksičnu sinergiju kao što su: *aminoglikozidi (uključujući gentamicin, tobramicin), amfotericin B, ciprofloksacin, vankomicin, trimetoprim (+ sulfametoksazol); derivati fibratne kiseline (npr. bezafibrat, fenofibrat); NSAID-ovi (uključujući diklofenak, naproksen, sulindak); antagonisti melfalan histamin H2-receptora (npr. cimetidin, ranitidin); metotreksat* (vidjeti dio 4.4).

Tijekom istodobne primjene lijeka koji može pokazivati nefrotoksičnu sinergiju potrebno je pažljivo pratiti bubrežnu funkciju. Ako dođe do značajnog oštećenja bubrežne funkcije, dozu istodobno primjenjivanog lijeka treba smanjiti ili razmotriti drugi oblik liječenja.

Istodobna primjena ciklosporina i takrolimusa mora se izbjegavati zbog rizika od nefrotoksičnosti i farmakokinetičke interakcije putem CYP3A4 i/ili P-gp (vidjeti dio 4.4).

#### Učinci ciklosporina na druge lijekove

Ciklosporin je inhibitor CYP3A4, P-glikoproteina, efluksnog transportera za protok više lijekova i organskih anionskih prijenosnih proteina (OATP). Istodobna primjena lijekova koji su supstrati CYP3A4, P-gp i OATP-a s ciklosporinom može povećati razine u plazmi istodobno primijenjenih lijekova koji su supstrati ovog enzima i/ili prijenosnika.

Neki su primjeri navedeni u nastavku:

Ciklosporin može smanjiti klirens *digoksina, kolhicina, inhibitora HMG-CoA reduktaze (statina) i etopozida*. Ako se bilo koji od tih lijekova koristi istodobno s ciklosporinom, potrebno je pažljivo kliničko promatranje da bi se mogle rano uočiti toksične manifestacije lijekova, nakon čega će uslijediti smanjenje doze ili ustezanje lijeka. Kada se primjenjuju istodobno s ciklosporinom, dozu statina treba smanjiti, a istodobnu primjenu određenih statina izbjegavati u skladu s preporukama u njihovim uputama. Promjene izloženosti često korištenih statina s ciklosporinom sažete su u Tablici 1. Terapiju statinima treba privremeno ustezati ili prekinuti u bolesnika sa znakovima i simptomima miopatije ili u onih s čimbenicima rizika koji ih predisponiraju za tešku ozljedu bubrega, što uključuje zatajenje bubrega uslijed rhabdomiolize.

Tablica 1 Sažetak promjena u izloženosti za često korištene statine s ciklosporinom

Statin	Dostupne doze	Koliko se puta mijenja izloženost uz ciklosporin
Atorvastatin	10-80 mg	8-10
Simvastatin	10-80 mg	6-8
Fluvastatin	20-80 mg	2-4
Lovastatin	20-40 mg	5-8
Pravastatin	20-80 mg	5-10
Rosuvastatin	5-40 mg	5-10
Pitavastatin	1-4 mg	4-6

Preporučuje se oprez kada se ciklosporin primjenjuje istodobno s *lerkanidipinom* (vidjeti dio 4.4).

Nakon istodobne primjene ciklosporina i *aliskirena*, supstrata Pgp-a,  $C_{max}$  aliskirena povećao se za otprilike 2,5 puta, a AUC za otprilike 5 puta. Međutim, farmakokinetički profil ciklosporina nije se značajno promijenio. Istodobna primjena ciklosporina i aliskirena se ne preporučuje (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena *dabigatraneteksilata* se ne preporučuje zbog inhibicijskog učinka ciklosporina na P-gp (vidjeti dio 4.3).

Istodobna primjena *nifedipina* s ciklosporinom može rezultirati povišenom stopom hiperplazije gingive u usporedbi sa stopom uočenom kada se ciklosporin daje sam.

Otkriveno je da istodobna primjena *diklofenaka* i ciklosporina rezultira značajnim povećanjem bioraspoloživosti diklofenaka, uz moguću posljedicu reverzibilnog oštećenja bubrežne funkcije. Povećanje bioraspoloživosti diklofenaka najvjerojatnije je uzrokovano smanjenjem učinka njegovog prvog prolaza kroz jetru. Ako se NSAIL-ovi s niskim učinkom prvog prolaza (npr. acetilsalicilatna kiselina) daju zajedno s ciklosporinom, ne očekuje se nikakvo povećanje njihove bioraspoloživosti.

Povišenja serumskog kreatinina uočena su u ispitivanjima u kojima se koristio *everolimus* ili *sirolimus* u kombinaciji s ciklosporinom za mikroemulziju u punoj dozi. Taj je učinak često reverzibilan uz smanjenje doze ciklosporina. Everolimus i sirolimus imali su tek mali utjecaj na farmakokinetiku ciklosporina. Istodobna primjena ciklosporina značajno povećava razine everolimusa i sirolimusa u krvi.

Potreban je oprez kod istodobne primjene *lijekova koji štede kalij* (npr. *diuretika koji štede kalij*, *ACE inhibitora*, *antagonista angiotenzin II receptora*) ili *lijekova koji sadrže kalij* budući da oni mogu dovesti do značajnih povišenja kalija u serumu (vidjeti dio 4.4).

Ciklosporin može povisiti koncentracije *repaglinida* u plazmi i time povećati rizik od hipoglikemije.

Istodobna primjena *bosentana* i ciklosporina u zdravih dobrovoljaca povećava nekoliko puta izloženost bosentanu, a došlo je i do smanjenja izloženosti ciklosporinu za 35%. Istodobna primjena ciklosporina s bosentanom se ne preporučuje (vidjeti odjeljak iznad „Lijekovi koji smanjuju razine ciklosporina“ i dio 4.3).

Primjena višestrukih doza *ambrisentana* i ciklosporina u zdravih dobrovoljaca rezultirala je povećanjem izloženosti ambrisentanu od otprilike 2 puta, dok se izloženost ciklosporinu marginalno povećala (otprilike 10%).

Značajno povećana izloženost *antraciklinskim antibioticima* (npr. *doksorubicin, mitoksantron, daunorubicin*) uočena je u onkoloških bolesnika s istodobnom intravenskom primjenom antraciklinskih antibiotika i vrlo visokih doza ciklosporina.

Tijekom liječenja ciklosporinom cijepljenje bi moglo biti manje učinkovito, a uporabu živih atenuiranih cjepiva valja izbjegavati.

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih osoba.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost u štakora i zečeva.

Iskustva s ciklosporinom u trudnica su ograničena. Trudnice koje primaju imunosupresivne terapije nakon transplantacije, uključujući ciklosporin i protokole koji sadrže ciklosporin, izložene su riziku prijevremenog poroda (< 37 tjedana).

Dostupan je ograničeni broj opažanja u djece izložene ciklosporinu *in utero*, do dobi od otprilike 7 godina. Bubrežna funkcija i krvni tlak u te djece bili su normalni. Međutim, nema odgovarajućih i dobro kontroliranih ispitivanja u trudnica pa se stoga ciklosporin ne smije koristiti tijekom trudnoće, osim ako potencijalna korist za majku opravdava potencijalni rizik za plod. Sadržaj etanola u Ciklosporinu Alkaloid također treba uzeti u obzir kod trudnica (vidjeti dio 4.4).

#### Dojenje

Ciklosporin prelazi u majčino mlijeko. Sadržaj etanola u Ciklosporinu Alkaloid također treba uzeti u obzir kod žena koje doje (vidjeti dio 4.4). Majke koje primaju terapiju Ciklosporinom Alkaloid ne smiju dobiti zbog potencijala ciklosporina da uzrokuje ozbiljne nuspojave u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Treba odlučiti hoće li se majka suzdržati od dojenja ili od uzimanja lijeka, uzimajući u obzir važnost lijeka za majku.

#### Plodnost

Postoje ograničeni podaci o učinku ciklosporina na plodnost u ljudi (vidjeti dio 5.3).

### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nema podataka o učincima ciklosporina na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Lijek sadržava etanol (vidjeti odlomak dio 4.4). Etanol može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

### **4.8. Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Glavne nuspojave koje su bile uočene u kliničkim ispitivanjima i povezane s primjenom ciklosporina uključuju bubrežnu disfunkciju, tremor, pojačanu dlakavost, hipertenziju, proljev, anoreksiju, mučninu i povraćanje.

Mnoge nuspojave povezane s terapijom ciklosporinom ovise o dozi i reagiraju na smanjenje doze. U raznim indikacijama opći spektar nuspojava je u biti isti, ali postoje razlike u učestalosti i težini. Kao posljedica viših početnih doza i dulje terapije održavanja potrebne nakon transplantacije, nuspojave su češće i obično teže u transplantiranih bolesnika, nego u bolesnika liječenih zbog drugih indikacija.

Nakon intravenske primjene uočene su anafilaktoidne reakcije.

### Infekcije i infestacije

Bolesnici koji primaju imunosupresivne terapije, uključujući ciklosporin i protokole koji sadrže ciklosporin, izloženi su povećanom riziku od infekcija (virusnih, bakterijskih, gljivičnih, parazitaranih) (vidjeti dio 4.4). Mogu se javiti i generalizirane i lokalizirane infekcije. Već postojeće infekcije mogu se pogoršati, a reaktivacija poliomavirusnih infekcija može dovesti do nefropatije povezane s poliomavirusom (PVAN) ili do progresivne multifokalne leukopatije (PML) povezane s JC virusom. Zabilježeni su ozbiljni i/ili fatalni ishodi.

### Benigne, maligne i nespecifične neoplazme (uključujući ciste i polipe)

Bolesnici koji primaju imunosupresivne terapije, uključujući ciklosporin i protokole koji sadrže ciklosporin, izloženi su povećanom riziku od razvoja limfoma ili limfoproliferativnih poremećaja i drugih zloćudnih bolesti, osobito kožnih. Učestalost zloćudnih bolesti povećava se s intenzitetom i trajanjem terapije (vidjeti dio 4.4). Neke zloćudne bolesti mogu biti smrtonosne.

### Tabelarni sažetak nuspojava iz kliničkih ispitivanja

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja navedene su prema klasifikaciji organskih sustava po MedDRA-i. Unutar svakog organskog sustava nuspojave su poredane prema učestalosti, počevši od najučestalijih. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene redom od najozbiljnijih prema manje ozbiljnima. Osim toga, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu temelji se na sljedećoj konvenciji (CIOMS III): vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

### **Nuspojave iz kliničkih ispitivanja**

#### **Poremećaji krvi i limfnog sustava**

*Često:* Leukopenija

*Manje često:* Trombocitopenija, anemija

*Rijetko:* Hemolitički uremijski sindrom, mikroangiopatska hemolitička anemija

*Nepoznato\*:* Trombotska mikroangiopatija, trombotska trombocitopenička purpura

#### **Poremećaji metabolizma i prehrane**

*Vrlo često:* Hiperlipidemija

*Često:* Hiperglikemija, anoreksija, hiperuricemija, hiperkalemija, hipomagnezijemija

#### **Poremećaji živčanog sustava**

*Vrlo često:* Tremor, glavobolja

*Često:* Konvulzije, parestezije

*Manje često:* Encefalopatija uključujući posteriorni reverzibilni encefalopatski sindrom (PRES), znakovi i simptomi kao što su konvulzije, konfuzija, dezorijentiranost, smanjena reaktivnost, agitacija, nesanica, poremećaji vida, kortikalna sljepoća, koma, pareza i cerebelarna ataksija

*Rijetko:* Motorna polineuropatija

*Vrlo rijetko:* Edem optičkog diska uključujući papiloedem, s mogućim poremećajima vida, sekundarno uslijed benigne intrakranijalne hipertenzije

*Nepoznato\*:* Migrene

#### **Poremećaji uha i labirinta**

*Nepoznato\*\*:* Oštećenje sluha

#### **Krvožilni poremećaji**

*Vrlo često:* Hipertenzija.

*Često:* Crvenilo uz osjećaj vrućine

#### **Poremećaji probavnog sustava**

*Često:* Mučnina, povraćanje, nelagoda/bol u abdomenu, proljev, hiperplazija gingive, peptički ulkus

*Rijetko:* Pankreatitis

### ***Poremećaji jetre i žuč***

*Često:* Abnormalna jetrena funkcija (vidjeti dio 4.4)

*Nepoznato\*:* Hepatotoksičnost i ozljeda jetre uključujući kolestazu, žuticu, hepatitis i zatajenje jetre ponekad uz smrtni ishod (vidjeti dio 4.4)

### ***Poremećaji kože i potkožnog tkiva***

*Vrlo često:* Hirzutizam

*Često:* Akne, hipertrichoza

*Manje često:* Alergijski osipi

### ***Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva***

*Često:* Mialgija, grčevi u mišićima

*Rijetko:* Mišićna slabost, miopatija

### ***Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava***

*Vrlo često:* Disfunkcija bubrega (vidjeti dio 4.4)

### ***Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki***

*Rijetko:* Menstrualni poremećaji, ginekomastija

### ***Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene***

*Često:* Pireksija, umor

*Manje često:* Edemi, porast tjelesne težine

\* Štetni događaji zabilježeni nakon stavljanja lijeka u promet pri čemu je učestalost nuspojava nepoznata zbog neutvrđene veličine populacije.

\*\* U fazi nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika s visokim razinama ciklosporina prijavljeno je oštećenje sluha.

### **Ostale nuspojave iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet**

Postoje poticane i spontane prijave hepatotoksičnosti i ozljedi jetre koje uključuju kolestazu, žuticu, hepatitis i zatajenje jetre u bolesnika liječenih ciklosporinom. Većina je izvješća uključivala bolesnike sa značajnim komorbiditetom, podležućim bolestima i drugim zbunjujućim čimbenicima koji su uključivali infektivne komplikacije i istodobnu primjenu lijekova s hepatotoksičnim potencijalom. U nekim slučajevima, uglavnom u transplantiranih bolesnika, zabilježeni su smrtni ishodi (vidjeti dio 4.4.)

### **Akutna i kronična nefrotoksičnost**

Bolesnici koji primaju terapije inhibitorom kalcineurina (CNI), uključujući ciklosporin i protokole koji sadrže ciklosporin, izloženi su povećanom riziku od akutne ili kronične nefrotoksičnosti. Postoje izvješća iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet povezana s primjenom ciklosporina. U slučajevima akutne nefrotoksičnosti zabilježeni su poremećaji homeostaze iona, kao što su hiperkalijemija, hipomagnezijemija i hiperuricemija. Slučajevi u kojima su zabilježene kronične morfološke promjene uključivali su arteriolarnu hijalinozu, tubularnu atrofiju i intersticijsku fibrozu (vidjeti dio 4.4).

### **Pedijatrijska populacija**

Klinička ispitivanja uključivala su djecu u dobi od 1 godine naviše koja su uzimala doze ciklosporina sa sigurnosnim profilom usporedivim s onim u odraslih osoba.

### **Prijavljivanje sumnji na nuspojavu**

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u [Dodatku V](#)**.

## **4.9. Predoziranje**



Oralni LD<sub>50</sub> ciklosporina je 2,329 mg/kg u miševa, 1,480 mg/kg u štakora i > 1000 mg/kg u zečeva. Intravenski LD<sub>50</sub> je 148 mg/kg u miševa, 104 mg/kg u štakora, i 46 mg/kg u zečeva.

### Simptomi

Iskustvo s akutnim predoziranjem ciklosporinom je ograničeno. Oralne doze ciklosporina do 10 g (oko 150 mg/kg) podnosile su se uz relativno male kliničke posljedice, kao što su povraćanje, omamljenost, glavobolja, tahikardija te u nekoliko bolesnika umjereno teško, reverzibilno oštećenje bubrežne funkcije. Međutim, ozbiljni simptomi trovanja zabilježeni su nakon slučajnog parenteralnog predoziranja ciklosporinom u prijevremeno rođene novorođenčadi.

### Liječenje

U svim slučajevima predoziranja treba slijediti općenite suportivne mjere i primijeniti simptomatsku terapiju. Prisilno povraćanje i ispiranje želuca mogu biti korisni u prvih nekoliko sati nakon oralnog unosa. Ciklosporin se ne dijalizira u velikoj mjeri niti se dobro uklanja hemoperfuzijom ugljenom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi; inhibitori kalcineurina.  
ATK oznaka: L04AD01

Ciklosporin (također poznat kao ciklosporin A) je ciklički polipeptid koji se sastoji od 11 aminokiselina. Snažan je imunosupresivni agens koji u životinja produljuje preživljavanje alogenih presađaka kože, srca, bubrega, gušterače, koštane srži, tankog crijeva i pluća. Ispitivanja upućuju na to da ciklosporin inhibira razvoj reakcija kojima posreduju stanice, uključujući imunitet alogenog presađka, odgođenu preosjetljivost kože, eksperimentalni alergijski encefalomijelitis, Freundov adjuvantni artritis, reakciju presađka protiv primatelja (GVHD), te isto tako proizvodnju protutijela ovisnih o T-stanicama. Na staničnoj razini inhibira proizvodnju i oslobađanje limfokina, uključujući interleukin 2 (čimbenik rasta T stanica, TCGF). Čini se da ciklosporin blokira limfocite u mirovanju u fazama G<sub>0</sub> ili G<sub>1</sub> staničnog ciklusa te inhibira antigenom potaknuto otpuštanje limfokina iz aktiviranih T- stanica.

Svi raspoloživi dokazi upućuju na to da ciklosporin djeluje specifično i reverzibilno na limfocite. Za razliku od citostatika, on ne potiskuje hematopoezu i nema učinka na funkciju fagocita.

Uspješne transplantacije solidnih organa i koštane srži obavljene su u ljudi uz uporabu ciklosporina za sprečavanje i liječenje odbacivanja i GVHD-a. Ciklosporin se uspješno koristio kako u bolesnika s jetrenim presađkom pozitivnih na hepatitis C virus (HCV) tako i u HCV negativnih. Blagotvorni učinci terapije ciklosporinom pokazali su se i u raznim bolestima za koje je poznato ili se može smatrati da su autoimunog porijekla.

Pedijatrijska populacija: pokazalo se da je ciklosporin djelotvoran kod nefrotskog sindroma ovisnog o steroidima.

### **5.2. Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene Ciklosporina Alkaloid vršne koncentracije ciklosporina u krvi postižu se u roku od 1-2 sata. Apsolutna oralna bioraspoloživost ciklosporina nakon primjene Ciklosporina Alkaloid iznosi 20 do 50%. Smanjenje od oko 13 odnosno 33% za AUC odnosno C<sub>max</sub> uočeno je kada se Ciklosporin Alkaloid primjenjivao uz obrok s visokim udjelom masnoća. Odnos između primijenjene doze i izloženosti (AUC) ciklosporinu je linearan unutar terapijskog raspona doze. Varijabilnost među ispitanicima i u pojedinačnih ispitanika za AUC i C<sub>max</sub> iznosi otprilike 10-20%. Ciklosporin Alkaloid otopina i meke želatinske kapsule su bioekvivalentni.

### Distribucija

Ciklosporin se u velikoj mjeri distribuira izvan volumena krvi, uz prosječan prividni volumen distribucije od 3,5 l/kg. U krvi je 33 do 47% prisutno u plazmi, 4 do 9% u limfocitima, 5 do 12% u granulocitima i 41 do 58% u eritrocitima. U plazmi se otprilike 90% veže na proteine, uglavnom lipoproteine.

### Biotransformacija

Ciklosporin se u velikoj mjeri metabolizira na približno 15 metabolita. Metabolizam se uglavnom odvija u jetri putem citokroma P450 3A4 (CYP3A4), a glavni putovi metabolizma sastoje se od mono- i dihidroksilacije i N-demetilacije na raznim položajima u molekuli. Svi dosad identificirani metaboliti sadrže netaknutu peptidnu strukturu matičnog spoja, a neki posjeduju slabu imunosupresivnu aktivnost (do jedne desetine aktivnosti nepromijenjenog lijeka).

### Eliminacija

Izlučivanje se prvenstveno odvija putem žuči, a samo 6% oralne doze izlučuje se u mokraći. Samo 0,1% se izlučuje u mokraći kao nepromijenjeni matični spoj.

Postoji velika varijabilnost u podacima zabilježenima o terminalnom poluvijeku ciklosporina ovisno o primijenjenom testu i ciljanoj populaciji. Terminalni poluvijek ima je raspon od 6,3 sati u zdravih dobrovoljaca do 20,4 sati u bolesnika s teškom bolešću jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Poluvijek eliminacije u bolesnika s bubrežnim presatkom bio je otprilike 11 sati, s rasponom između 4 i 25 sati.

### Posebne populacije

#### *Bolesnici s oštećenjem bubrega*

U ispitivanju provedenom u bolesnika s terminalnim zatajenjem bubrega sistemski klirens iznosio je otprilike dvije trećine srednjeg sistemskog klirensa u bolesnika s bubrežima normalne funkcije. Manje od 1% primijenjene doze uklanja se dijalizom.

#### *Bolesnici s oštećenjem jetre*

U bolesnika s oštećenjem jetre može se uočiti povećanje u izloženosti ciklosporinu od otprilike 2 do 3 puta. U ispitivanju provedenom u bolesnika s teškom bolešću jetre s cirozom dokazanom biopsijom terminalni poluvijek bio je 20,4 sati (raspon između 10,8 i 48,0 sati) u usporedbi sa 7,4 do 11,0 sati u zdravih ispitanika.

#### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetički podaci od pedijatrijskih bolesnika koji su primali ciklosporin vrlo su ograničeni. U 15 bolesnika s bubrežnim presatkom u dobi od 3 -16 godina klirens ciklosporina iz pune krvi nakon intravenske primjene ciklosporina bio je 10,6±3,7 ml/min/kg (test: Cyclo-trac specifična RIA). U ispitivanju 7 bolesnika s bubrežnim presatkom u dobi od 2-16 godina, klirens ciklosporina bio je u rasponu od 9,8 do 15,5 ml/min/kg. U 9 bolesnika s jetrenim presatkom u dobi od 0,65-6 godina, klirens je bio 9,3±5,4 ml/min/kg (test: HPLC). U usporedbi s odraslom transplantiranom populacijom, razlike u bioraspodivnosti u pedijatrijskih bolesnika usporedive su s onima učenima u odraslih osoba.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Ciklosporin nije dao nikakve dokaze mutagenih ili teratogenih učinaka u standardnim testnim sustavima uz oralnu primjenu (štakori do 17 mg/kg/dan i zečevi do 30 mg/kg/dan oralno). Pri toksičnim dozama (štakori pri 30 mg/kg/dan i zečevi pri 100 mg/kg/dan oralno), ciklosporin je bio embrio- i fetotoksičan na što upućuje povećana prenatalna i postnatalna smrtnost te smanjena fetalna težina zajedno s povezanim retardacijama skeleta.

U dva objavljena ispitivanja zečevi izloženi ciklosporinu *in utero* (10 mg/kg/dan potkožno) imali su smanjene brojeve nefrona, bubrežnu hipertrofiju, sistemsku hipertenziju te progresivnu bubrežnu insuficijenciju do dobi od 35 tjedana. Skotne ženke štakora koje su primale 12 mg/kg/dan ciklosporina intravenski (što je dvaput više od preporučene intravenske doze za ljude) imale su fetuse s povećanom

incidencijom defekta ventrikularnog septuma. Ti nalazi nisu bili uočeni u drugih vrsta i njihov značaj za ljude nije poznat. U ispitivanjima na mužjacima i ženka štakora nije bilo uočeno smanjivanje plodnosti.

Ciklosporin je bio ispitan u brojnim *in vitro* i *in vivo* testovima genotoksičnosti i nije bilo dokaza klinički relevantnog mutagenog potencijala.

Ispitivanja kancerogenosti provedena su u mužjaka i ženki štakora i miševa. U 78-tjednom ispitivanju na miševima, pri dozama od 1, 4 i 16 mg/kg/dan, pronađeni su dokazi statistički značajnog trenda limfocitnih limfoma u ženki, a incidencija hepatocelularnih karcinoma u mužjaka koji su primali srednje doze značajno je premašivala kontrolnu vrijednost. U 24-mjesečnom ispitivanju na štakorima provedenom uz doze od 0,5; 2 i 8 mg/kg/dan, adenomi Langerhansovih otočića značajno su premašivali kontrolnu stopu pri niskoj dozi. Hepatocelularni karcinomi i adenomi Langerhansovih otočića nisu bili povezani s dozom.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### Sadržaj meke kapsule

etanol, bezvodni

tokoferilacetat

monoetilni eter dietilenglikola

makroglicerololeat

makroglicerolhidroksistearat

#### Ovojnica meke kapsule

želatina

glicerol

propilenglikol

titanijev dioksid (E171).

Ovojnica kapsula od 25 mg i 100 mg sadrži i željezov oksid, crni (E172)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

#### Ciklosporin Alkaloid 25 mg meke kapsule

50 (5 x 10) mekih kapsula u Al/Al blisteru, u kutiji.

#### Ciklosporin Alkaloid 50 mg meke kapsule

50 (5 x 10) mekih kapsula u Al/Al blisteru, u kutiji.

#### Ciklosporin Alkaloid 100 mg meke kapsule

50 (5 x 10) mekih kapsula u Al/Al blisteru, u kutiji.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Alkaloid d.o.o.  
Slavonska avenija 6 A  
10 000 Zagreb  
Tel: +385 1 63 11 920  
Fax: +385 1 63 11 922  
e-mail: [alkaloid@alkaloid.hr](mailto:alkaloid@alkaloid.hr)

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Ciklosporin Alkaloid 25 mg meke kapsule: HR-H-903647928  
Ciklosporin Alkaloid 50 mg meke kapsule: HR-H-972867655  
Ciklosporin Alkaloid 100 mg meke kapsule: HR-H-076926243

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 12.studenog 2009.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 30. prosinca 2014.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

29. prosinca 2022.