

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Sandimmun 50 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 50 mg/ml. Svaka ampula od 1 ml sadrži 50 mg ciklosporina. Svaka ampula od 5 ml sadrži 250 mg ciklosporina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Etanol: 278 mg/ml. Sandimmun 50 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju sadrži oko 34% V/V etanola (27,8% m/V etanola).

Makrogolglicerolricinolat (polioksil 35 ricinusovo ulje): 650 mg/ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju

Bistri, smečkasto-žuti uljni koncentrat.

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.

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Predloženi raspon doza za primjenu služi isključivo kao smjernica.

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

Transplantacija solidnih organa

Preporučena doza Sandimmun koncentrata za otopinu za infuziju približno odgovara trećini oralne doze, i preporučuje se bolesnike prebaciti na oralnu terapiju što je to prije moguće.

Referentna početna oralna doza Sandimmuna ili Sandimmun Neoral je 10 do 15 mg/kg dano u 2 podijeljene doze s čime bi trebalo započeti unutar 12 sati prije operacije. 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 oralni Sandimmun ili Sandimmun Neoral 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 Sandimmun 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 Sandimmun ili Sandimmun Neoral u dnevnoj oralnoj 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 oralnim Sandimmunom ili Sandimmun Neoralom, preporučena dnevna doza je 12,5 do 15 mg/kg dano u 2 podijeljene doze, počevši od dana prije transplantacije.

Više doze oralnog Sandimmuna ili Sandimmun Neoral, ili primjena intravenoznog liječenja Sandimmunom mogu biti potrebne 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 Sandimmuna trebaju se koristiti za liječenje blagog, kroničnog GVHD-a.

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 motrenje bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4).

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 Sandimmuna 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 sa Sandimmunom 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 počinjući od nižih doza, zbog veće učestalosti smanjene jetrene, bubrežne ili srčane funkcije te konkomitantnih bolesti ili lijekova i povećane osjetljivosti na infekcije.

Način primjene

Intravenska primjena.

Vrste spremnika prikladnih za otopinu za infuziju navedene su u dijelu 6.2.

Zbog rizika od anafilakse (vidjeti dio 4.4) Sandimmun koncentrat za otopinu za infuziju treba se primjenjivati samo bolesnicima s presatkom koji ne mogu uzimati lijek na usta (npr. ubrzo nakon operacije), ili u kojih bi apsorpcija oralnih oblika mogla biti narušena tijekom epizoda poremećaja probavnog sustava. U takvim slučajevima preporučuje se prijelaz na oralnu primjenu čim to bude izvedivo. Još jedna dobro utvrđena primjena koncentrata za otopinu za infuziju odnosi se na početno liječenje bolesnika koji se podvrgavaju presađivanju koštane srži.

Koncentrat za otopinu za infuziju potrebno je razrijediti u omjeru 1:20 do 1:100 s normalnom fiziološkom otopinom ili 5-postotnom glukozom te dati kao sporu intravensku infuziju tijekom 2 do 6 sati.

Nakon što se ampula otvori, sadržaj treba odmah upotrijebiti. Razrijeđene otopine za infuziju moraju se baciti nakon 24 sata.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka.

Za upute o razrijeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

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

Sandimmun 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.

Polioksil ricinusovo ulje i anafilaktoidne reakcije

Sandimmun koncentrat za otopinu za infuziju sadrži polioksil ricinusovo ulje, za koje je zabilježeno da uzrokuje anafilaktoidne reakcije nakon intravenske primjene. Te se reakcije mogu sastojati od crvenila lica i gornjeg dijela grudnog koša te nekardiogenog plućnog edema, s akutnim respiratornim distresom, dispnejom, piskanjem, promjenama krvnog tlaka i tahikardijom. Stoga je potreban poseban oprez u bolesnika koji se ranije primaju pripravke koji sadrže polioksil ricinusovo ulje (npr. pripravak koji sadrži Cremophor® EL) intravenskom injekcijom ili infuzijom te u bolesnika s predispozicijama za alergiju. Stoga bolesnici koji primaju Sandimmun koncentrat za otopinu za infuziju moraju biti pod neprekidnim promatranjem tijekom najmanje prvih 30 minuta od početka infuzije te u učestalim intervalima nakon toga. Ako dođe do anafilakse, infuziju treba prekinuti. Vodena otopina adrenalina 1:1000 i izvor kisika moraju biti dostupni pored kreveta. Profilaktička primjena antihistaminika (H₁ + H₂ blokatora) prije Sandimmun koncentrata za otopinu za infuziju također se uspješno koristila za sprečavanje pojave anafilaktoidnih reakcija.

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 koji primaju Sandimmun, 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 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 (engl. *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 Sandimmunom. 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

Sandimmun 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 komorbiditetima, podležućim bolestima i drugim zbujujućim čimbenicima uključujući infektivne komplikacije i istodobnu primjenu lijekova s hepatotoksičnim potencijalom. U nekim slučajevima, uglavnom u transplantiranih bolesnika, zabilježeni su smrtni 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 Sandimmun 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 (engl. *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 Sandimmun 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 Sandimmunom potrebno 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 Sandimmun 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 hipomagnezijemije, 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 bi moglo 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 istovremene 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 rabdomiolize (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.

Pedijatrijska primjena kod netransplantacijskih indikacija

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

Posebne pomoćne tvari: polioksil 35 ricinusovo ulje

Sandimmun sadrži polioksil 35 ricinusovo ulje koje može uzrokovati teške alergijske reakcije.

Posebne pomoćne tvari: etanol

Sandimmun sadrži 278 mg alkohola (etanola) u jednom ml, što odgovara 34,4% v/v. Doza Sandimmuna od 100 mg sadrži 556 mg etanola, što odgovara količini od gotovo 14 ml piva ili 6 ml vina. Mala količina alkohola prisutna u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak.

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 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 sa Sandimmun Neoralom 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 ciklosporina. *Azitromicin* povećava razine ciklosporina za oko 20%.

Azolni antimikotici: ketokonazol, flukonazol, itraconazol 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 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

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).

Utjecaj terapije direktno djelujućim antiviroticima

Na farmakokinetiku ciklosporina mogu utjecati promjene u funkciji jetre tijekom terapije direktno djelujućim antiviroticima, a koje su povezane s klirensom HCV-a. Potrebno je pomno praćenje i potencijalno prilagođavanje doze ciklosporina kako bi se održala kontinuirana učinkovitost.

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 klinički 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 dabigatran etaksilata se ne preporučuje zbog P-gp inhibitornog učinka ciklosporina (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 imao je tek mali utjecaj na farmakokinetiku ciklosporina. Istodobna primjena ciklosporina značajno povećava razine u 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.

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_{inf} eltrombopaga u plazmi za 18% do 24% i C_{max} 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).

Sandimmun se ne smije koristiti tijekom trudnoće osim ako potencijalna korist za majku nadmašuje potencijalni rizik za plod. Sadržaj etanola u formulacijama Sandimmuna 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 otprilike 7 godina. Bubrežna funkcija i krvni tlak u te djece bili su normalni.

Dojenje

Ciklosporin se izlučuje u majčino mlijeko. Majke koje primaju terapiju Sandimmun ne smiju dojiti zbog potencijala Sandimmuna 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 Sandimmuna također treba uzeti u obzir kod žena koje doje (vidjeti dio 4.4).

Plodnost

Postoje ograničeni podaci o učinku Sandimmuna 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

Sandimmun može uzrokovati neurološke i smetnje vida (vidjeti dio 4.8). Sandimmun 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 Sandimmuna na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa 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 (vidjeti dio 4.4).

Infekcije i infestacije

Bolesnici koji primaju imunosupresivne terapije, uključujući ciklosporin i protokole koji sadrže ciklosporin, izloženi su povećanom riziku od infekcija (virusnih, bakterijskih, gljivičnih, parazitskih) (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 smrtni 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.

Tablični sažetak nuspojava iz kliničkih ispitivanja

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja (Tablica 2) 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).

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 trombocitopenička purpura

Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo često	Hiperlipidemija
Često	Hiperglikemija, anoreksija, hiperuricemija, hiperkalijemija, 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, nesаница, poremećaji vida, kortikalna sljepoća, koma, pareza i cerebralna ataksija
Rijetko	Motorna polineuropatija
Vrlo rijetko	Edemi optičkog diska uključujući papiloedeme, 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 žuči

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
Nepoznato*	Bol u donjim ekstremitetima

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 nuspojave 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 o hepatotoksičnosti i ozljedi jetre koja uključuje kolestazu, žuticu, hepatitis i zatajenje jetre u bolesnika liječenih ciklosporinom. Većina je izvješća uključivala bolesnike sa značajnim komorbiditetima, podležćim bolestima i drugim zbunjujućim čimbenicima koji su uključivali infektivne komplikacije i istodobnu primjenu lijekova s hepatotoksićnim potencijalom. U nekim slučajevima, uglavnom u transplantiranih bolesnika, zabilježeni su smrtni ishodi (vidjeti dio 4.4).

Akutna i kronićna nefrotoksićnost

Bolesnici koji primaju terapije inhibitorom kalcineurina (CNI), uključujući ciklosporin i protokole koji sadrže ciklosporin, izlošeni su povećanom riziku od akutne ili kronićne nefrotoksićnosti. Postoje izvješća iz klinićkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet povezana s primjenom Sandimmuna. U slučajevima akutne nefrotoksićnosti zabilježeni su poremećaji homeostaze iona, kao što su hiperkalijemija, hipomagnezijemija i hiperuricemija. Slučajevi u kojima su zabilježene kronićne morfološke promjene 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 s ciklosporinom. Bol u donjim ekstremitetima zabilježena je i kao dio sindroma boli inducirane inhibitorom kalcineurina (CIPS).

Pedijatrijska populacija

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

Prijavlјivanje 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 LD₅₀ ciklosporina je 2,329 mg/kg u miševa, 1,480 mg/kg u štakora i > 1000 mg/kg u zećeva. Intravenski LD₅₀ je 148 mg/kg u miševa, 104 mg/kg u štakora i 46 mg/kg u zećeva.

Simptomi

Iskustvo s akutnim predoziranjem ciklosporinom je ogranićeno. Oralne doze ciklosporina do 10 g (oko 150 mg/kg) podnosile su se uz relativno male klinićke 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 novorođenaćadi.

Lijećenje

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 Farmakodinamićka 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 G₀ ili G₁ 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 hemopoezu i nema učinka na funkciju fagocitskih stanica.

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

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, a 41 do 58% u eritrocitima. U plazmi se otprilike 90% veže na bjelancevine, 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

Postoji visoka varijabilnost u zabilježenim podacima o terminalnom poluvijeku eliminacije za ciklosporin, ovisno o testu koji se primijenio na ciljanoj populaciji. Terminalni poluvijek kretao se u rasponu od 6,3 sati u zdravih dobrovoljaca do 20,4 sata u bolesnika s teškom bolesti jetre. Izlučivanje se prvenstveno odvija putem žuči, pri čemu se samo 6% oralne doze izlučuje u mokraći, a manje od 1% u nepromijenjenom obliku (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4). Poluvijek eliminacije u bolesnika s bubrežnim presađkom 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 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 Sandimmun Neoral ili Sandimmun vrlo su ograničeni. U 15 bolesnika s bubrežnim presatkom u dobi od 3 -16 godina klirens ciklosporina iz pune krvi nakon intravenske primjene Sandimmuna bio je $10,6 \pm 3,7$ 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 $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (test: HPLC). U usporedbi s odraslom transplantiranom populacijom, razlike u bioraspoloživosti između Sandimmun Neoral i Sandimmuna u pedijatriji usporedive su s onima uočenima u odraslih osoba.

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 embrio- 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 te 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 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

etanol, bezvodni
makrogolglicerolricinoleat (polioksi 35 ricinusovo ulje)

6.2 Inkompatibilnosti

Sandimmun koncentrat za otopinu za infuziju sadrži makrogolglicerolricinoleat (polioksi 35 ricinusovo ulje), koji može uzrokovati otpuštanje ftalata iz polivinilklorida. Ako su dostupni, potrebno je koristiti staklene spremnike za infuziju. Plastične boce smiju se koristiti samo ako zadovoljavaju

uvjete za „Sterilne plastične spremnike za ljudsku krv i krvne sastavnice“ ili „Prazne sterilne spremnike od plastificiranog polivinilklorida za ljudsku krv i krvne sastavnice“ iz aktualne Europske farmakopeje. Spremnici i čepovi ne smiju sadržavati silikonsko ulje i masne tvari.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

Upotrijebiti odmah nakon prvog otvaranja ampule.

Upotrijebiti odmah nakon razrjeđivanja ili čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C) 24 sata, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja i prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ampula od 1 ml i 5 ml od bezbojnog stakla (tip I).

Pakiranje s 10 ampula od 1 ml.

Pakiranje s 10 ampula do 5 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Koncentrat je potrebno razrijediti u omjeru 1:20 do 1:100 s normalnom fiziološkom otopinom ili 5%-tnom glukozom te primijeniti kao sporu intravensku infuziju tijekom otprilike 2 do 6 sati. Razrijeđene otopine za infuziju moraju se baciti nakon 24 sata.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Hrvatska d.o.o.
Radnička cesta 37b
10000 Zagreb
Hrvatska

Tel. +385 1 6274 220

Fax. +385 1 6274 255

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

HR-H-725462434

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 05. lipnja 1994.

Datum posljednje obnove odobrenja: 10. veljače 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18. srpnja 2023.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode: <http://www.halmed.hr>