

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Sandimmun Neoral 100 mg/ml oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml oralne otopine sadržava 100 mg ciklosporina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Etanol: 94,70 mg/ml. Sandimmun Neoral oralna otopina sadržava 12% V/V etanol (9,5% m/V).

Propilenglikol: 94,70 mg/ml.

Makrogolglicerolhidroksistearat: 383,70 mg/ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina

Prozirna, blijedo žuta do smečkasto žuta otopina.

Formulacija lijeka Sandimmun Neoral je prekoncentrat za mikroemulziju.

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).

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.

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

Reumatoidni artritis

Liječenje teškog, aktivnog reumatoidnog artritisa.

Psorijaza

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

Atopijski dermatitis

Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neorala trebaju se primjenjivati u dvije podijeljene doze koje će biti ravnomjerno raspoređene tijekom dana. Preporučuje se da se Sandimmun Neoral primjenjuje po dosljednom rasporedu s obzirom na vrijeme dana i obroke.

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

Transplantacija

Transplantacija solidnih organa

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

Kada se 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 Neoral u dnevnoj dozi od 12,5 mg/kg dano u 2 podijeljene doze.

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

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

Više doze Sandimmun Neorala ili primjena Sandimmun koncentrata za otopinu za infuziju 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 Sandimmun Neoralu trebaju se koristiti za liječenje blagog, kroničnog GVHD-a.

Netransplantacijske indikacije

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

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

Potrebno je redovito praćenje krvnog tlaka.

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

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

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

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

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

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

Endogeni uveitis

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

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

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

Prije nego što se mogu primijeniti imunosupresivni lijekovi potrebno je isključiti infektivne slučajeve uveitisa.

Nefrotski sindrom

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

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

- odrasli: 5 mg/kg

- djeca: 6 mg/kg

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

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

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

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

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

Reumatoidni artritis

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

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

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

Psorijaza

Liječenje Sandimmun Neoralom trebaju započeti liječnici koji imaju iskustva u dijagnosticiranju i liječenju psorijaze. Zbog raznolikosti ovog stanja, liječenje treba biti prilagođeno bolesniku. Za postizanje remisije preporučena početna doza je 2,5 mg/kg/dan dano oralno u 2 podijeljene doze. Ako nema poboljšanja nakon 1 mjeseca, dnevna se doza može postupno povisiti, ali ne bi trebala prelaziti 5 mg/kg. Liječenje treba prekinuti u bolesnika u kojih se ne može postići dostatan odgovor psorijatičnih lezija unutar 6 tjedana s dozom 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 su opravdane u bolesnika čije stanje zahtijeva brzo poboljšanje. Nakon što se postigne zadovoljavajući odgovor može se prekinuti primjena Sandimmun Neoral, a naknadni relaps može se kontrolirati ponovnim uvođenjem Sandimmun Neoral pri prethodnoj učinkovitoj dozi. U nekih bolesnika može biti potrebna kontinuirana terapija održavanja.

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

Atopijski dermatitis

Liječenje Sandimmun Neoralom trebaju započeti liječnici koji imaju iskustva u dijagnosticiranju i liječenju atopijskog dermatitisa. Zbog raznolikosti ovog stanja, liječenje treba biti prilagođeno bolesniku. Preporučeni raspon doza kreće se između 2,5 i 5 mg/kg/dan dano u 2 podijeljene oralne doze. Ako se početnom dozom od 2,5 mg/kg/dan ne postigne dobar početni odgovor unutar 2 tjedna, doza se može brzo povećati do najviše 5 mg/kg. U vrlo teškim slučajevima vjerojatnije je da će se brzo i odgovarajuće kontrolirati bolest s početnom dozom od 5 mg/kg/dan. Nakon što se postigne zadovoljavajući odgovor, dozu je potrebno postupno smanjivati te, ako je moguće, prekinuti primjenu Sandimmun Neorala. Naknadni relaps može se kontrolirati dodanim ciklusom primjene Sandimmun Neorala.

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

Prebacivanje s oralnih formulacija Sandimmuna na oralne formulacije Sandimmun Neorala

Dostupni podaci upućuju na to da su nakon prebacivanja 1:1 s oralnog Sandimmuna na oralni Sandimmun Neoral najniže koncentracije ciklosporina u punoj krvi usporedive. U mnogo bolesnika, međutim, mogu se javiti najviše vršne koncentracije (C_{max}) i povećana izloženost djelatnoj tvari (AUC). U malom postotku bolesnika te su promjene izraženije i mogu biti klinički značajne. Osim toga, apsorpcija ciklosporina iz oralnog Sandimmun Neorala manje je varijabilna, a povezanost između najnižih koncentracija ciklosporina i izloženosti (u smislu AUC-a) jača je nego s oralnim Sandimmunom.

Budući da prebacivanje s oralnog Sandimmuna na oralni Sandimmun Neoral može rezultirati povećanom izloženošću ciklosporinu, moraju se poštivati sljedeća pravila:

U transplantiranih bolesnika primjenu oralnog Sandimmun Neorala treba započeti pri istoj dnevnoj dozi pri kojoj se prethodno primjenjivao oralni Sandimmun. U početku treba pratiti najniže koncentracije ciklosporina u punoj krvi u roku od 4 do 7 dana nakon prebacivanja na oralni Sandimmun Neoral. Osim toga, parametri kliničke sigurnosti kao što su bubrežna funkcija i krvni tlak moraju se pratiti tijekom prva 2 mjeseca nakon prebacivanja. Ako su najniže razine ciklosporina u krvi izvan terapijskog raspona i/ili dođe do pogoršanja parametara kliničke sigurnosti, doza se mora sukladno tome prilagoditi.

U bolesnika liječenih zbog netransplantacijskih indikacija primjenu oralnog Sandimmun Neorala treba započeti pri istoj dnevnoj dozi koja se koristila za oralni Sandimmun. 2, 4 i 8 tjedana nakon prebacivanja treba pratiti bubrežnu funkciju i krvni tlak. Ako krvni tlak u značajnoj mjeri premaši razinu na kojoj je bio prije prebacivanja ili ako se eGFR smanji za više od 25% ispod vrijednosti izmjerene prije terapije oralnim Sandimmunom na 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 također pratiti najniže razine u krvi.

Prebacivanje između oralnih formulacija ciklosporina

Prebacivanje s jedne oralne formulacije ciklosporina na drugu mora se obaviti pod nadzorom liječnika, uključujući praćenje razine ciklosporina u krvi transplantiranih bolesnika.

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).

Netransplantacijske indikacije

Uz iznimku bolesnika koji se liječe zbog nefrotskog sindroma, bolesnici s oštećenom bubrežnom funkcijom ne smiju primati ciklosporin (vidjeti odjeljak o dodatnim mjerama opreza kod

netransplantacijskih indikacija u dijelu 4.4). U bolesnika s nefrotskim sindromom i oštećenom bubrežnom funkcijom početna doza ne bi smjela premašivati 2,5 mg/kg/dan.

Bolesnici s oštećenjem jetre

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

Pedijatrijska populacija

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

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

Primjena u starijih osoba (u dobi od 65 i više godina)

Iskustvo sa Sandimmun Neoralom 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

Oralna primjena

Sandimmun Neoral oralnu otopinu treba razrijediti, po mogućnosti sa sokom od naranče ili jabuke. Međutim, mogu se koristiti i druga pića, primjerice bezalkoholna pića, prema individualnom ukusu. Otopinu treba dobro promiješati prije uzimanja. Zbog moguće interferencije s enzimskim sustavom ovisnim o citokromu P450, za razrjeđivanje treba izbjegavati grejp ili sok od grejpa (vidjeti dio 4.5). Štrcaljka ne smije doći u kontakt s razrjeđivačem. Ako treba očistiti štrcaljku, ne smije se ispirati već obrisati vanjski dio suhom maramicom (vidjeti dio 6.6).

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

Za upute o razrjeđivanju 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 (P-gp), 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

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

Limfomi i druge zloćudne bolesti

Kao i drugi 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 Sandimmun Neoral, 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 (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 Sandimmun Neoralom. 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 Neoral može uzrokovati i o dozi ovisna, reverzibilna povišenja serumskog bilirubina i jetrenih enzima (vidjeti dio 4.8). Postoje naručena i spontana izvješća 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, osnovnim bolestima i drugim zbunjujućim 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 ocjenjuje 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 Neoral 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 (mjerenje matičnog spoja). Metoda protočne kromatografije visokih performansi (engl. *high-performance liquid chromatography*, HPLC), koja također mjeri matični spoj, može se također upotrijebiti. 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 Neoral 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 Sandimmun Neoralom 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 Neoral 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 hiperkalijemije, osobito u bolesnika s bubrežnom disfunkcijom. Oprez je također potreban kada se ciklosporin primjenjuje istodobno s lijekovima koji štede kalij (npr. diuretici koji štede kalij, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE), antagonisti angiotenzin II receptora) ili lijekova koji sadrže kalij kao i u bolesnika na prehrani bogatoj kalijem. U tim situacijama preporučuje se kontrolirati razine kalija.

Hipomagnezijemija

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

Hiperurikemija

Potreban je oprez u liječenju bolesnika s hiperurikemijom.

Živa atenuirana cjepiva

Tijekom liječenja ciklosporinom cjepiva bi mogla imati smanjenu učinkovitost. 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-gp-a (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-gp-a, 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 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 rizične čimbenike zbog kojih su predisponirani za tešku ozljedu bubrega, uključujući zatajenje bubrega uslijed rhabdomiolize (vidjeti dio 4.5).

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

Dodatne mjere opreza kod netransplantacijskih indikacija

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

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

Dodatne mjere opreza kod endogenog uveitisa

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

Postoji samo ograničeno iskustvo s primjenom Sandimmun Neoral u djece s endogenim uveitisom.

Dodatne mjere opreza kod nefrotskog sindroma

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

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

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

Dodatne mjere opreza kod reumatoidnog artritisa

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

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

Dodatne mjere opreza kod psorijaze

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

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

Postoji tek ograničeno iskustvo s primjenom Sandimmun Neoralu u djece sa psorijazom.

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

U nekoliko bolesnika sa psorijazom liječenih Sandimmun Neoralom javili su se limfoproliferativni poremećaji. Oni su reagirali na neposredni prekid liječenja.

Bolesnici koji primaju Sandimmun Neoral ne smiju se istodobno liječiti ultraljubičastim B zračenjem ili PUVA fototerapijom.

Dodatne mjere opreza kod atopijskog dermatitisa

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

Iskustvo sa Sandimmun Neoralom u djece s atopijskim dermatitisom je ograničeno.

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

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

Limfadenopatiju uočenu tijekom liječenja ciklosporinom valja redovito motriti.

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

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

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

Bolesnici koji primaju Sandimmun Neoral ne smiju se istodobno liječiti ultraljubičastim B zračenjem ili PUVA fototerapijom.

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 40 hidrogenizirano ricinusovo ulje

Sandimmun Neoral sadrži polioksil 40 hidrogenizirano ricinusovo ulje koje može uzrokovati nadražaj želuca i proljev.

Posebne pomoćne tvari: etanol

Sandimmun Neoral sadrži 94,70 mg alkohola (etanola) u jednom ml, što odgovara 12% v/v. Doza Sandimmun Neorala od 500 mg sadrži 500 mg etanola, što odgovara količini od gotovo 13 ml piva ili 5 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 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 i P-gp-a, 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 ocjene 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-gp-a 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, sulfipirazon, 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 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-gp-a 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, itrakonazol i vorikonazol mogu više nego udvostručiti izloženost ciklosporinu.

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

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

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

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

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

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

Kanabidiol (inhibitor P-glikoproteina): Zabilježene su povećane razine drugog inhibitora kalcineurina u krvi pri njegovoj istodobnoj primjeni s kanabidiolom. Do te interakcije može doći zbog inhibicije intestinalnog efluksnog transportera, P-gp-a, 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

Potreban 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 fibrične 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 antivirusicima

Na farmakokinetiku ciklosporina mogu utjecati promjene u funkciji jetre tijekom terapije direktno djelujućim antivirusicima, 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-gp-a, 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 uputi. 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 rizičnim čimbenicima 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 lerkandipinom (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 *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 njegovog učinka prvog prolaza. Ako se *NSAIL-ovi* s niskim učinkom prvog prolaza (npr. acetilsalicilna 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 gore odjeljak „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 Neoral se ne smije koristiti tijekom trudnoće osim ako potencijalna korist za majku nadmašuje potencijalni rizik za plod. Sadržaj etanola u formulacijama Sandimmun Neorala 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 Neoralom ne smiju dojeti zbog potencijala Sandimmun Neorala 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 Sandimmun Neorala također treba uzeti u obzir kod žena koje doje (vidjeti dio 4.4).

Plodnost

Postoje ograničeni podaci o učinku Sandimmun Neorala 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 Neoral može uzrokovati neurološke i smetnje vida (vidjeti dio 4.8). Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neorala 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.

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, hiperurikemija, 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, nesanicna, 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

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Vrlo često	Disfunkcija bubrega (vidjeti dio 4.4)
------------	---------------------------------------

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Rijetko	Menstrualni poremećaji, ginekomastija
---------	---------------------------------------

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često	Pireksija, umor
-------	-----------------

Manje često Edemi, porast tjelesne težine

* Štetni događaji zabilježeni nakon stavljanja lijeka u promet pri čemu je učestalost nuspojava nepoznata zbog neutvrđene 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 ozljedi jetre koja uključuje kolestazu, žuticu, hepatitis i zatajenje jetre u bolesnika liječenih ciklosporinom. Većina je izvješća uključivala bolesnike sa značajnim komorbiditetima, osnovnim bolestima i drugim zbunjujućim čimbenicima koji su uključivali infektivne komplikacije i istodobnu primjenu lijekova s hepatotoksičnim potencijalom. U nekim slučajevima, uglavnom u transplantiranih bolesnika, zabilježeni su smrtni ishodi (vidjeti dio 4.4).

Akutna i kronična nefrotoksičnost

Bolesnici koji primaju terapije inhibitorom kalcineurina (CNI), uključujući ciklosporin i protokole koji sadrže ciklosporin, izloženi su povećanom riziku od akutne ili kronične nefrotoksičnosti. Postoje izvješća iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet povezana s primjenom Sandimmun Neorala. U slučajevima akutne nefrotoksičnosti zabilježeni su poremećaji homeostaze iona, kao što su hiperkalijemija, hipomagnezijemija i hiperurikemija. Slučajevi u kojima su zabilježene kronične 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

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika 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 zečeva. Intravenski LD₅₀ je 148 mg/kg u miševa, 104 mg/kg u štakora i 46 mg/kg u zečeva.

Simptomi

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

Liječenje

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

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori kalcineurina, ATK oznaka: L04AD01

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

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

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

Primjena Sandimmun Neoral ima za rezultat 59% viši C_{max} i otprilike 29% višu bioraspoloživost od Sandimmuna. Raspoloživi podaci upućuju na to da nakon prebacivanja u omjeru 1:1 sa Sandimmun mekih želatinskih kapsula na Sandimmun Neoral meke želatinske kapsule, najniže koncentracije u punoj krvi usporedive su i ostaju unutar željenog terapijskog raspona. Primjena Sandimmun Neoral poboljšava linearnost doze u izloženosti ciklosporinu (AUC_B). Ona omogućuje dosljedniji profil apsorpcije s manje utjecaja konkomitantnog unosa hrane ili dnevnog ritma nego Sandimmun.

Distribucija

Ciklosporin se u velikoj mjeri distribuira izvan volumena krvi, uz prosječan prividni volumen distribucije od 3,5 l/kg. U krvi je 33 do 47% prisutno u plazmi, 4 do 9% u limfocitima, 5 do 12% u granulocitima, a 41 do 58% u eritrocitima. U plazmi se otprilike 90% veže na bjelancevine, 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 i N-demetilacije na raznim položajima u molekuli. Svi dosad identificirani metaboliti

sadrže netaknutu peptidnu strukturu matičnog spoja, a neki posjeduju slabu imunosupresivnu aktivnost (do jedne desetine aktivnosti nepromijenjenog lijeka).

Eliminacija

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

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

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem bubrega

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

Bolesnici s oštećenjem jetre

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

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički podaci od pedijatrijskih bolesnika koji su primali Sandimmun Neoral 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

alfa-tokoferol
etanol, bezvodni
propilenglikol
monogliceridi, digliceridi i trigliceridi kukuruznog ulja
makroglicerolhidroksistearat / polioksil 40 hidrogenirano ricinusovo ulje

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine
Upotrijebiti u roku od 2 mjeseca nakon prvog otvaranja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Sandimmun Neoral oralnu otopinu treba čuvati na temperaturi od 15 do 30°C, ali ne ispod 20°C dulje od 1 mjesec budući da sadrži uljne komponente prirodnog porijekla koje se lako skrutnu pri niskim temperaturama. Na temperaturi ispod 20°C mogu se pojaviti želatinozne tvorevine, no one su reverzibilne kada se čuva na temperaturama do 30°C prije uporabe. Manje pahuljice ili lagani talog se i dalje mogu vidjeti. Ove pojave ne utječu na djelotvornost i sigurnost lijeka, a doziranje lijeka pomoću pipete i dalje ostaje točno. Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočice od 50 ml od smeđeg stakla s aluminijskom kapicom koja se otkida i gumenim čepom. Priložen je i set za doziranje.

Pakiranje od 50 ml oralne otopine s 2 (štrcaljke) seta za oralno doziranje

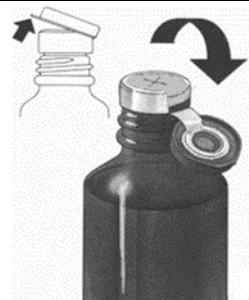
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Sandimmun Neoral oralna otopina isporučuje se s dvije štrcaljke za odmjeravanje doza. Štrcaljka od 1 ml koristi se za odmjeravanje doza koje su manje od ili jednake 1 ml (svaka oznaka od 0,05 ml odgovara 5 mg ciklosporina). Štrcaljka od 4 ml koristi se za odmjeravanje doza većih od 1 ml i do 4 ml (svaka oznaka od 0,1 ml odgovara 10 mg ciklosporina).

Prva primjena Sandimmun Neoral oralne otopine

1. Podignite kapicu koja se nalazi u središtu metalnog sigurnosnog prstena.



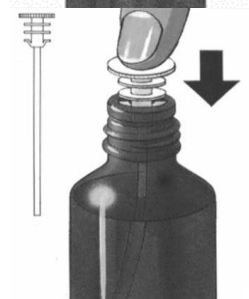
2. Potpuno otkinite cijeli sigurnosni prsten.



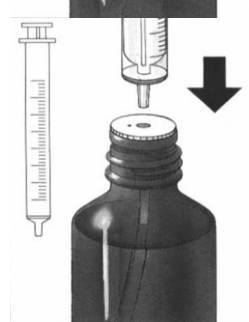
3. Skinite sivi čep i bacite ga.



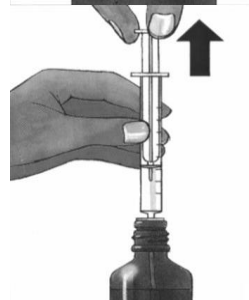
4. Cjevčicu s bijelim čepom snažno gurnite u grlo bočice.



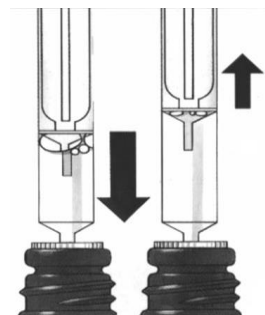
5. Odaberite štrcaljku ovisno o propisanom volumenu. Za volumen manji ili jednak 1 ml, upotrijebite štrcaljku od 1 ml. Za volumen veći od 1 ml, upotrijebite štrcaljku od 4 ml. Umetnite vrh štrcaljke u bijeli čep.



6. Povucite prema gore propisani volumen otopine (postavite donji dio klipa štrcaljke ispred oznake koja odgovara propisanom volumenu).



7. Izbacite sve velike mjehure zraka tako da pritisnete i povučete klip nekoliko puta prije nego izvadite štrcaljku s propisanom dozom iz bočice. Prisutnost nekoliko malih mjehurića nije važna i neće ni na koji način utjecati na dozu.



8. Istisnite lijek iz štrcaljke u malu čašu u nešto tekućine (ali ne u sok od grejpa). Izbjegavajte svaki kontakt između štrcaljke i tekućine u čaši. Lijek se može promiješati netom prije uzimanja. Promiješajte i odmah popijte cijelu mješavinu. Nakon što se promiješa, lijek treba uzeti odmah nakon pripreme.



9. Nakon uporabe, obrišite samo vanjsku površinu štrcaljke suhom maramicom i vratite je u njezin spremnik. Bijeli čep i cjevčica trebaju ostati u bočici. Zatvorite bočicu priloženim zatvaračem.



Sljedeća primjena

Krenite od 5. točke.

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-861000959

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. travnja 1995.

Datum posljednje obnove odobrenja: 08. 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>