

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

**Equoral 25 mg meke kapsule**  
**Equoral 50 mg meke kapsule**  
**Equoral 100 mg meke kapsule**

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka kapsula sadrži 25 mg ciklosporina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Etanol 39,9 mg/kapsuli, Equoral meke kapsule sadrže 18.8% v/v etanola (14.9% w/v).

Sorbitol 70 % (nekristalizirajući): 8,6 mg/kapsuli.

Svaka kapsula sadrži 50 mg ciklosporina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Etanol: 79,8 mg/kapsuli, Equoral meke kapsule sadrže 18.8% v/v etanola (14.9% w/v).

Sorbitol 70 % (nekristalizirajući): 20,20 mg/kapsuli.

Svaka kapsula sadrži 100 mg ciklosporina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Etanol: 159,6 mg/kapsuli, Equoral meke kapsule sadrže 18.8% v/v etanola (14.9% w/v).

Sorbitol 70 % (nekristalizirajući): 28,70 mg/kapsuli.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, meka.

Equoral 25 mg su meke kapsule ovalnog oblika, veličine 12,5 x 8 mm, žute boje, sadrže žućkastu do žućkasto-smeđu uljnu tekućinu.

Equoral 50 mg su meke kapsule duguljastog oblika, veličine 21 x 8 mm, oker-žute boje, sadrže žućkastu do žućkasto-smeđu uljnu tekućinu.

Equoral 100 mg su meke kapsule duguljastog oblika, veličine 26 x 10 mm, svijetlo smeđe boje, sadrže žućkastu do žućkasto-smeđu uljnu tekućinu.

Nakon otvaranja blistera osjeti se karakterističan miris.

### 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.

Equoral se može upotrebljavati 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*

Equoral 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 Equorala potrebno je primjenjivati u dvije podijeljene doze koje će biti ravnomjerno raspoređene tijekom dana. Preporučuje se da se Equoral primjenjuje po dosljednom rasporedu s obzirom na vrijeme dana i obroke.

Equoral smiju propisivati samo liječnici s iskustvom u primjeni imunosupresivne terapije i/ili presađivanju organa ili drugi liječnici u suradnji s njima.

### Transplantacija

#### *Transplantacija solidnih organa*

Equoral treba započeti primjenjivati unutar 12 sati prije operacije u dozi od 10 do 15 mg/kg, podijeljenoj u dvije 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 2 do 6 mg/kg na dan, koja se opet primjenjuje podijeljena u dvije pojedinačne doze.

Ako se Equoral 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 na dan, opet podijeljeno u dvije doze za uvođenje liječenja).

#### *Transplantacija koštane srži*

Početna doza treba se primijeniti dan prije transplantacije. U većini slučajeva za tu je svrhu poželjan 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 prijeđe na oralnu terapiju održavanja Equoralom u dnevnoj dozi od oko 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 Equoralom, preporučena dnevna doza je 12,5 do 15 mg/kg dano u 2 podijeljene doze, počevši od dana prije transplantacije.

Veće doze Equorala ili primjena ciklosporinskog intravenskog liječenja, mogu biti potrebne u slučaju probavnih poremećaja, koji mogu smanjiti apsorpciju lijeka.

U nekih bolesnika javlja se GVHD nakon prekida liječenja ciklosporinom, ali obično pozitivno odgovara na ponovno uvođenje liječenja. 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 Equorala trebaju se koristiti za liječenje blagog, kroničnog GVHD-a.

#### Netransplantacijske indikacije

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

Prije početka liječenja, potrebno je na osnovi najmanje dva mjerenja odrediti pouzdanu početnu razinu bubrežne funkcije. Brzina glomerularne filtracije (eGFR) procijenjena MDRD formulom može se upotrijebiti za procjenu bubrežne funkcije u odraslih, a u pedijatrijskih je bolesnika potrebno upotrijebiti odgovarajuću formulu za procjenu eGFR-a. Budući da Equoral može oštetiti funkciju bubrega, nužno ju je često analizirati. Ako se eGFR smanji za više od 25% ispod početne razine u više od jednog mjerenja, dozu Equorala potrebno je smanjiti za 25 do 50%. Ako je pad eGFR-a ispod početne razine veći od 35%, potrebno je razmotriti dodatno smanjenje doze Equorala. Te se preporuke primjenjuju čak i ako su bolesnikove vrijednosti još uvijek u okviru normalnog laboratorijskog raspona. Ako se smanjenjem doze ne postigne poboljšanje eGFR-a u roku od mjesec dana, liječenje Equoralom potrebno je prekinuti (vidjeti dio 4.4.).

Potrebno je redovito kontrolirati krvni tlak.

Prije početka liječenja potrebno je odrediti bilirubin i parametre za procjenu funkcije jetre, a tijekom liječenja preporučuje se pažljivo praćenje. Prije liječenja te periodički tijekom liječenja savjetuje se odrediti razinu serumskih lipida, kalija, magnezija i mokraćne kiseline.

Povremeno praćenje razina ciklosporina u krvi može biti značajno kod netransplantacijskih indikacija, npr. kada se Equoral primjenjuje istovremeno s tvarima koje mogu ometati farmakokinetiku ciklosporina ili u slučaju neuobičajenog kliničkog odgovora (npr. nedostatak djelotvornosti ili povećana intolerancija na lijek kao što je disfunkcija bubrega).

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

Osim u bolesnika s endogenim uveitisom prijetućim po vid i u djece s nefrotskim sindromom, ukupna dnevna doza nikad 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 (vidjeti nastavak teksta za specifične informacije) ne postigne odgovarajući odgovor ili učinkovita doza nije kompatibilna s utvrđenim smjericama za sigurnost primjene, liječenje Equoralom potrebno je prekinuti.

#### *Endogeni uveitis*

Za postizanje remisije preporučuje se primijeniti početnu peroralnu dozu od 5 mg/kg na dan podijeljenu u dvije pojedinačne doze dok se ne postigne remisija aktivnog uveitisa i poboljša oštrina vida. U refraktornim slučajevima doza se može povećati do 7 mg/kg/dan na ograničeno razdoblje.

Za postizanje inicijalne remisije ili za suzbijanje ponovne pojave upala oka može se dodati sistemsko kortikosteroidno liječenje dnevnim dozama od 0,2 do 0,6 mg/kg prednizona ili ekvivalenta, ako se samim Equoralom stanje ne može kontrolirati na zadovoljavajući način. 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, doza ne bi smjela biti veća od 5 mg/kg na dan.

Prije uporabe imunosupresiva potrebno je isključiti infektivne slučajeve uveitisa.

#### *Nefrotski sindrom*

Za postizanje remisije, preporučena dnevna doza daje se u 2 podijeljene 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 poremećenom funkcijom bubrega početna doza ne smije biti veća od 2,5 mg/kg na dan.

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

Razdoblje do poboljšanja kreće se od 3 do 6 mjeseci, ovisno o tipu glomerulopatije. Ako se nakon toga roka ne postigne poboljšanje, liječenje Equoralom potrebno je prekinuti.

Doze je potrebno individualno prilagoditi prema djelotvornosti (proteinurija) i sigurnosti primjene, ali doza ne smije prelaziti 5 mg/kg/dan u odraslih i 6 mg/kg/dan u djece.

Tijekom terapije održavanja dozu je potrebno postupno smanjivati do najniže učinkovite razine.

#### *Reumatoidni artritis*

Tijekom prvih 6 tjedana liječenja preporučuje se doza od 3 mg/kg na dan, podijeljena u dvije pojedinačne doze. Ukoliko klinički učinak ne bude dovoljan, dnevna doza može se postupno povisiti

ovisno o podnošljivosti u pojedinog bolesnika, ali ne bi smjela prelaziti 5 mg/kg. Za postizanje potpune učinkovitosti, može biti potrebno liječenje Equoralom u trajanju do 12 tjedana.

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

Equoral se može primjenjivati u kombinaciji s niskim dozama kortikosteroida i/ili nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) (vidjeti dio 4.4.). Equoral se također može kombinirati i s niskom tjednom dozom metotreksata u bolesnika u kojih nije postignut zadovoljavajući odgovor pri primjeni metotreksata u monoterapiji i to počevši s dozom od 2,5 mg/kg Equorala u 2 podijeljene doze na dan, s mogućnošću povećavanja doze u skladu s podnošenjem lijeka.

#### *Psorijaza*

Liječenje Equoralom treba započeti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju psorijaze. Zbog varijabilnosti ove bolesti, liječenje treba biti prilagođeno bolesniku. Za postizanje remisije, preporučena početna doza je 2,5 mg/kg/dan oralno primijenjena u 2 podijeljene doze. Ako ne dođe do poboljšanja nakon 1 mjeseca, dnevna doza može se postepeno povećavati, ali ne smije prelaziti 5 mg/kg. Liječenje treba prekinuti u bolesnika u kojih se ne može postići dostatan odgovor psorijatičnih lezija unutar 6 tjedana pri primjeni doza od 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 opravdane su u bolesnika čije stanje zahtjeva brzo poboljšanje. Nakon što se postigne zadovoljavajući odgovor, primjena Equorala može se prekinuti, a naknadni relaps može se kontrolirati ponovnim uvođenjem Equorala u prethodnoj učinkovitoj dozi. U nekih bolesnika, može biti potrebna kontinuirana terapija održavanja.

Tijekom terapije održavanja doza se mora individualno titrirati do najniže učinkovite razine, ali ne smije prelaziti 5mg/kg na dan.

#### *Atopijski dermatitis*

Liječenje Equoralom treba započeti liječnik s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju atopijskog dermatitisa. Zbog varijabilnosti ove bolesti, liječenje treba biti prilagođeno bolesniku. Preporučeni raspon doza je 2,5 do 5 mg/kg/dan primijenjeno u 2 podijeljene oralne doze. Ako se početnom dozom od 2,5 mg/kg/dan ne postigne dobar početni odgovor unutar 2 tjedna, dnevnu će dozu možda biti potrebno brzo povećati do najviše 5 mg/kg. U vrlo teškim slučajevima, brza i primjerena kontrola bolesti prije se može očekivati s početnom dozom od 5 mg/kg/dan. Nakon što se postigne zadovoljavajući odgovor, dozu je potrebno postepeno smanjivati, te ako je moguće, primjenu Equorala treba prekinuti. Naknadni relaps može se kontrolirati dodanim ciklusom primjene Equorala.

Iako trajanje liječenja od 8 tjedana može biti dovoljno da se postigne poboljšanje, trajanje liječenja do godine dana može se pokazati učinkovitim i dobro podnošljivim, uz uvjet da se slijede smjernice o praćenju stanja bolesnika.

#### *Prijelaz s uljne formulacije ciklosporina originalnog lijeka na Equoral*

Dostupni podaci ukazuju da su, nakon prebacivanja 1:1 sa uljne formulacije ciklosporina originalnog lijeka na ciklosporin u obliku mikroemulzije, najniže koncentracije u punoj krvi usporedive. U mnogih se bolesnika, međutim, mogu javiti najviše vršne koncentracije ( $C_{max}$ ) i povećana izloženost djelatnoj tvari (AUC). U manjeg postotka bolesnika te su promjene izraženije i mogu biti klinički značajne. Također, apsorpcija ciklosporina iz oblika mikroemulzije je manje varijabilna, a veza između najniže koncentracije ciklosporina i izloženosti (u pogledu AUC) jača je nego kod uljne formulacije ciklosporina originalnog lijeka.

Budući da prijelaz s uljne formulacije ciklosporina originalnog lijeka na ciklosporin u mikroemulziji može dovesti do povećane izloženosti ciklosporinu, moraju se slijediti sljedeća pravila:

U transplantiranih bolesnika, formulaciju ciklosporina u mikroemulziji (Equoral) potrebno je početi primjenjivati u istoj dnevnoj dozi u kojoj je primjenjivan i prethodni oblik ciklosporina u uljnoj formulaciji originalnog lijeka. Najniže koncentracije ciklosporina u punoj krvi potrebno je na početku pratiti u roku od 4 do 7 dana nakon prijelaza na Equoral. Osim toga, parametri kliničke sigurnosti kao što su bubrežna funkcija i krvni tlak moraju se pratiti tijekom prva 2 mjeseca nakon promjene terapije. Ako je najniža razina ciklosporina u krvi izvan terapijskog raspona i/ili dođe li do pogoršanja parametara kliničke sigurnosti, doza se mora sukladno tome prilagoditi.

U bolesnika s netransplantacijskim indikacijama, Equoral je potrebno početi primjenjivati u istoj dnevnoj dozi u kojoj je primjenjivana i uljna formulacija ciklosporina originalnog lijeka. 2, 4 i 8 tjedana nakon promjene terapije, potrebno je pratiti funkciju bubrega i krvni tlak. Ako krvni tlak poraste značajno iznad razine na kojoj je bio prije promjene terapije ili ako se eGFR smanji za više od 25% ispod vrijednosti izmjerene prije liječenja originalnim lijekom ciklosporina u uljnoj formulaciji u više od jednog mjerenja, dozu treba smanjiti (vidjeti također "Dodatne mjere opreza" u dijelu 4.4.). U slučaju neočekivane toksičnosti ili neučinkovitosti ciklosporina, potrebno je pratiti i najniže razine u krvi.

#### Prijelaz između oralnih formulacija ciklosporina

Prijelaz s jedne oralne formulacije ciklosporina na drugu potrebno je provesti pod liječničkim nadzorom, uključujući praćenje razine ciklosporina u krvi transplantiranih bolesnika.

#### Posebne populacije

##### *Bolesnici s oštećenjem bubrega*

##### Sve indikacije

Ciklosporin se minimalno izlučuje iz bubrega, a oštećenje bubrega ne djeluje značajnije 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 s nefrotskim sindromom, bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega ne smiju primati ciklosporin (vidjeti dodatne mjere opreza kod bolesnika s netransplantacijskim indikacijama u dijelu 4.4.). U bolesnika s nefrotskim sindromom i oštećenom funkcijom bubrega, početna doza ne smije prijeći 2,5 mg/kg/dan.

##### *Bolesnici s oštećenjem jetre*

Ciklosporin se uvelike metabolizira putem jetre. U bolesnika s oštećenjem jetre može se primijetiti povećana izloženost ciklosporinu za otprilike 2 do 3 puta. Dozu može biti potrebno smanjiti u bolesnika s teškim oštećenjem jetre kako bi se razina u krvi zadržala unutar preporučenog ciljanog raspona (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.). Također, preporučuje se pratiti razine 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 Equorala u djece s netransplantacijskim indikacijama, osim nefrotskog sindroma, ne može se preporučiti (vidjeti dio 4.4.).

*Starija populacija (u dobi od 65 godina i stariji)*

Iskustvo s primjenom Equorala u starijih osoba je ograničeno.

U kliničkim ispitivanjima u kojima je ciklosporin primjenjivan za liječenje reumatoidnog artritisa, vjerojatnost razvoja sistoličke hipertenzije tijekom liječenja bila je veća u bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih, kao i porast kreatinina u serumu od  $\geq 50\%$  iznad osnovne razine nakon 3 do 4 mjeseca liječenja.

Dozu je u starijih bolesnika potrebno odabrati s oprezom te se obično počinje s nižom dozom zbog veće učestalosti smanjene jetrene, bubrežne ili srčane funkcije, istovremeno prisutnih bolesti ili istovremeno primjenjivanih lijekova te veće osjetljivosti na infekcije.

#### Način primjene

Za oralnu primjenu.

Kapsule se trebaju progutati cijele.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari lijeka 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 i aliskiren (vidjeti dio 4.5.).

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

#### Medicinski nadzor

Equoral smiju propisivati samo liječnici s iskustvom u imunosupresivnom liječenju koji mogu osigurati primjereno naknadno praćenje bolesnika, uključujući redovne potpune fizikalne preglede, mjerenje krvnog tlaka i laboratorijske pretrage. Transplantirane bolesnike koji uzimaju Equoral treba liječiti u ustanovama s primjerenim laboratorijskim i pomoćnim medicinskim resursima. Liječnik odgovoran za terapiju održavanja mora dobivati potpune informacije potrebne za naknadno praćenje bolesnika.

#### Limfomi i druge zloćudne bolesti

Kao i drugi imunosupresivni lijekovi, 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 koji primaju Equoral, osobito one koji se liječe zbog 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 fototerapijom.

#### Infekcije

Kao i drugi imunosupresivni lijekovi, 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 nefropatije povezane s BK virusom (BKVN) ili do progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) povezane s JC virusom, uočena je u bolesnika koji su primali ciklosporin. Te stanja su često povezana s visokim ukupnim imunosupresivnim opterećenjem i treba ih razmotriti pri postavljanju diferencijalne dijagnoze u imunosuprimiranih bolesnika s narušenom funkcijom bubrega ili neurološkim simptomima. Zabilježeni su ozbiljni slučajevi i/ili smrtni ishodi. Učinkovite preventivne i terapijske strategije treba osobito primijeniti u bolesnika na višestrukoj dugoročnoj imunosupresivnoj terapiji.

#### Bubrežna toksičnost

Česta i potencijalno ozbiljna komplikacija, povećane vrijednosti serumskog kreatinina i ureje, može se javiti uz terapiju ciklosporinom. Te funkcionalne promjene ovisne su 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 transplantiranih bubrežnih bolesnika moraju razlikovati od promjena uzrokovanih kroničnim odbacivanjem organa. Stoga je potrebno učestalo praćenje bubrežne funkcije u skladu s lokalnim smjernicama za relevantnu indikaciju (vidjeti dijelove 4.2. i 4.8.).

#### Hepatotoksičnost

Equoral može također uzrokovati reverzibilan porast serumskog bilirubina koji je ovisan o dozi te jetrenih enzima (vidjeti dio 4.8.).

Postoje naručena i spontana izvješća o hepatotoksičnosti i oštećenjima jetre, uključujući kolestazu, žuticu, hepatitis i zatajenje jetre u bolesnika liječenih ciklosporinom. Većina izvješća uključivala je bolesnike sa značajnim istovremeno prisutnim bolestima, primarnim bolestima i drugim zbunjujućim čimbenicima, uključujući infektivne komplikacije i istovremenu primjenu lijekova s hepatotoksičnim potencijalom. U nekih, uglavnom transplantiranih bolesnika, zabilježeni su i smrtni ishodi (vidjeti dio 4.8.). Potrebno je pažljivo pratiti parametre funkcije jetre te ako se vrijednosti nalaze izvan referentnog raspona, moglo bi biti potrebno smanjenje doze (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.).

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

Funkciju bubrega treba posebno pazljivo pratiti u starijih bolesnika.

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

Kada se Equoral koristi u transplantiranih bolesnika, rutinsko praćenje razine ciklosporina u krvi važna je sigurnosna mjera. Za praćenje razina ciklosporina u punoj krvi, poželjno je koristiti specifična monoklonska protutijela (mjerjenje matičnog spoja); može se koristiti i metoda protočne kromatografije visokih performansi (eng. *high-performance liquid chromatography*, HPLC) kojom se također određuje 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 specifična monoklonska protutijela ili paralelna mjerenja uporabom i specifičnih monoklonskih protutijela i nespecifičnih monoklonskih protutijela kako bi se odredila doza koja osigurava primjerenu imunosupresiju.

U netransplantiranih bolesnika preporučuje se povremeno praćenje razine ciklosporina u krvi, npr. kada se Equoral primjenjuje istovremeno 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).

Treba imati na umu da su koncentracije ciklosporina u krvi, plazmi ili serumu jedan od mnogih čimbenika koji doprinose kliničkom stanju bolesnika. Rezultati bi stoga morali poslužiti samo kao vodič za doziranje u odnosu na druge kliničke i laboratorijske parametre.



### Hipertenzija

Tijekom liječenja Equoralom potrebna je redovna kontrola krvnog tlaka. U slučaju da se razvije hipertenzija, mora se započeti primjerena antihipertenzivna terapija. Prednost treba dati antihipertenzivima koji ne ometaju farmakokinetiku ciklosporina, npr. isradipinu (vidjeti dio 4.5.).

### Povišeni lipidi u krvi

Budući da je zabilježeno kako ciklosporin inducira reverzibilan i blaži porast lipida u krvi, savjetuje se odrediti vrijednosti lipida prije liječenja i mjesec dana nakon početka liječenja. Ako su vrijednosti lipida povišene, treba razmotriti ograničavanje unosa masnoća putem hrane te, ako je primjereno, smanjiti dozu lijeka.

### Hiperkalijemija

Ciklosporin povećava rizik od hiperkalijemije osobito u bolesnika s poremećajem funkcije bubrega. Oprez je također potreban u slučaju istovremene primjene ciklosporina i lijekova koji štede kalij (npr. diuretika koji štede kalij, inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE), antagonistu receptora angiotenzina II) ili lijekova koji sadrže kalij, kao i u bolesnika čija je prehrana bogata kalijem. U tim se slučajevima preporučuje kontrolirati razine kalija.

### Hipomagnezijemija

Ciklosporin povećava klirens magnezija, što može dovesti do simptomatske hipomagnezijemije, posebno u peritransplantacijskom razdoblju. Stoga se u tom razdoblju preporučuje kontrola razine magnezija u serumu, osobito u bolesnika s neurološkim simptomima/znakovima. Ako je potrebno, bolesnici trebaju uzimati dodatke magnezija.

### Hiperuricemija

Ciklosporin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s hiperuricemijom.

### Živa atenuirana cjepiva

Liječenje ciklosporinom može smanjiti učinkovitost cjepiva; primjenu živih atenuiranih cjepiva treba izbjegavati (vidjeti dio 4.5.).

### Interakcije

Potreban je oprez kod istodobne primjene ciklosporina s lijekovima koji značajno povećavaju ili smanjuju koncentraciju ciklosporina u plazmi putem inhibicije ili indukcije CYP3A4 i/ili P-glikoproteina (vidjeti dio 4.5.).

Pri uvođenju liječenja ciklosporinom zajedno s djelatnim tvarima koje povećavaju razinu ciklosporina ili tvarima koje pokazuju nefrotoksičnu sinergiju, potrebno je pratiti bubrežnu toksičnost (vidjeti dio 4.5.). Treba pažljivo pratiti kliničko stanje bolesnika. Možda će biti potrebno pratiti razine ciklosporina u krvi i prilagoditi dozu ciklosporina.

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu ciklosporina i takrolimusa (vidjeti dio 4.5.).

Ciklosporin je inhibitor CYP3A4, P-glikoproteina, odnosno efluksnog transportera za protok više lijekova i organskih anionskih prijenosnih proteina (OATP) te može povećati razinu istovremeno primijenjenih lijekova u plazmi koji su supstrati ovog enzima i/ili transportera. Oprez je potreban tijekom istodobne primjene ciklosporina s tim lijekovima ili je istodobnu primjenu potrebno izbjegavati (vidjeti dio 4.5.). Ciklosporin povećava izloženost inhibitorima reduktaze HMG-CoA (statinima). Tijekom istodobne primjene s ciklosporinom, dozu statina treba smanjiti, a istodobnu primjenu određenih statina izbjegavati u skladu s preporukama za njihovu primjenu. Liječenje statinima treba privremeno ustezati ili prekinuti u bolesnika sa znakovima ili simptomima miopatije ili u onih s rizičnim čimbenicima za tešku ozljedu bubrega, uključujući zatajenje bubrega kao posljedicu rhabdomiolize (vidjeti dio 4.5.).

Nakon istodobne primjene ciklosporina i lerkandipina, AUC lerkandipina povećan je 3 puta, a AUC ciklosporina za 21%. Stoga je potrebno izbjegavati istodobnu kombinaciju ciklosporina i lerkandipina. Primjena ciklosporina 3 sata nakon lerkandipina nije promijenila AUC lerkandipina, ali je AUC ciklosporina povećan za 27%. Tu je kombinaciju stoga potrebno primijeniti s oprezom i razmakom od najmanje 3 sata.

#### Dodatne mjere opreza kod netransplantacijskih indikacija

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega (osim bolesnika s nefrotskim sindromom i dopuštenim stupnjem oštećenja bubrega), nekontroliranom hipertenzijom, nekontroliranim infekcijama ili bilo kojom vrstom malignog oboljenja ne smiju uzimati ciklosporin.

Prije početka liječenja, potrebno je utvrditi pouzdanu osnovnu vrijednost bubrežne funkcije na osnovi najmanje dva mjerenja eGFR-a. Bubrežna funkcija mora se kontrolirati često tijekom liječenja kako bi se omogućila prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

#### Dodatne mjere opreza u bolesnika s endogenim uveitisom

Equoral je potrebno primjenjivati s oprezom u bolesnika s neurološkim Behcetovim sindromom. Neurološki status tih bolesnika potrebno je pažljivo pratiti.

Postoji tek ograničeno iskustvo s primjenom ciklosporina u djece s endogenim uveitisom.

#### Dodatne mjere opreza u bolesnika s nefrotskim sindromom

Bolesnici čije su početne vrijednosti funkcije bubrega izvan referentnog raspona trebaju na početku dobivati 2,5 mg/kg dnevno i treba ih vrlo pažljivo pratiti.

U nekih bolesnika može biti teško otkriti poremećaj funkcije bubrega uzrokovan Equoralom zbog promjena u funkciji bubrega uzrokovanih samim nefrotskim sindromom. To objašnjava zašto su u rijetkim slučajevima zabilježene strukturne promjene bubrega povezane s primjenom ciklosporina, bez porasta serumskog kreatinina. U bolesnika s nefropatijom koja je ovisna o steroidima i uzrokuje minimalne promjene i koji uzimaju Equoral dulje od godinu dana treba razmotriti biopsiju bubrega.

U bolesnika s nefrotskim sindromom koji su liječeni imunosupresivima, uključujući i ciklosporin, povremeno se javljaju maligna oboljenja, uključujući i Hodgkinov limfom.

#### Dodatne mjere opreza u bolesnika s reumatoidnim artritisom

Nakon šest mjeseci terapije, bubrežnu funkciju treba procjenjivati svakih 4 do 8 tjedana, ovisno o stabilnosti bolesti, istodobno primijenjenim lijekovima i istodobno prisutnim bolestima. Češće su provjere potrebne ako se poveća doza Equorala ili ako se uvede istovremena terapija nesteroidnim protuupalnim lijekom, odnosno poveća njegova doza.

Terapiju Equoralom može biti potrebno prekinuti ako se tijekom liječenja pojavi hipertenzija koja se ne može kontrolirati odgovarajućom terapijom.

Kao i kod drugih dugotrajnih imunosupresivnih terapija treba imati na umu povećan rizik od razvoja limfoproliferativnih poremećaja. Poseban oprez potreban je u slučaju istovremene primjene Equorala i metotreksata zbog nefrotoksične sinergije.

#### Dodatne mjere opreza u bolesnika sa psorijazom

Terapiju Equoralom može biti potrebno prekinuti ako se tijekom liječenja pojavi hipertenzija koja se ne može kontrolirati primjerenom terapijom.

Stariji bolesnici smiju uzimati ciklosporin samo ako imaju psorijazu koja onesposobljava. U njih treba posebno pažljivo pratiti funkciju bubrega.

Postoji tek ograničeno iskustvo s primjenom Equorala u djece sa psorijazom.

U bolesnika sa psorijazom koji uzimaju ciklosporin, kao i u onih na konvencionalnoj imunosupresivnoj terapiji, zabilježen je razvoj malignih oboljenja (osobito kožnih). Prije početka liječenja ciklosporinom treba napraviti biopsiju kožnih lezija koje nisu tipične za psorijazu, a za koje se sumnja da su maligne ili predmaligne. Bolesnike s malignim ili predmalignim kožnim promjenama smije se liječiti Equoralom samo nakon odgovarajućeg liječenja tih lezija i ako ne postoji ni jedna druga uspješna terapijska opcija.

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

Bolesnici na Equoralu ne smiju istovremeno primati fototerapiju (UVB) ili fotokemoterapiju (PUVA).

#### Dodatne mjere opreza kod atopijskog dermatitisa

Terapiju Equoralom može biti potrebno prekinuti ako se tijekom liječenja pojavi hipertenzija koja se ne može kontrolirati odgovarajućom terapijom.

Iskustvo s primjenom Equorala u djece s atopijskim dermatitisom je ograničeno.

Stariji bolesnici smiju uzimati ciklosporin samo ako imaju atopijski dermatitis koji onesposobljava, a tijekom primjene ciklosporina posebno pažljivo treba pratiti funkciju bubrega.

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

Limfadenopatiju primijećenu tijekom terapije ciklosporinom treba redovito kontrolirati.

Bolesnike s limfadenopatijom koja se ne povlači unatoč poboljšanju bolesti treba radi predostrožnosti podvrgnuti biopsiji kako bi se isključila mogućnost limfoma.

Aktivne infekcije virusom herpes simplex treba sanirati prije uvođenja terapije Equoralom. Međutim, te infekcije ne iziskuju nužno prekid terapije ciklosporinom ako se pojave tijekom liječenja, osim ako se ne radi o teškim infekcijama.

Kožne infekcije bakterijom *Staphylococcus aureus* nisu apsolutna kontraindikacija za liječenje Equoralom, ali ih treba liječiti odgovarajućim antibakterijskim sredstvima. Oralni eritromicin, koji je poznat po tome što može povećati koncentracije ciklosporina u krvi (vidjeti dio 4.5.), treba izbjegavati. Ako ne postoji alternativna terapija, preporučuje se pažljivo pratiti koncentracije ciklosporina u krvi, funkciju bubrega i moguće nuspojave ciklosporina.

Bolesnici koji uzimaju Equoral ne smiju istovremeno primati fototerapiju (UVB) ili fotokemoterapiju (PUVA).

#### Pedijatrijska primjena u netransplantacijskih indikacija

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

Posebne pomoćne tvari: etanol

Equoral sadrži 18,8 vol. % etanola. Doza od 500 mg ovog lijeka primijenjenog odrasloj osobi tjelesne težine 70 kg, rezultirat će izloženošću etanolu od 11 mg/kg što može uzrokovati porast koncentracije alkohola u krvi od oko 2 mg/100 ml. Za usporedbu, u odrasle osobe koja popije čašu vina ili 500 ml piva, koncentracija alkohola u krvi će vjerojatno biti oko 50 mg/100 ml.

Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže npr. propilenglikol ili etanol može dovesti do nakupljanja etanola i izazvati nuspojave, osobito u manje djece s malim ili nezrelim metaboličkim kapacitetom.

#### Posebne pomoćne tvari: sorbitol

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

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

#### Interakcije s lijekovima

Od mnogih zabilježenih interakcija ciklosporina s lijekovima 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 citokrom CYP3A4.

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

Lijekovi za koje je poznato da smanjuju ili povećavaju bioraspoloživost ciklosporina: u transplantiranih je bolesnika potrebno učestalo mjerenje razina ciklosporina i, ako je nužno, prilagodba doze, posebno tijekom uvođenja ili ustezanja istovremeno primjenjivanog lijeka. U netransplantacijskih bolesnika odnos između razine u krvi i kliničkih učinaka nije tako dobro utvrđen. Ako se istodobno primjenjuju lijekovi za koje je poznato da povećavaju razinu ciklosporina, česta procjena bubrežne funkcije i pažljivo praćenje nuspojava vezanih uz ciklosporin mogu biti primjereniji od mjerenja razine u krvi.

#### Lijekovi koji smanjuju razinu ciklosporina

Očekuje se da će svi induktori CYP3A4 i/ili P-glikoproteina smanjiti razinu ciklosporina. Lijekovi koji smanjuju razinu ciklosporina uključuju:

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 Equoralom zbog rizika od smanjenih razina ciklosporina u krvi te time i smanjenog učinka (vidjeti dio 4.3.).

Rifampicin inducira metabolizam ciklosporina u crijevima i jetri. Doze ciklosporina može biti potrebno povećati trostruko do peterostruko tijekom istodobne primjene.

Oktreotid smanjuje oralnu apsorpciju ciklosporina te bi moglo biti potrebno povećati dozu ciklosporina za 50% ili prijeći na intravensku primjenu.

#### Lijekovi koji povećavaju razinu ciklosporina

Svi inhibitori CYP3A4 i/ili P-glikoproteina mogu povećati razinu ciklosporina.

Primjeri su:

Nikardipin, metoklopramid, oralni kontraceptivi, metilprednizolon (visoke doze), alopurinol, kolna kiselina i derivati, inhibitori proteaze, imatinib, kolhicin, nefazodon.

*Makrolidni antibiotici:* Eritromicin može povećati izloženost ciklosporinu za 4 do 7 puta, što ponekad dovodi do nefrotoksičnosti. Zabilježeno je da klaritromicin udvostručuje izloženost ciklosporinu. Azitromicin povećava razinu ciklosporina za oko 20%.

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

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

Istodobna primjena *telaprevira* dovela je do porasta doze ciklosporina otprilike 4,64 puta od normalizirane izloženosti ciklosporinu (AUC).

*Amiodaron* značajno povećava koncentraciju ciklosporina u plazmi te istodobno povećava razinu serumskog kreatinina. Ta se interakcija može javiti i dugo vremena nakon povlačenja amiodarona zbog njegova vrlo dugog poluvijeka (oko 50 dana).

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

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

Imatinib bi mogao povećati izloženost ciklosporinu i C<sub>max</sub> 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 bioraspoloživosti 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.).

#### Interakcije s hranom

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

#### Kombinacije s povećanim rizikom od nefrotoksičnosti

Ciklosporin treba primjenjivati pažljivo s drugim djelatnim tvarima koje pokazuju nefrotoksičnu sinergiju, kao što su: aminoglikozidi (uključujući gentamicin, tobramicin), amfotericin B, ciprofloksacin, vankomicin, trimetoprim (+ sulfametoksazol); derivati fibrične kiseline (npr. bezafibrat, fenofibrat), nesteroidni protuupalni lijekovi (uključujući diklofenak, naproksen, sulindak); melfalan; antagonisti receptora histamina H<sub>2</sub> (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 potrebno je smanjiti ili razmotriti alternativno liječenje.

Istodobnu primjenu s takrolimusom treba izbjegavati zbog rizika od nefrotoksičnosti i farmakokinetičkih interakcija putem CYP3A4 i/ili P-gp (vidjeti dio 4.4.).

#### Utjecaj terapije direktno djelujućim antivroticima

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

### Učinci ciklosporina na druge lijekove

Ciklosporin je inhibitor CYP3A4, efluksnog transportera za protok više lijekova P-glikoproteina (P-gp) i organskih anionskih prijenosnih proteina (OATP). Istodobna primjena lijekova koji su supstrati CYP3A4, P-gp i OATP te ciklosporina može povećati razine u plazmi istodobno primjenjivanih lijekova koji su supstrati tog enzima i/ili transportera.

U nastavku teksta navedeni su neki primjeri:

Ciklosporin može smanjiti klirens digoksina, kolhicina, inhibitora reduktaze HMG-CoA (statina) i etopozida. Ako se bilo koji od tih lijekova koristi istodobno s ciklosporinom, potreban je pažljiv klinički nadzor kako bi se omogućilo rano otkrivanje toksičnih manifestacija lijekova, nakon čega slijedi smanjenje njihove doze ili njihovo povlačenje iz liječenja. Kad se primjenjuju istodobno s ciklosporinom, dozu statina treba smanjiti, a istodobnu primjenu određenih statina potrebno je izbjegavati u skladu s propisanim preporukama. Promjene u izloženosti uobičajeno primjenjivanim statinima s ciklosporinom sažeto su prikazane u Tablici 1.

Terapiju statinima treba privremeno ili trajno prekinuti u bolesnika sa znakovima i simptomima miopatije ili u onih u kojih su prisutni čimbenici rizika za pojavu teških ozljeda bubrega, uključujući i zatajenje bubrega, kao posljedice rabdomiolize.

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 puta
Simvastatin	10-80 mg	6-8 puta
Fluvastatin	20-80 mg	2-4 puta
Lovastatin	20-40 mg	5-8 puta
Pravastatin	20-80 mg	5-10 puta
Rosuvastatin	5-40 mg	5-10 puta
Pitavastatin	1-4 mg	4-6 puta

Preporučuje se oprez tijekom istodobne primjene ciklosporina i lerkandipina (vidjeti dio 4.4.).

Nakon istodobne primjene ciklosporina i aliskirena, P-gp supstrata, maksimalne koncentracije ( $C_{max}$ ) aliskirena povećane su približno 2,5 puta, a površina ispod krivulje (AUC) približno 5 puta. Međutim, farmakokinetički profil ciklosporina nije značajno promijenjen. Ne preporuča se istodobna primjena ciklosporina i aliskirena (vidjeti dio 4.3.).

Ne preporučuje se istodobna primjena dabigatran eteksilata zbog inhibitorne aktivnosti ciklosporina prema P-gp (vidjeti dio 4.3.).

Istodobna primjena nifedipina i ciklosporina može dovesti do pojačane hiperplazije gingive u odnosu na ciklosporin primijenjen u monoterapiji.

Otkriveno je da istodobna primjena diklofenaka i ciklosporina dovodi do značajno povećane bioraspoloživosti diklofenaka, što može dovesti do reverzibilnog oštećenja funkcije bubrega. Porast bioraspoloživosti diklofenaka najvjerojatnije je uzrokovan smanjenjem njegovog učinka prvog prolaska. Ako se nesteroidni protuupalni lijekovi s niskim učinkom prvog prolaska (npr. acetilsalicilna kiselina) primjenjuju zajedno s ciklosporinom, ne očekuje se porast njihove bioraspoloživosti.

Porast kreatinina u serumu zabilježen je u ispitivanjima u kojima su primjenjivani everolimus ili sirolimus u kombinaciji s punom dozom ciklosporina za mikroemulziju. Taj je učinak često reverzibilan nakon smanjenja doze ciklosporina. Everolimus i sirolimus tek neznatno utječu na farmakokinetiku

ciklosporina. Istodobna primjena ciklosporina značajno povećava koncentracije everolimusa i sirolimusa u krvi.

Oprez je potreban tijekom istodobne primjene lijekova koji štede kalij (npr. diuretika koji štede kalij, ACE inhibitora, antagonista receptora angiotenzina II) ili lijekova koji sadrže kalij jer mogu dovesti do značajnog porasta koncentracija kalija u serumu (vidjeti dio 4.4.).

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

Istodobna primjena bosentana i ciklosporina u zdravih dobrovoljaca nekoliko puta povećava izloženost bosentanu, a zabilježen je i pad izloženosti ciklosporinu od 35%. Ne preporučuje se istodobna primjena ciklosporina i bosentana (vidjeti "Lijekovi koji smanjuju razinu ciklosporina" u ranijem tekstu i dio 4.3.).

Primjena višestrukih doza ambrisentana i ciklosporina kod zdravih dobrovoljaca dovela je do otprilike dvostrukog povećanja izloženosti ambrisentanu, dok je izloženost ciklosporinu bila tek marginalno povećana (otprilike 10%).

Značajno povećana izloženost antraciklinskim antibioticima (npr. doksorubicinu, mitoksantronu, daunorubicinu) zamijećena je u onkoloških bolesnika koji su istodobno intravenski dobivali antraciklinske antibiotike i vrlo visoke doze ciklosporina.

Tijekom liječenja ciklosporinom cijepljenje može biti manje učinkovito, a uporabu živih atenuiranih cjepiva potrebno je izbjegavati.

#### *Interakcije s posljedičnim smanjenjem razina drugih lijekova*

Istodobna primjena ciklosporina i mikofenolatnatrija ili mofetilmikofenolata u transplantiranih bolesnika može smanjiti srednju vrijednost izloženosti mikofenolatoj kiselini za 20-50% u usporedbi s drugim imunosupresivima. Potrebno je uzeti ovu informaciju u obzir posebno u slučaju privremenog ili trajnog prekida terapije ciklosporinom.

Istodobna primjena jednokratne doze ciklosporina (200 mg ili 600 mg) s jednokratnom dozom eltrombopaga (50 mg) smanjila je vrijednost AUC<sub>inf</sub> eltrombopaga u plazmi za 18% do 24% i C<sub>max</sub> za 25% do 39%. Prilagodba doze eltrombopaga dopuštena je tijekom liječenja na temelju broja trombocita svakog pojedinog bolesnika. Potrebno je pratiti broj trombocita barem jedanput tjedno 2 do 3 tjedna kada se eltrombopag primjenjuje istodobno s ciklosporinom. Na temelju tog broja trombocita možda bude potrebno povećati dozu eltrombopaga.

#### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

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

### Trudnoća

Nema odgovarajućih ili dobro kontroliranih kliničkih ispitivanja primjene ciklosporina u trudnica. Postoji određena količina podataka o primjeni ciklosporina u trudnica nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući registre transplantacije i objavljenu literaturu s većinom dostupnih slučajeva primatelja presatka. Trudnice koje primaju imunosupresivne terapije nakon transplantacije, uključujući ciklosporin i protokole koji sadrže ciklosporin, izložene su riziku prijevremenog poroda (< 37 tjedana). Ispitivanja embrio-fetalnog razvoja u štakora i zečeva s ciklosporinom pokazala su embrio-fetalnu toksičnost pri razinama doze ispod najveće preporučene doze u ljudi (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD) na temelju tjelesne površine (engl. *body surface area*, BSA) (vidjeti dio 5.3.).

Ciklosporin se ne smije koristiti tijekom trudnoće osim ako potencijalna korist za majku nadmašuje potencijalni rizik za plod. Sadržaj etanola u Equoralu također treba uzeti u obzir kod trudnica (vidjeti dio 4.4.).

Objavljeni podaci iz Nacionalnog registra trudnoće kod transplantacije (engl. *National Transplantation Pregnancy Registry*, NTPR) opisali su ishode trudnoće u bolesnica s bubrežnim (482), jetrenim (97) i srčanim (43) presatkom koje su primale ciklosporin. Podaci su pokazali uspješne trudnoće sa stopom živorođenja od 76%, 76,9%, odnosno 64% u primateljica bubrežnog, jetrenog, odnosno srčanog presatka. Prijevremeni porod (< 37 tjedana) prijavljen je u 52%, 35%, odnosno 35% primateljica bubrežnog, jetrenog, odnosno srčanog presatka.

Stope pobačaja i velikih urođenih mana prijavljene su kao usporedive sa stopama uočenim u općoj populaciji. Potencijalni izravni učinak ciklosporina na hipertenziju, preeklampsiju, infekcije ili šećernu bolest majke ne može se isključiti uz ograničenja inherentna za registre i sigurnosne prijave nakon stavljanja lijeka u promet.

Dostupan je ograničeni broj opažanja u djece izložene ciklosporinu *in utero*, do dobi od oko 7 godina. Funkcija bubrega i krvni tlak u te djece bili su u granicama normalnih vrijednosti.

#### Dojenje

Ciklosporin se izlučuje u majčino mlijeko.

Majke koje primaju terapiju ciklosporinom ne smiju dojiti zbog potencijala ciklosporina da uzrokuje ozbiljne nuspojave u dojene novorođenčadi/dojenčadi. Potrebno je odlučiti hoće li se majka suzdržati od dojenja ili od uzimanja lijeka, uzimajući u obzir korist dojenja za novorođenče/dojenče i važnost lijeka za majku.

Ograničeni podaci pokazuju da je omjer koncentracije ciklosporina u mlijeku naspram krvi majke u rasponu od 0,17 do 1,4. Na temelju unosa mlijeka dojenčeta, najviša procijenjena doza ciklosporina koju može unijeti potpuno dojeno dojenče bila je približno 2% doze prilagođene tjelesnoj težini majke.

Sadržaj etanola u formulacijama Equorala također je potrebno uzeti u obzir u dojilja (vidjeti dio 4.4).

#### Plodnost

Postoje ograničeni podaci o učinku ciklosporina na plodnost u ljudi (vidjeti dio 5.3.). Nije bilo uočenih štetnih učinaka na plodnost do 15 mg/kg/dan (ispod MRHD na temelju BSA) u mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3.).

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

Ciklosporin može uzrokovati neurološke i smetnje vida (vidjeti dio 4.8.). Ciklosporin može umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Potreban je oprez prilikom upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Nisu provedena ispitivanja utjecaja ciklosporina na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8. Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Glavne nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i povezane s primjenom ciklosporina uključuju disfunkciju bubrega, tremor, pojačanu dlakavost, hipertenziju, proljev, anoreksiju, mučninu i povraćanje.

Mnoge nuspojave povezane s terapijom ciklosporinom ovise o dozi i reagiraju na njeno smanjenje. U različitim je indikacijama opći spektar tih nuspojava praktički isti, međutim postoje razlike u njihovoj



učestalosti i težini. Kao posljedica viših početnih doza i dulje terapije održavanja nakon transplantacije, nuspojave su češće i obično teže u transplantiranih bolesnika nego u onih s drugim indikacijama.

#### Infekcije i infestacije

Rizik od infekcija (virusnih, bakterijskih, gljivičnih, parazitskih) povećan je u bolesnika na imunosupresivnim terapijama, uključujući ciklosporin i terapijske protokole koji sadrže ciklosporin (vidjeti dio 4.4.). Mogu se javiti i generalizirane i lokalizirane infekcije. Može doći i do pogoršanja već postojećih infekcija, a reaktivacija infekcija poliomavirusom može dovesti do nefropatije povezane s polioma virusom (PVAN) ili do progresivne multifokalne leukopatije (PML) povezane s JC virusom. Zabilježeni su i ozbiljni i/ili smrtni ishodi.

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

Rizik od razvoja limfoma ili limfoproliferativnih poremećaja i drugih malignih oboljenja, posebno kože, povećan je u bolesnika na imunosupresivnim terapijama, uključujući ciklosporin i terapijske protokole koji sadrže ciklosporin (vidjeti dio 4.4.). Neke zloćudne bolesti mogu biti smrtonosne.

#### Tablični sažetak nuspojava iz kliničkih ispitivanja

Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima (Tablica 2) navedene su prema organskim sustavima MedDRA-e. Unutar svakog organskog sustava, nuspojave su poredane po učestalosti, počevši od najučestalijih. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene padajućim redoslijedom prema težini. Također, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku nuspojavu temelji se na sljedećoj podjeli (CIOMS III): vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10,000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

#### **Tablica 2: 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 trombocitopenična purpura

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

Vrlo često: hiperlipidemija

Često: hiperglikemija, anoreksija, hiperurikemija, hiperkalijemija, hipomagnezijemija

##### **Poremećaji živčanog sustava**

Vrlo često: tremor, glavobolja

Često: konvulzije, parestezija

Manje često: encefalopatija uključujući posteriorni reverzibilni encefalopatski sindrom (PRES), znakovi i simptomi kao što su konvulzije, konfuzija, dezorijentiranost, smanjena sposobnost reagiranja, agitacija, nesanic, poremećaji vida, kortikalna sljepoća, koma, pareza, cerebelarna ataksija

Rijetko: motorna polineuropatija

Vrlo rijetko: edemi optičkog diska uključujući papiloedeme, s mogućim poremećajima vida kao posljedicu benigne intrakranijalne hipertenzije

Nepoznato\*: migrene

##### **Poremećaji uha i labirinta**

Nepoznato\*: oštećenje sluha<sup>#</sup>

##### **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 žuči**

Često: abnormalna funkcija jetre (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: poremećaj funkcije 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 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 naručena i spontana izvješća o hepatotoksičnosti i oštećenju jetre, uključujući kolestazu, žuticu, hepatitis i zatajenje jetre, zabilježena u bolesnika liječenih ciklosporinom. Većina prijava dolazila je od bolesnika sa značajnim komorbiditetima, osnovnim bolestima i drugim čimbenicima, uključujući komplikacije raznih infekcija i istodobnu primjenu lijekova s hepatotoksičnim potencijalom. U nekim je slučajevima, uglavnom u transplantiranih bolesnika, zabilježen i smrtni ishod (vidjeti dio 4.4.).

### Akutna i kronična nefrotoksičnost

Bolesnici koji su na terapiji inhibitorom kalcineurina (CNI), uključujući ciklosporin i terapije koje sadržavaju ciklosporin, pod povećanim su rizikom od akutne ili kronične nefrotoksičnosti. Postoje prijave iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet povezane s uporabom ciklosporina. Prijavljeni slučajevi akutne nefrotoksičnosti uključivali su poremećaje homeostaze iona kao što su hiperkalemija, hipomagnezijemija i hiperurikemija. Prijavljeni slučajevi kroničnih morfoloških promjena uključivali su arteriolarnu hijalinozu, tubularnu atrofiju i intersticijsku fibrozu (vidjeti dio 4.4.).

### Bol u donjim ekstremitetima

Zabilježeni su izolirani slučajevi boli u donjim ekstremitetima povezani sa ciklosporinom. Bol u donjim ekstremitetima zabilježena je i kao dio sindroma boli inducirane inhibitorom kalcineurina (CIPS).

#### Pedijatrijska populacija

Klinička ispitivanja uključivala su djecu u dobi od 1 godine života naviše, koja su dobivala standardne doze ciklosporina sa sigurnosnim profilom usporedivim s onim u odraslih.

#### 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 se traži 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 kod miševa, 1,480 mg/kg kod štakora i > 1,000 mg/kg kod kunića. Intravenski. LD<sub>50</sub> je 148 mg/kg kod miševa, 104 mg/kg kod 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) dobro se podnose uz relativno manje kliničke posljedice, poput povraćanja, omamljenosti, glavobolje, tahikardije te, u nekoliko bolesnika, umjereno teškog i reverzibilnog oštećenja funkcije bubrega. Međutim, ozbiljni simptomi intoksikacije zabilježeni su nakon slučajnog parenteralnog predoziranja ciklosporinom u nedonoščadi.

#### Liječenje

U svim slučajevima predoziranja treba slijediti opće suportivne mjere i primijeniti simptomatsko liječenje. Prisilno povraćanje i ispiranje želuca mogu biti korisni unutar prvih nekoliko sati od oralnog predoziranja. Ciklosporin se ne može u nekoj većoj mjeri ukloniti dijalizom niti hemoperfuzijom aktivnim ugljenom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi; Inhibitori kalcineurina; ATK oznaka: L04AD01

Ciklosporin (poznat i kao ciklosporin A) je ciklički polipeptid koji se sastoji od 11 aminokiselina. Snažan je imunosupresivni agens koji u životinja produljuje preživljavanje alogenih presađivača kože, srca, bubrega, gušterače, koštane srži, tankog crijeva i pluća. Ispitivanja upućuju da ciklosporin inhibira razvoj stanično posredovanih reakcija, uključujući imunitet alogenog presađivača, odgođenu preosjetljivost kože, eksperimentalni alergijski encefalomijelitis, Freundov adjuvantni artritis, (GVHD) i proizvodnju antitijela ovisnu o T-stanicama. Na staničnoj razini, inhibira proizvodnju i oslobađanje limfokina uključujući interleukin 2 (faktor rasta T-stanica, TCGF). Izgleda da ciklosporin blokira limfocite u mirovanju u G0 ili G1 fazi staničnog ciklusa te inhibira antigenima potaknuto oslobađanje limfokina iz aktiviranih T-stanica.

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

Uspješno presađivanje solidnih organa i koštane srži u ljudi provodi se upotrebom ciklosporina radi prevencije i liječenja odbacivanja i reakcije presađivača protiv primatelja. Ciklosporin se s uspjehom

primjenjivao u primatelja jetrenog presatka koji su bili pozitivni na hepatitis C virus (HCV) i onih koji su bili HCV negativni. Korisni učinci terapije ciklosporinom također su uočeni u bolesnika s bolestima autoimunog porijekla ili onima koje bi mogle biti autoimunog porijekla.

Pedijatrijska populacija: pokazalo se da je ciklosporin djelotvoran u nefrotskom sindromu ovisnom o steroidima.

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene ciklosporina, vršne koncentracije u krvi postižu se u roku od 1 do 2 sata. Apsolutna oralna bioraspoloživost ciklosporina nakon njegove primjene je 20-50%. Nakon primjene ciklosporina uz obrok s visokim udjelom masnoća, zabilježen je pad AUC od 13%, odnosno pad  $C_{max}$  od 33%. Veza između primijenjene doze i izloženosti (AUC) ciklosporinu je linearna unutar terapijskog raspona doze. Varijabilnost AUC i  $C_{max}$  unutar i između pojedinačnih ispitanika je oko 10-20%. Ciklosporin otopina i meke želatinske kapsule su bioekvivalentni.

Primjena ciklosporina u mikroemulziji dovodi do rasta  $C_{max}$  od 59% te do oko 29% veće bioraspoloživosti u odnosu na uljnu formulaciju ciklosporina. Dostupni podaci ukazuju da su, nakon prebacivanja 1:1 sa prvotne uljne formulacije ciklosporina u obliku mekih želatinskih kapsula na meke želatinske kapsule ciklosporina u mikroemulziji, najniže koncentracije u punoj krvi usporedive i ostaju unutar željenog terapijskog raspona. Primjena formulacije ciklosporina u mikroemulziji poboljšava linearnost doze pri izloženosti ciklosporinu ( $AUC_B$ ). Profil apsorpcije je konzistentniji, a utjecaj istovremene konzumacije hrane ili dnevnog ritma je manji nego kod uljne formulacije ciklosporina.

### Distribucija

Ciklosporin se u velikoj mjeri distribuira izvan volumena krvi, s prosječnim prividnim volumenom distribucije od 3,5 l/kg. U krvi, 33 do 47% je prisutno u plazmi, 4 do 9% u limfocitima, 5 do 12% u granulocitima i 41 do 58% u eritrocitima. U plazmi, oko 90% je vezano na bjelančevine, uglavnom lipoproteine.

### Biotransformacija

Ciklosporin se u velikoj mjeri biotransformira 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 te N-demetilacije na različitim položajima u molekuli. Svi metaboliti identificirani do sada sadrže netaknutu peptidnu strukturu matičnog spoja, a neki posjeduju slabu imunosupresivnu aktivnost (do jedne desetine aktivnosti nepromijenjenog lijeka).

### Eliminacija

Lijek se prvenstveno izlučuje putem žuči, a samo 6% oralne doze izlučuje se mokraćom; samo 0,1% izlučuje se mokraćom u obliku nepromijenjenog matičnog spoja.

Podaci o terminalnom poluvijeku ciklosporina visoko su varijabilni, ovisno o primijenjenom ispitivanju i ciljanoj populaciji. Raspon terminalnog poluvijeka kretao se 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 presađenim bubregom iznosio 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 je klirens iznosio oko dvije trećine srednjeg sistemskog klirensa u bolesnika s normalno funkcionalnim bubrezima. Manje od 1% primijenjene doze uklanja se dijalizom.

### *Bolesnici s oštećenjem jetre*

Otpriblike dvostruki do trostruki porast izloženosti ciklosporinu može se primijetiti u bolesnika s oštećenjem jetre. U ispitivanju provedenom u bolesnika s teškom jetrenom bolešću i cirozom dokazanom biopsijom, terminalni poluvijek iznosio je 20,4 sati (raspon između 10,8 i 48 sati) u usporedbi sa 7,4 do 11,0 sati u zdravih ispitanika.

### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički podaci za pedijatrijske bolesnike koji su dobivali ciklosporin vrlo su ograničeni. U 15 transplantiranih bubrežnih bolesnika u dobi od 3 do 16 godina, klirens ciklosporina iz pune krvi nakon intravenske primjene ciklosporina bio je  $10,6 \pm 3,7$  ml/min/kg (test: Cyclo-trac specifična RIA). U ispitivanju provedenom u 7 transplantiranih bubrežnih bolesnika u dobi od 2 do 16 godina, raspon klirensa kreatinina iznosio je od 9,8 do 15,5 ml/min/kg. U 9 bolesnika s jetrenim presatkom u dobi od 0,65 do 6 godina, klirens je iznosio  $9,3 \pm 5,4$  ml/min/kg (analiza: HPLC). U odnosu na odrasle transplantirane bolesnike, razlike u bioraspoloživosti između formulacije ciklosporina u mikroemulziji u odnosu na prvotnu uljnu formulaciju ciklosporina u pedijatrijskoj populaciji usporedive su s onima u odraslih.

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

Ciklosporin nije dao nikakve dokaze teratogenih učinaka u štakora i zečeva uz oralnu primjenu (do 300 mg/kg/dan). Ciklosporin je bio embryo- i fetotoksičan na što upućuje smanjena fetalna težina zajedno s povezanim retardacijama skeleta. Razine kod kojih se ne opaža učinak (engl. *no observed effect level*, NOEL) ispod su najveće preporučene doze u ljudi (MRHD) na temelju tjelesne površine (BSA). Skotne ženke štakora koje su primale 6 i 12 mg/kg/dan ciklosporina intravenski (ispod MRHD na temelju BSA) imale su fetuse s povećanom incidencijom defekta ventrikularnog septuma defekta.

U dva objavljena ispitivanja, zečevi izloženi ciklosporinu *in utero* (10 mg/kg/dan potkožno) imali su smanjene brojeve nefrona, bubrežnu hipertrofiju, sistemsku hipertenziju i progresivnu bubrežnu insuficijenciju do dobi od 35 tjedana. Ti nalazi nisu bili uočeni u drugih vrsta i njihov značaj za ljude nije poznat.

U ispitivanjima perinatalnog i postnatalnog razvoja u štakora ciklosporin je povećao preimplantacijski i postimplantacijski mortalitet mladunčadi te smanjio dobivanje tjelesne težine preživjelih mladunaca pri najvišoj dozi od 45 mg/kg/dan. NOEL je ispod MRHD na temelju BSA.

U ispitivanjima plodnosti u štakora, nije bilo uočenih štetnih učinaka na plodnost i reprodukciju do 15 mg/kg/dan (ispod MRHD na temelju BSA) u mužjaka i ženki štakora.

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

Ispitivanja karcinogenosti provedena su u mužjaka i ženki štakora i miševa. U 78-tjedno ispitivanju na miševima u dozama od 1, 4 i 16 mg/kg/dan nađena je statistički značajna tendencija za limfocitne limfome u ženki, a incidencija hepatocelularnih karcinoma u mužjaka koji su primali srednju dozu značajno je premašila kontrolnu vrijednost. U 24-mjesečnom ispitivanju provedeno, na štakorima s dozama od 0,5, 2 i 8 mg/kg na dan, adenomi stanica Langerhansovih otočića gušterače značajno su

premašivali kontrolnu stopu pri niskoj dozi. Hepatocelularni karcinomi i adenomi stanica Langerhansovih otočića gušterače nisu bili povezani s dozom.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### Sadržaj kapsule:

##### Equoral 25 mg, 50 mg i 100mg meke kapsule

etanol, bezvodni  
poliglicerol-3-oleat  
poliglicerol-10-oleat  
makrogolglicerolhidroksistearat  
 $\alpha$ -tokoferol

#### Sastav meke kapsule:

##### Equoral 25 mg i 50 mg meke kapsule

želatina  
glicerol  
sorbitol, tekući, nekristalizirajući  
željezov oksid žuti (E172)  
titanijev dioksid (E171)  
glicin

##### Equoral 100 mg meke kapsule

želatina  
glicerol  
sorbitol, tekući, nekristalizirajući  
željezov oksid smeđi (E172)  
titanijev dioksid (E171)  
glicin

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Na temperaturi iznad 40 °C kapsule mogu omekšati ili se deformirati.  
Povećanje relativne vlažnosti iznad 75% može izazvati omekšavanje i deformiranje kapsula ili dovesti do drugih negativnih posljedica, prvenstveno mikrobiološke kontaminacije želatine.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

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

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Čuvati zaštićeno od hladnoće i zamrzavanja.

Kapsule se moraju čuvati u originalnom pakiranju do uporabe radi zaštite od svjetlosti i vlage.

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

50 (5x10) kapsula u (Al/Al) blisteru.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

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

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

PLIVA HRVATSKA d.o.o.  
Prilaz baruna Filipovića 25  
10 000 Zagreb

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Equoral 25 mg meke kapsule: HR-H-872991744  
Equoral 50 mg meke kapsule: HR-H-215428309  
Equoral 100 mg meke kapsule: HR-H-230843376

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

Datum prvog odobrenja: 29.09.2005.  
Datum posljednje obnove: 17.11.2015.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

20. prosinca 2024.