

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

CIKLOSPORIN ALKALOID-INT® 50 mg mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

CIKLOSPORIN ALKALOID-INT® 50 mg mehke kapsule

1 mehka kapsula vsebuje 50 mg ciklosporina.

1 mehka kapsula po 50 mg vsebuje 50,00 mg etanola in 190,00 mg makrogolglicerol hidroksistearata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mehka kapsula

bela želatinasta kapsula

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

V kombinaciji z drugimi imunosupresivi za preprečevanje akutnega in kroničnega zavračanja presadkov, ki se pojavi po alogenski presaditvi ledvic, jeter, srca, srca in pljuč, pljuč ali trebušne slinavke.

Zdravljenje zavračanja presadka pri bolnikih, ki so se predhodno že zdravili z drugimi imunosupresivi.

Preprečevanje in zdravljenje reakcije presadka proti prejemniku (GVHD – graft-versus-host disease) po alogenski presaditvi kostnega mozga.

Zdravljenje hudih oblik luskavice, še posebej ob prisotnosti plakov, ki se jih ne da zadostno zdraviti s standardnim sistemskim zdravljenjem.

Zdravljenje bolnikov s hudim atopijskim dermatitisom, če je standardno zdravljenje neustrezno ali neučinkovito.

Zdravljenje od steroidov odvisnega in na steroide odpornega nefrotskega sindroma, ki se pojavi kot posledica okvare glomerulov, kot so bolezen z minimalnimi glomerulnimi spremembami, fokalna segmentna glomeruloskleroza ali membranski glomerulonefritis pri odraslih in otrocih, pri katerih glukokortikoidi ali alkilirajoča zdravila niso dovolj učinkovita ali so povezana z nesprejemljivim tveganjem.

Zdravilo CIKLOSPORIN ALKALOID-INT se lahko uporablja za doseganje in vzdrževanje remisije bolezni ter za vzdrževanje s steroidi inducirane remisije, kar omogoča zmanjšanje odmerka kortikosteroidov.

Zdravljenje hudega, aktivnega revmatoidnega artritisa pri odraslih, če je standardno zdravljenje z vsaj enim visoko učinkovitim protirevmatičnim zdravilom, ki vpliva na imunsko odzivnost (DMARD) (npr. metotreksatom v majhnih odmerkih), nezadostno.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Peroralna uporaba

Dnevni odmerek zdravila CIKLOSPORIN ALKALOID-INT moramo vedno razdeliti na dva odmerka.

Bolnik naj pogoltne cele kapsule.

Da se izognemo tveganju za pojav neželenih učinkov (če so krvne koncentracije prevelike) ali zavrnitvi presadka (če so krvne koncentracije premajhne), moramo pri bolnikih po presaditvi organa redno spremljati koncentracije ciklosporina v krvi.

Zaradi možnih razlik v biološki uporabnosti ciklosporina pri posameznih oblikah za peroralno uporabo bolniki ne smejo preiti z ene peroralne oblike ciklosporina na drugo, ne da bi jim ob tem ustrezno spremljali koncentracije ciklosporina v krvi, koncentracije kreatinina v serumu in krvni tlak. Iz tega razloga je smiselno predpisovanje zdravila po zaščitenem imenu.

Za spremljanje koncentracije ciklosporina v polni krvi se priporoča specifično monoklonsko protitelo (merjenje osnovne učinkovine); prav tako se lahko uporabi metoda HPLC, ki tudi meri osnovno učinkovino. Če se uporabi plazma ali serum, je treba upoštevati standardni ločevalni protokol (čas in temperatura). Za začetno spremljanje bolnikov s presajenimi jetri se uporabi specifično monoklonsko protitelo ali pa se izvajajo vzporedna merjenja s specifičnim in nespecifičnim monoklonskim protitelesom, tako da se zagotovi odmerek, ki omogoča ustrezno imunosupresijo.

Poleg koncentracije ciklosporina v krvi na klinično stanje bolnika vplivajo tudi drugi dejavniki. Rezultati so zato samo vodilo za odmerjanje in jih je treba uporabljati skupaj z drugimi kliničnimi in laboratorijskimi parametri.

Če je absorpcija zmanjšana zaradi gastrointestinalnih obolenj, bo morda potreben večji peroralni odmerek ali intravenski odmerek ciklosporina.

Presaditev organov

Zdravljenje z zdravilom CIKLOSPORIN ALKALOID-INT je treba začeti najkasneje 12 ur pred operacijo z odmerkom 10 do 15 mg/kg/dan, razdeljenem na dva ločena odmerka. Bolniki morajo ta dnevni odmerek prejemati še 1 teden do 2 tedna po operaciji, nato pa je treba dnevni odmerek postopoma zmanjševati glede na koncentracijo ciklosporina v krvi in sicer do vzdrževalnega odmerka 2 do 6 mg/kg/dan, razdeljenega na dva ločena odmerka.

Če bolnik jemlje zdravilo CIKLOSPORIN ALKALOID-INT skupaj z drugimi imunosupresivi (npr. s kortikosteroidi ali kot del kombinacije več zdravil), se uporabljajo manjši odmerki (npr. na začetku 3 do 6 mg/kg/dan, razdeljeno na dva ločena odmerka).

Presaditev kostnega mozga

Za preprečevanje reakcije presadka proti prejemniku (GVHD) se v začetku ciklosporin običajno kratkotrajno uporablja skupaj z metotreksatom. Optimalni odmerek moramo individualno prilagoditi. Večinoma moramo zdravljenje začeti 1 dan do 2 dneva pred presaditvijo kostnega mozga z intravenskim dajanjem ciklosporina (odmerek 2,5 do 5 mg/kg/dan). Ta odmerek zdravila nadomestimo s peroralnim odmerkom, takoj ko bolnik lahko vzame zdravilo peroralno (večinoma 12,5 mg/kg/dan). S peroralnim zdravljenjem nadaljujemo še vsaj 3 do 6 mesecev, odmerek nato postopoma zmanjšamo in potem zdravljenje prekinemo.

Alternativna režima zdravljenja sta intravenska aplikacija ciklosporina v obliki monoterapije v odmerku 5 mg/kg/dan (od - 1. do 3. dneva) in 3 mg/kg/dan (od 4. do 14. dneva) ali kombinirano zdravljenje intravensko apliciranega ciklosporina v odmerku 3 do 5 mg/kg/dan in kortikosteroidov. V teh primerih je treba čim prej preiti na peroralno zdravljenje in ga potem nadaljevati dalj časa.

Če začnemo zdravljenje samo z zdravilom CIKLOSPORIN ALKALOID-INT, je priporočljiv odmerek 12,5 do 15 mg/kg/dan v dveh ločenih odmerkih, zdravljenje pa začnemo dan pred presaditvijo.

Pri nekaterih bolnikih so po prekinitvi zdravljenja s ciklosporinom opazili GVHD, ki pa so se običajno ugodno odzvali na ponovno uvedbo zdravljenja. Odmerki za zdravljenje blage, kronične GVHD so majhni.

Nefrotski sindrom

Če je delovanje ledvic normalno, je priporočen peroralni odmerek za *indukcijo remisije* 5 mg/kg/dan pri odraslih, razdeljen na dva ločena odmerka, in 6 mg/kg/dan pri otrocih. Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic začetni odmerek ne sme biti večji od 2,5 mg/kg/dan.

Pri otrocih je priporočljivo merjenje koncentracije ciklosporina pred naslednjim odmerkom, da se izognemo prevelikemu odmerjanju.

Pri fokalni segmentni glomerulosklerozi je lahko koristna kombinacija ciklosporina in kortikosteroidov.

Če se pri zdravljenju bolezni z minimalnimi glomerulnimi spremembami in fokalne segmentne glomeruloskleroze učinkovitost zdravljenja ne pokaže po 3 mesecih, pri zdravljenju membranskega glomerulonefritisa pa po 6 mesecih, moramo zdravljenje s ciklosporinom prekiniti.

Odmerek moramo prilagoditi individualno glede na učinek (proteinurija) in varnost (predvsem koncentracija kreatinina v serumu), vendar pa odmerek ne sme biti večji od 5 mg/kg/dan pri odraslih in 6 mg/kg/dan pri otrocih.

V času *vzdrževalnega zdravljenja* je treba odmerek postopoma zmanjševati, dokler ne dosežemo najmanjše terapevtsko učinkovite koncentracije.

Revmatoidni artritis

V prvih 6 tednih zdravljenja je priporočljiv odmerek 2,5 mg/kg/dan, razdeljen na dva ločena odmerka. Glede na bolnikovo prenašanje zdravila lahko odmerek zmanjšamo. Če klinični učinek ni zadosten, dnevni odmerek postopoma povečujemo, vendar pa dnevni odmerek običajno ni večji od 4 mg/kg/dan. V posameznih primerih lahko

odmerek povečamo do 5 mg/kg/dan. Če odmerek prehitro povečamo, obstaja tveganje za preveliko odmerjanje zdravila.

Za bolnike, lažje od 80 kg, kapsule z jakostjo 100 mg lahko niso primerne za natančno titracijo odmerka.

V času vzdrževalnega zdravljenja je treba odmerek individualno prilagoditi do najmanjšega učinkovitega odmerka.

Zdravilo CIKLOSPORIN ALKALOID-INT se lahko uporablja skupaj z majhnimi odmerki kortikosteroidov in/ali nesteroidnih antirevmatikov (glejte tudi poglavje "4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij").

Luskavica

Zaradi velikih razlik v izražanju bolezni je zdravljenje luskavice prilagojeno posamezniku. Priporočen začetni odmerek za *indukcijo remisije* bolezni je 2,5 mg/kg/dan, razdeljen na dva ločena peroralna odmerka. Če se bolnikovo stanje ne izboljša po 1 mesecu, je treba dnevni odmerek postopoma povečati do največ 5 mg/kg/dan. Če pri bolnikih s psoriaznimi lezijami po 6 tednih zdravljenja z odmerkom 5 mg/kg/dan ni zadostnega izboljšanja ali če klinično učinkovit odmerek ni sprejemljiv z vidika uveljavljenih smernic za varnost zdravila, moramo zdravljenje prekiniti.

Pri bolnikih, pri katerih je zaradi njihovega stanja potrebno hitro izboljšanje, lahko začnemo zdravljenje z odmerkom 5 mg/kg/dan. Ko dosežemo ustrezen odziv, lahko zdravljenje z zdravilom CIKLOSPORIN ALKALOID-INT prekinemo. Če zopet pride do poslabšanja bolezni, lahko ponovno uvedemo zdravljenje z zdravilom CIKLOSPORIN ALKALOID-INT v odmerkih, ki so se že prej pokazali kot klinično učinkoviti. Pri nekaterih bolnikih je potrebno tudi kontinuirano vzdrževalno zdravljenje.

V času *vzdrževalnega zdravljenja* je treba odmerek individualno titrirati do najmanjše klinično učinkovite koncentracije, vendar odmerek ne sme biti večji od 5 mg/kg/dan in mora biti razdeljen na dva ločena odmerka.

Atopijski dermatitis

Zaradi velikih razlik v izražanju bolezni je zdravljenje prilagojeno posamezniku. Priporočen odmerek je 2,5 do 5 mg/kg/dan, ki ga bolnik jemlje peroralno v dveh ločenih odmerkih največ 8 tednov. Če po dveh tednih jemanja začetnega odmerka 2,5 mg/kg/dan ni zadovoljivega izboljšanja, lahko odmerek povečamo na največ 5 mg/kg/dan. Pri zelo hudih primerih lahko bolezen nadzorujemo z začetnim odmerkom 5 mg/kg/dan. Ko dosežemo zadovoljivo izboljšanje stanja, odmerek postopno zmanjšujemo in zdravljenje končamo.

Način uporabe

Območje odmerkov služi le kot vodilo. Da bi dosegli optimalne terapevtske koncentracije pri posameznem bolniku, moramo rutinsko spremljati koncentracije ciklosporina v krvi. Koncentracije lahko spremljamo z metodo RIA, ki temelji na uporabi monoklonskih protiteles.

Celotni dnevni odmerek mora bolnik vedno vzeti v dveh ločenih odmerkih, ki naj ju zmeraj vzame ob istem času dneva, čas med dvema odmerkoma pa naj bo približno enak. Priporočljivo je, da bolnik vzame ločena odmerka zjutraj in zvečer.

Zdravilo CIKLOSPORIN ALKALOID-INT lahko bolnik vzame skupaj s hrano ali brez nje.

Kapsulo zdravila CIKLOSPORIN ALKALOID-INT mora bolnik pogoltniti celo, skupaj s tekočino.

Zamenjava drugih zdravil, ki vsebujejo ciklosporin in se jemljejo peroralno, z zdravilom CIKLOSPORIN ALKALOID-INT

Pred zamenjavo drugih zdravil, ki vsebujejo ciklosporin in se jemljejo peroralno, z zdravilom CIKLOSPORIN ALKALOID-INT moramo bolniku izmeriti najmanjše koncentracije ciklosporina v krvi, koncentracije kreatinina v serumu in krvni tlak (t.j. v času uporabe drugih zdravil, ki vsebujejo ciklosporin in se jemljejo peroralno). Bolnik mora po zamenjavi jemati enak dnevni odmerek zdravila CIKLOSPORIN ALKALOID-INT, kot ga je jemal pri predhodnem zdravilu, ki vsebuje ciklosporin (pretvorba iz mg v mg). Po 4 do 7 dneh je priporočljivo preveriti najmanjše koncentracije ciklosporina v krvi, kreatinin v serumu in krvni tlak. Če je potrebno, moramo odmerek zdravila CIKLOSPORIN ALKALOID-INT ustrezno prilagoditi. V prvih dveh mesecih po zamenjavi zdravila (npr. po 2, 4 in 8 tednih) bodo morda potrebne dodatne meritve in ustrezna prilagoditev odmerka.

Odmerjanje pri bolnikih z insuficienco ledvic

Posebne raziskave farmakokinetike ciklosporina pri bolnikih po presaditvi z motnjami v delovanju ledvic niso bile izvedene. Posebna previdnost je potrebna, če se po začetku zdravljenja z zdravilom CIKLOSPORIN ALKALOID-INT hitro povečajo koncentracije kreatinina v serumu (tudi če so še v območju normalnih vrednosti). Porast koncentracij kreatinina v serumu ali zmanjšanje očistka kreatinina lahko tudi kaže na akutno zavrnitveno reakcijo, še posebej pri presaditvi ledvice. Začetek zdravljenja z zdravilom CIKLOSPORIN ALKALOID-INT in nadaljnje prilagoditve odmerka pri bolnikih z obstoječimi motnjami v delovanju ledvic smemo izvajati po skrbnem razmisleku o koristih in tveganjih ter ob tem upoštevati celotno klinično sliko in koncentracije ciklosporina v krvi.

Pri bolnikih z nefrotskim sindromom in zmernimi motnjami v delovanju ledvic (začetne koncentracije kreatinina v serumu pri odraslih $< 200 \mu\text{mol/L}$ in pri otrocih $< 140 \mu\text{mol/L}$) ne smemo preseči začetnega odmerka $2,5 \text{ mg}$ ciklosporina/kg telesne mase na dan. Bolnike moramo skrbno spremljati.

Odmerjanje pri bolnikih z motnjami v delovanju jeter

Motnje v delovanju jeter lahko v nekaterih primerih pomembno spremenijo farmakokinetiko ciklosporina. Koncentracije ciklosporina v krvi (C_{min}) moramo pri bolnikih z motnjami v delovanju jeter skrbno spremljati in ustrezno prilagoditi odmerek.

Pri luskavici moramo zdravljenje z zdravilom CIKLOSPORIN ALKALOID-INT prekiniti, če so vrednosti jetrnih encimov in koncentracije bilirubina dvakrat večje kot na začetku.

Pri bolnikih z nefrotskim sindromom in hudimi motnjami v delovanju jeter moramo začetni odmerek zmanjšati za 25 % do 50 %.

Starejši bolniki

Izkušnje z uporabo ciklosporina pri starejših bolnikih so omejene, vendar pri priporočenih odmerkih niso opazili posebnih težav. Dejavniki, povezani s starostjo, kot je motnja v delovanju ledvic, zahtevajo strog nadzor in morebitno prilagoditev odmerjanja.

Otroci

Izkušnje pri otrocih so omejene. Vendar pa so ciklosporin v priporočenih odmerkih brez posebnih težav uporabljali pri otrocih od 1 leta dalje. V več študijah so otroci potrebovali večji odmerek ciklosporina na kilogram telesne mase kot odrasli in so ta odmerek dobro prenašali; pri odmerkih, večjih od zgornje meje priporočenega območja odmerkov, so otroci bolj dovzetni za zadrževanje tekočine v telesu, konvulzije in hipertenzijo, vendar se ti učinki odzivajo na zmanjšanje odmerka.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov.
- Ciklosporin je kontraindiciran pri bolnikih z luskavico in atopijskim dermatitisom z nenormalnim delovanjem ledvic, nenadzorovano hipertenzijo, nenadzorovanimi okužbami ali s katero koli obliko malignega obolenja, razen z malignimi obolenji kože (glejte poglavje "4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi").
- Ciklosporin je kontraindiciran pri bolnikih z revmatoidnim artritisom z nenormalnim delovanjem ledvic, nenadzorovano hipertenzijo, nenadzorovanimi okužbami ali s katero koli obliko malignega obolenja.
- Motnje v delovanju ledvic, razen pri bolnikih z nefrotskim sindromom in blago do zmerno ledvično insuficienco.
- Ciklosporin je kontraindiciran pri bolnikih z luskavico, ki se zdravijo s psoralenom in obsevanjem s svetlobo UVA, z obsevanjem s svetlobo UVB, premogovim katranom, z radiacijsko terapijo in drugimi imunosupresivi.
- Ciklosporin je kontraindiciran pri bolnikih z nefrotskim sindromom z nenadzorovano hipertenzijo, nenadzorovanimi okužbami ali s katero koli obliko malignega obolenja.
- Ciklosporina ne smemo uporabljati za zdravljenje revmatoidnega artritisa pri otrocih in mladostnikih, ker so v tej populaciji izkušnje z zdravljenjem omejene.
- Sočasno zdravljenje s takrolimusom je še posebej kontraindicirano.
- Sočasna uporaba s *Hypericum perforatum* (šentjanževko) izrazito zmanjša koncentracije ciklosporina v plazmi, kar lahko vodi do izgube terapevtskega učinka (glejte poglavje "4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij").

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo CIKLOSPORIN ALKALOID-INT lahko predpisujejo samo zdravniki, ki so specializirani za presaditve organov, dermatologijo, nefrologijo ali revmatologijo. Bolnike moramo zdraviti v ustreznih ustanovah s primerno laboratorijsko opremo in ostalo zdravstveno podporo. Odgovorni zdravnik mora imeti na voljo vse informacije, ki so potrebne za spremljanje bolnika.

Tako kot drugi imunosupresivi tudi ciklosporin povečuje tveganje za razvoj limfomov ali drugih malignih obolenj, še zlasti na koži. Zdi se, da je povečano tveganje bolj povezano z intenzivnostjo in trajanjem imunosupresije kot s specifičnostjo učinkovin. Zato je treba shemo zdravljenja, ki vključuje več imunosupresivov (vključno s ciklosporinom), uporabljati previdno, saj to lahko vodi do limfoproliferativnih motenj in tumorjev čvrstih organov, pri katerih so v posameznih primerih poročali o smrtnih izidih.

Ciklosporina bolniki ne smejo uporabljati skupaj z drugimi zaviralci kalcinevrina, kot je takrolimus, ker lahko v tem primeru pričakujemo povečanje neželenih učinkov (glejte poglavje "4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij") brez izboljšanja učinkovitosti.

Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo CIKLOSPORIN ALKALOID-INT, se je treba izogibati uporabi diuretikov, ki zadržujejo kalij, zdravil, ki vsebujejo kalij, zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II in velikemu vnosu kalija s hrano.

Grenivkin sok lahko zviša koncentracije ciklosporina v krvi preko interakcij s citokromom P450. Vendar pa se obseg sprememb v koncentraciji ciklosporina v krvi razlikuje med posameznimi primeri in ga ne moremo napovedati. Grenivkinega soka zato bolniki ne smejo uživati skupaj z zdravilom CIKLOSPORIN ALKALOID-INT.

Uporabi zdravil, ki lahko povzročijo hiperplazijo dlesni (npr. nifedipin), se morajo izogibati bolniki, pri katerih pride v času uporabe zdravila CIKLOSPORIN ALKALOID-INT do proliferacije dlesni (glejte poglavje "4.8 Neželeni učinki").

Pri uporabi inaktiviranih cepiv ali toksoidnih cepiv moramo imunski odziv vedno nadzorovati s pomočjo določanja titra (glejte poglavje "4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij").

Med zdravljenjem s ciklosporinom je lahko cepljenje manj učinkovito; izogniti se je treba uporabi živih oslabljenih cepiv.

Previdnost je potrebna pri bolnikih s hiperurikemijo, saj lahko ciklosporin povzroči nadaljnje povečanje koncentracij sečne kisline. Pogost in lahko resen zaplet, povečanje serumskega kreatinina in sečnine, se lahko pojavi v prvih nekaj tednih zdravljenja z zdravilom CIKLOSPORIN ALKALOID-INT. Te funkcijske spremembe so od odmerka odvisne in reverzibilne in se običajno odzovejo na zmanjšanje odmerka.

Ciklosporin lahko okvari delovanje ledvic. Med dolgotrajnim zdravljenjem se lahko pri nekaterih bolnikih razvijejo strukturne spremembe v ledvicah (npr. intersticijska fibroza), ki jih pri bolnikih s presajeno ledvico moramo ločiti od sprememb zaradi kronične zavrnitve. Zato je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom CIKLOSPORIN ALKALOID-INT določiti zanesljivo začetno koncentracijo kreatinina. Prve tri mesece zdravljenja moramo serumske koncentracije kreatinina in sečnine določati vsaka dva tedna.

Če se po presaditvi ledvice pri bolnikih, ki imajo zelo velike koncentracije ciklosporina v krvi, vrednosti, ki kažejo na delovanje ledvic, stalno slabšajo in se ne odzivajo na zmanjšanje odmerka, je treba opraviti obsežne diagnostične teste npr. biopsijo ledvice.

Zdravilo CIKLOSPORIN ALKALOID-INT lahko povzroči tudi od odmerka odvisna reverzibilna povečanja serumskega bilirubina in občasno jetrnih encimov (glejte

poglavje "4.8 Neželeni učinki") in lahko okvari jetrno funkcijo, zato moramo rutinsko spremljati parametre jetrne funkcije.

Pri bolnikih, zdravljenih s ciklosporinom, obstajajo sistematično zbrana in spontana poročila o hepatotoksičnosti in okvari jeter, vključno s holestazo, zlatenico, hepatitisom in odpovedjo jeter. Večina poročil je vključevala bolnike z izrazitimi komorbidnimi motnjami, že obstoječimi boleznimi in drugimi motečimi dejavniki, vključno z zapleti zaradi okužb in sočasno uporabo drugih zdravil z morebitnim hepatotoksičnim učinkom. V nekaterih primerih, večinoma pri bolnikih s presadki, so poročali o smrtnih izidih (glejte poglavje "4.8 Neželeni učinki"). Zahteva se natančno spremljanje parametrov, s katerimi se ocenjujeta ledvična in jetrna funkcija. V primeru nenormalnih vrednosti bo morda potrebno zmanjšanje odmerka.

Pri starejših bolnikih je treba še posebej skrbno spremljati ledvično funkcijo.

Za spremljanje koncentracije ciklosporina v polni krvi se priporoča specifično monoklonsko protitelo (merjenje osnovne učinkovine); prav tako se lahko uporabi metoda HPLC, ki tudi meri osnovno učinkovino. Če se uporabi plazma ali serum, je treba upoštevati standardni ločevalni protokol (čas in temperatura). Za začetno spremljanje bolnikov s presajenimi jetri se uporabi specifično monoklonsko protitelo, ali pa se izvajajo vzoredna merjenja s specifičnim in nespecifičnim monoklonskim protitelesom, tako da se zagotovi odmerek, ki omogoča ustrezno imunosupresijo.

Ciklosporin poveča tveganje hiperkaliemije, zlasti pri bolnikih z ledvično disfunkcijo. Previdnost je potrebna tudi pri sočasni uporabi ciklosporina z zdravili, ki zadržujejo kalij (npr. diuretiki, ki zadržujejo kalij, zaviralci angiotenzinske konvertaze, antagonist receptorjev angiotenzina II), in zdravili, ki vsebujejo kalij ter pri bolnikih, ki so na dieti, bogati s kalijem. V teh situacijah se priporoča kontrola koncentracije kalija.

Ciklosporin poveča očistek magnezija. To lahko povzroči simptomatsko hipomagnezijo, zlasti v peritransplantacijskem obdobju. Zato se priporoča kontrola koncentracij magnezija v serumu v tem obdobju, zlasti če so prisotni nevrološki simptomi/znaki. Po potrebi se daje magnezijev dodatek.

Med zdravljenjem s ciklosporinom je treba rutinsko nadzorovati krvni tlak (glejte poglavje "4.8 Neželeni učinki"). Če hipertenzije ne moremo nadzorovati z ustreznim zdravljenjem z antihipertenzivi, moramo zdravljenje z zdravilom CIKLOSPORIN ALKALOID-INT prekiniti.

Pri jemanju ciklosporina se lahko pojavi reverzibilno povečanje koncentracij lipidov v krvi, zato je priporočljivo merjenje koncentracije lipidov v krvi pred začetkom zdravljenja in po enem mesecu zdravljenja. Če se koncentracija lipidov v krvi poveča, je treba omejiti vnos maščob s hrano in/ali zmanjšati odmerek ciklosporina.

Priporočljivi so rutinski zobozdravstveni pregledi (npr. vsake tri mesece). Da bi preprečili ali zmanjšali hiperplazijo dlesni, je treba zobe strokovno očistiti in bolnika poučiti o potrebnih ukrepih za osebno zobno higieno.

Pri zdravljenju s ciklosporinom se poveča pogostnost kožnih tumorjev, zlasti v primerih zdravljenja luskavice ali atopijskega dermatitisa. Zato moramo bolnike posvariti, naj se izogibajo pretiranemu izpostavljanju UV svetlobi in nezaščitenemu izpostavljanju soncu, poleg tega pa sočasno ne smejo biti obsevani z ultravijoličnimi žarki B ali prejemati fotokemoterapije (PUVA). Priporočljivo je rutinsko pregledovanje kože in histološki pregledi sumljivih sprememb.

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z nezdravljenimi akutnimi okužbami. Tako kot druga imunosupresivna zdravila tudi ciklosporin pri bolnikih poveča dovzetnost za razvoj številnih bakterijskih, glivičnih, parazitskih in virusnih okužb, pogosto z oportunističnimi patogeni.

Pri bolnikih, ki so prejeli ciklosporin, so opažali aktivacijo latentne okužbe s poliomavirusom, ki lahko vodi do nefropatije, povezane s poliomavirusom (PVAN), zlasti do nefropatije, povezane z virusom BK (BKVN), ali do progresivne multifokalne levkoencefalopatije, povezane z virusom JC (PML). Ta stanja so pogosto povezana z veliko skupno imunosupresivno obremenitvijo, zato jih morajo zdravniki upoštevati v diferencialni diagnozi pri imunosuprimiranih bolnikih, ki se jim slabša delovanje ledvic ali imajo nevrološke simptome. Poročali so o hudih primerih in/ali smrtnih izidih, zato je treba zlasti pri bolnikih, vključenih v dolgotrajno multiplo imunosupresivno zdravljenje, uporabiti učinkovite preventivne in terapevtske strategije.

Pri sočasni uporabi lerkanidipina s ciklosporinom se priporoča previdnost (glejte poglavje "4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij").

Ciklosporin lahko poveča krvno koncentracijo sočasno uporabljenih zdravil, ki so substrati P-glikoproteina (Pgp), kot je aliskiren (glejte poglavje "4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij").

Rutinsko določanje najmanjše koncentracije ciklosporina v polni krvi je pomemben varnostni ukrep v okviru spremljanja zdravljenja bolnikov po presaditvi (glejte poglavje "4.2 Odmerjanje in način uporabe", razdelek "Presaditev organov").

Upoštevati je treba, da je določitev koncentracije ciklosporina v polni krvi, plazmi ali serumu le eden od dejavnikov, ki prispevajo h klinični oceni bolnikovega stanja. Koncentracije ciklosporina v krvi naj bodo zato le priporočila za zdravljenje, ki jih je treba dopolniti z dodatnimi kliničnimi in laboratorijskimi parametri.

Ciklosporin lahko poveča tveganje za benigno intrakranialno hipertenzijo. Bolnike z znaki povečanega intrakranialnega tlaka je treba pregledati. Če je diagnosticirana benigna intrakranialna hipertenzija, je treba zdravljenje s ciklosporinom prekiniti zaradi možnega tveganja trajne izgube vida.

Dodatni previdnostni ukrepi pri nefrotskem sindromu

Ker lahko zdravilo CIKLOSPORIN ALKALOID-INT zmanjša delovanje ledvic, je nujno pogosto spremljanje njihovega delovanja. Če so koncentracije kreatinina v serumu pri več kot eni meritvi za več kot 30 % večje kot na začetku zdravljenja, je treba odmerek zdravila CIKLOSPORIN ALKALOID-INT zmanjšati za 25 do 50 %. Pri bolnikih z nenormalnim delovanjem ledvic na začetku zdravljenja moramo zdravljenje začeti z odmerkom 2,5 mg/kg/dan in jih skrbno spremljati.

Zavedati se je treba, da lahko sam nefrotski sindrom povzroči spremembe delovanja ledvic. Tako so v povezavi z zdravljenjem s ciklosporinom opazili strukturne spremembe ledvic, ki pa niso bile povezane s povečanimi koncentracijami kreatinina v serumu. Pri bolnikih, ki se več kot eno leto zdravijo s ciklosporinom, je za oceno napredka ledvične bolezni in obsega s ciklosporinom povezanih sočasnih sprememb ledvične morfolologije indicirana biopsija ledvic.

Pri bolnikih z nefrotskim sindromom, ki se zdravijo z imunosupresivi (vključno s ciklosporinom) so poročali o malignih obolenjih (vključno s Hodgkinovim limfomom).

Podatki o dolgotrajnem zdravljenju nefrotskega sindroma s ciklosporinom so omejeni. V kliničnih preskušanjih so se bolniki zdravili 1 do 2 leti. Dolgotrajno zdravljenje je lahko sprejemljivo, če se ob ohranitvi očistka kreatinina pomembno zmanjša proteinurija in če se izvajajo zadostni previdnostni ukrepi.

Dodatni previdnostni ukrepi pri revmatoidnem artritisu

Ker lahko zdravilo CIKLOSPORIN ALKALOID-INT zmanjša delovanje ledvic, moramo pred začetkom zdravljenja v vsaj dveh meritvah določiti zanesljivo začetno koncentracijo kreatinina v serumu. Koncentracije kreatinina v serumu moramo po tem tedensko spremljati še en mesec. Naslednje 3 mesece zdravljenja moramo koncentracijo kreatinina v serumu spremljati vsaka 2 tedna, kasneje pa vsak mesec. Pogostejše kontrole so potrebne ob povečanju odmerka zdravila CIKLOSPORIN ALKALOID-INT, če uvedemo sočasno zdravljenje z nesteroidnimi antirevmatiki ali povečamo njihov odmerek.

Če so pri več meritvah koncentracije kreatinina v serumu za več kot 30 % nad začetno vrednostjo, moramo odmerek zdravila CIKLOSPORIN ALKALOID-INT zmanjšati. Če so koncentracije kreatinina v serumu povečane za več kot 50 %, moramo odmerek zmanjšati za 50 %. Ta priporočila veljajo, tudi če so koncentracije znotraj območja normalnih laboratorijskih vrednosti. Če se koncentracije kreatinina v serumu po 1 mesecu ne zmanjšajo, moramo zdravljenje z zdravilom CIKLOSPORIN ALKALOID-INT prekiniti.

Zdravljenje moramo prekiniti tudi, če hipertenzije, ki se pojavi zaradi zdravljenja, ne moremo nadzorovati z ustreznim zdravljenjem z antihipertenzivi.

Tako kot pri drugih dolgotrajnih zdravljenjih z imunosupresivi, obstaja povečano tveganje za pojav limfoproliferativnih bolezni. Pri sočasni uporabi zdravila CIKLOSPORIN ALKALOID-INT z metotreksatom svetujemo previdnost.

Pri zdravljenju revmatoidnega artritisa ter ob upoštevanju varnosti bolnika moramo izvajati dodatne kontrole v skladu z naslednjih časovnim okvirom:

- hematološki profil (število rdečih krvnih celic, levkocitov in trombocitov): na začetku in nato vsake 4 tedne
- vrednosti jetrnih encimov: na začetku in nato vsake 4 tedne
- stanje urina: na začetku in nato vsake 4 tedne
- krvni tlak: na začetku in nato naslednje 3 mesece vsaka 2 tedna; kasneje vsake 4 tedne
- merjenje koncentracije kalija, lipidov: na začetku in nato vsake 4 tedne.

Iz kliničnih študij so na voljo izkušnje z zdravljenjem do 12 mesecev, za daljša obdobja zdravljenja pa trenutno ni zadostnih izkušenj. Če po 3 mesecih zdravljenja ni učinka, moramo zdravljenje s ciklosporinom prekiniti.

Dodatni previdnostni ukrepi pri luskavici

Ker lahko zdravilo CIKLOSPORIN ALKALOID-INT zmanjša delovanje ledvic, moramo pred zdravljenjem v vsaj dveh meritvah določiti zanesljivo začetno

koncentracijo kreatinina v serumu. Koncentracije kreatinina v serumu moramo prve 3 mesece zdravljenja spremljati vsaka 2 tedna, kasneje pa enkrat na mesec. Če so koncentracije kreatinina v serumu za več kot 30 % nad začetno vrednostjo in so kontinuirano povečane pri več kot eni meritvi, moramo odmerek zdravila CIKLOSPORIN ALKALOID-INT zmanjšati za 25 % do 50 %. Če so koncentracije kreatinina v serumu povečane za več kot 50 %, moramo odmerek zmanjšati za 50 %. Ta priporočila veljajo, tudi če so koncentracije znotraj območja normalnih laboratorijskih vrednosti. Če se koncentracije kreatinina v serumu po 1 mesecu ne zmanjšajo, moramo zdravljenje z zdravilom CIKLOSPORIN ALKALOID-INT prekiniti.

Zdravljenje moramo prekiniti tudi, če hipertenzije, ki se pojavi zaradi zdravljenja, ne moremo nadzorovati z ustreznim zdravljenjem z antihipertenzivi.

Starejše bolnike zdravimo samo, če jih luskavica izčrpava, ter ob tem pozorno spremljamo delovanje ledvic.

Izkušenj z uporabo zdravila CIKLOSPORIN ALKALOID-INT pri otrocih z luskavico je malo.

Zdravljenje normalno traja 12 tednov. Izkušnje z zdravljenjem, ki traja več kot 24 tednov, so nezadostne. Če se med zdravljenjem z zdravilom CIKLOSPORIN ALKALOID-INT pojavi visok krvni tlak, ki ga ne moremo ustrezno nadzorovati, moramo zdravljenje končati.

O pojavu malignih obolenj (posebej na koži) so poročali pri bolnikih z luskavico, tako pri tistih, ki so prejeli ciklosporin, kot pri tistih, ki so prejeli običajne imunosupresive. Potreben je pregled vseh oblik že obstoječih tumorjev, vključno s kožo in materničnim vratom. Da bi izključili prisotnost kožnega raka, fungoidnega granuloma ali drugih predmalignih obolenj, je v primeru za luskavico netipičnih kožnih lezij pred začetkom zdravljenja z zdravilom CIKLOSPORIN ALKALOID-INT potrebna biopsija kože. Bolnike z malignimi ali predmalignimi spremembami na koži lahko zdravimo z zdravilom CIKLOSPORIN ALKALOID-INT šele po ustreznem zdravljenju teh lezij ali če ni na voljo drugega učinkovitega zdravljenja.

Pri majhnem številu bolnikov z luskavico so se med zdravljenjem s ciklosporinom razvile limfoproliferativne bolezni, ki so bile ob takojšnji prekinitvi zdravljenja reverzibilne. Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom CIKLOSPORIN ALKALOID-INT, se ne smejo sočasno zdraviti še z obsevanjem s svetlobo UVB ali s fotokemoterapijo s psoralenom in obsevanjem z UVA.

Zaradi možnega tveganja za pojav malignih obolenj na koži moramo bolnike v času zdravljenja z zdravilom CIKLOSPORIN ALKALOID-INT opozoriti, naj se izogibajo pretiranemu nezaščitenemu izpostavljanju soncu.

Dodatni previdnostni ukrepi pri atopijskem dermatitisu

Ker lahko zdravilo CIKLOSPORIN ALKALOID-INT zmanjša delovanje ledvic, moramo pred zdravljenjem v vsaj dveh meritvah določiti zanesljivo začetno koncentracijo kreatinina v serumu. Koncentracije kreatinina v serumu moramo prve 3 mesece zdravljenja spremljati vsaka 2 tedna, kasneje pa enkrat na mesec. Če so koncentracije kreatinina v serumu za več kot 30 % nad začetno vrednostjo in so kontinuirano povečane pri več kot eni meritvi, moramo odmerek zdravila CIKLOSPORIN ALKALOID-INT zmanjšati za 25 % do 50 %. Ta priporočila veljajo, tudi če so koncentracije znotraj območja normalnih laboratorijskih vrednosti. Če se

koncentracije kreatinina v serumu po 1 mesecu ne zmanjšajo, moramo zdravljenje z zdravilom CIKLOSPORIN ALKALOID -INT prekiniti.

Zdravljenje moramo prekiniti tudi, če hipertenzije, ki se pojavi zaradi zdravljenja, ne moremo nadzorovati z ustreznim zdravljenjem z antihipertenzivi.

Ker so izkušnje z uporabo ciklosporina pri otrocih z atopijskim dermatitisom omejene, uporaba zdravila CIKLOSPORIN ALKALOID-INT pri otrocih ni priporočljiva.

Starejše bolnike zdravimo samo, če jih atopijski dermatitis izčrpava, ter ob tem pozorno spremljamo delovanje ledvic.

Benigna limfadenopatija je pogosto povezana s širjenjem atopijskega dermatitisa in izgine spontano ali z izboljšanjem bolezni. Limfadenopatijo, ki jo opazimo v povezavi z zdravljenjem s ciklosporinom, moramo skrbno spremljati. Če se kljub izboljšanju bolezni limfadenopatija nadaljuje, moramo narediti preventivno biopsijo, da izključimo možnost limfoma.

Aktivne okužbe z virusom herpes simpleks morajo pred začetkom zdravljenja s ciklosporinom izginiti, zdravljenje z zdravilom CIKLOSPORIN ALKALOID-INT pa moramo prekiniti le, če se med zdravljenjem pojavi huda okužba.

Kožne okužbe z bakterijo *Staphylococcus aureus* niso absolutna kontraindikacija za zdravljenje z zdravilom CIKLOSPORIN ALKALOID-INT, vseeno pa jih moramo zdraviti z ustreznimi protibakterijskimi zdravili. Izogibati se moramo peroralni uporabi eritromicina, ker lahko povzroči povečanje koncentracije ciklosporina v krvi (glejte poglavje "4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij"); če to ni mogoče, je treba skrbno spremljati koncentracije ciklosporina v krvi, delovanje ledvic in možne neželene učinke zdravila CIKLOSPORIN ALKALOID-INT.

Z vidika možnega tveganja za razvoj malignega obolenja kože moramo bolnike, ki jemljejo zdravilo CIKLOSPORIN ALKALOID-INT, opozoriti, naj se izogibajo pretiranemu nezaščitenemu izpostavljanju soncu, sočasno pa ne smejo biti izpostavljeni obsevanju s svetlobo UVB ali se zdraviti s fotokemoterapijo s psoralenom in obsevanjem s svetlobo UVA.

Pomožne snovi zdravila CIKLOSPORIN ALKALOID-INT

Zdravilo vsebuje makrogolglicerol hidroksistearat, ki lahko povzroči želodčne motnje in drisko.

Zdravilo vsebuje etanol:

1 kapsula zdravila CIKLOSPORIN ALKALOID -INT 50 mg mehke kapsule vsebuje 50,00 mg čistega etanola.

Zdravilo vsebuje 12,7 vol% etanola (alkohola), t. j. do 525 mg na odmerek, kar ustreza 13 ml piva ali 6 ml vina na odmerek. Škodljivo je za tiste, ki trpijo za alkoholizmom. Na vsebnost etanola (alkohola) morajo biti pozorne nosečnice in doječe matere, otroci in skupine z velikim tveganjem, kot so bolniki z boleznimi jeter ali epilepsijo.

Uporaba pri pediatrični populaciji ob indikacijah brez transplantacije

Če izvajamo zdravljenje nefrotskega sindroma, pri uporabi zdravila CIKLOSPORIN ALKALOID-INT ni ustreznih izkušenj; uporaba pri otrocih, mlajših od 16 let, ob indikacijah brez transplantacije se, če izvajamo nefrotski sindrom, ne priporoča.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojno delovanje s hrano

Pokazali so, da sočasno uživanje grenivkinega soka poveča biološko uporabnost ciklosporina.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

V spodnjem poglavju so navedena zdravila, za katera so bile interakcije s ciklosporinom v zadostni meri dokazane in veljajo za klinično pomembne.

Različna zdravila povečajo ali zmanjšajo koncentracije ciklosporina v plazmi ali polni krvi, običajno preko zaviranja ali indukcije encimov, ki so vpleteni v presnovo ciklosporina (predvsem CYP3A4). Ciklosporin je tudi zaviralec encima CYP3A4 in efluksnega transportnega P-glikoproteina za več zdravil, v plazmi pa lahko poveča koncentracijo sočasno uporabljenih zdravil, ki so substrati tega encima in/ali transporterja.

Zdravilo vsebuje etanol (glejte poglavje "4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi"). Etanol lahko medsebojno deluje z drugimi zdravili.

Zdravila, ki zmanjšajo koncentracije ciklosporina

Barbiturati, karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, fenobarbital; primidon; griseofulvin; metamizol; nafcilin, sulfadimidin i.v in trimetoprim i.v.; rifampicin; oktretid; probukol; sulfadiazin; orlistat; troglitazon; *Hypericum perforatum* (šentjanževka); tiklopidin, sulfinpirazon, terbinafin, bosentan.

Bolniki, ki se zdravijo s ciklosporinom, ne smejo uporabljati pripravkov/zdravil rastlinskega izvora, ki vsebujejo *Hypericum perforatum*, saj lahko to preko indukcije CYP3A4 povzroči opazno zmanjšanje plazemskih koncentracij ciklosporina in njegove terapevtske učinkovitosti (glejte poglavje "4.3 Kontraindikacije").

Zdravila, ki povečajo koncentracije ciklosporina

Makrolidni antibiotiki (predvsem eritromicin, azitromicin, klaritromicin, josamicin, roksitromicin in pristinamicin); ketokonazol, flukonazol, itrakonazol; vorikonazol, zaviralci kalcijevih kanalčkov (kot so diltiazem, nikardipin, verapamil); metoklopramid; peroralni kontraceptivi; propafenon; danazol; metilprednizolon (velik odmerek); alopurinol; antagonisti histaminskih receptorjev H₂ (cimetidin, ranitidin); klorokin; amiodaron; holna kislina in derivati; bromokriptin; zaviralci proteaz; doksiciklin; imatinib; kolhicin; nefazodon.

Druge pomembne interakcije z zdravili

Previdnost je potrebna pri uporabi ciklosporina skupaj z drugimi zdravili, ki sinergično povzročajo nefrotoksičnost: aminoglikozidi (vključno z gentamicinom in s tobramicinom), amfotericinom B, ciprofloksacinom, vankomicinom, trimetoprimom (skupaj s sulfametoksazolom); nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (vključno z

diklofenakom, naproksenom, sulindakom); melfalanom, antagonisti histaminskih receptorjev H₂ (npr. cimetidinom, ranitidinom); metotreksatom, takrolimusom in sirolimusom (glejte poglavje "4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi").

Sočasno uporabo s takrolimusom je treba preprečiti zaradi povečanega tveganja za nefrotoksičnost.

Med zdravljenjem s ciklosporinom se lahko zmanjša učinkovitost cepljenja; živih oslavljenih cepiv ne smemo uporabljati.

Pri sočasni uporabi ciklosporina z nifedipinom se lahko hitreje razvije hiperplazija dlesni v primerjavi z uporabo samega ciklosporina.

Po sočasni uporabi ciklosporina in lerkanidipina se je vrednost AUC za lerkanidipin trikratno povečala, vrednost AUC za ciklosporin pa se je povečala za 21 %. Zato je ob sočasni uporabi ciklosporina in lerkanidipina potrebna previdnost (glejte poglavje "4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi").

Ciklosporin je zelo močan zaviralec Pgp in lahko povzroči povečanje koncentracije sočasno uporabljenih zdravil, ki so substrati Pgp (npr. aliskiren), v krvi. Po sočasni uporabi ciklosporina in aliskirena se je vrednost C_{max} za aliskiren povečala približno 2,5-kratno, vrednost AUC pa približno 5-kratno. Vendar se farmakokinetični profil za ciklosporin ni bistveno spremenil. Ob sočasni uporabi ciklosporina in aliskirena je potrebna previdnost.

Pri sočasni uporabi zdravila CIKLOSPORIN ALKALOID-INT s kortikosteroidi, metilprednizolonom, prednizonom ali prednizolonom so poročali o povečanem tveganju konvulzij v možganih. To še posebej velja pri velikih odmerkih kortikosteroidov.

Sočasna uporaba diklofenaka in ciklosporina vodi do pomembnega povečanja biološke uporabnosti diklofenaka, kar lahko povzroči reverzibilne motnje ledvične funkcije. Povečanje biološke uporabnosti diklofenaka je verjetno posledica zmanjšanja velikega učinka prvega prehoda diklofenaka. Pri sočasni uporabi nesteroidnih protivnetnih zdravil z majhnim učinkom prvega prehoda (npr. acetilsalicilna kislina) s ciklosporinom, ne pričakujemo povečanja biološke uporabnosti.

Ciklosporin lahko zmanjša očistek digoksina, kolhicina, lovastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina, etopozida in prednizolona ter tako vodi do toksičnosti digoksina ali povečanega tveganja toksičnosti za mišice (vključno z bolečinami in šibkostjo mišic, miozitisom in občasno rabdomiolizo) zaradi kolhicina, lovastatina, pravastatina, simvastatina in atorvastatina.

Če se katero koli izmed teh zdravil uporablja sočasno s ciklosporinom, je potreben skrben klinični nadzor, da se omogoči zgodnje odkrivanje toksičnih pojavnih oblik pri teh zdravilih, čemur sledi zmanjšanje odmerka ali ukinitvev zdravila.

V literaturi in v obdobju trženja so pri sočasni uporabi ciklosporina z lovastatinom, simvastatinom, atorvastatinom, pravastatinom in redko fluvastatinom poročali o primerih miotoksičnosti, vključno z bolečinami v mišicah in oslabeledostjo, miozitisom in rabdomiolizo. Pri sočasni uporabi s ciklosporinom je treba odmerek teh statinov zmanjšati glede na priporočila. Statinsko zdravljenje je treba začasno odložiti ali prekiniti pri bolnikih z znaki in simptomi miopatije ali pri tistih z dejavniki tveganja,

ki imajo predispozicijo za hude poškodbe ledvic, vključno z odpovedjo ledvic, sekundarno glede na rabdomiolizo.

V študijah, pri katerih so uporabili everolimus ali sirolimus v kombinaciji s polnim odmerkom ciklosporina v mikroemulziji, so opazili povečanje koncentracije kreatinina v serumu. Ta učinek je pogosto reverzibilen ob zmanjšanju odmerka ciklosporina. Everolimus in sirolimus sta imela le neznamenit vpliv na farmakokinetične lastnosti ciklosporina. S sočasno uporabo ciklosporina se izrazito poveča koncentracija everolimusa in sirolimusa v krvi.

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi zdravil, ki zadržujejo kalij (npr. diuretiki, ki zadržujejo kalij, zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE), antagonisti receptorjev angiotenzina II), ali zdravil, ki vsebujejo kalij, saj lahko povzročijo izrazito povečanje ravni kalija v serumu (glejte poglavje "4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi").

Ciklosporin lahko povzroči povečanje koncentracije repaglinida v plazmi, s tem pa se poveča tveganje za pojav hipoglikemije.

Priporočila

Kadar je sočasna uporaba zdravil, ki medsebojno delujejo s ciklosporinom, neizogibna, moramo upoštevati naslednja osnovna priporočila:

Med sočasnim zdravljenjem z zdravili, ki imajo sinergistični nefrotoksični učinek, moramo skrbno spremljati delovanje ledvic (posebej koncentracije kreatinina v serumu). Če je delovanje ledvic pomembno zmanjšano, moramo odmerek zdravila, ki ga dajemo sočasno s ciklosporinom, zmanjšati ali razmisliti o drugi obliki zdravljenja.

Pri prejemnikih presadka obstajajo posamezna poročila o znatni, a reverzibilni okvari ledvične funkcije (z ustreznim povečanjem ravni kreatinina v serumu) po sočasni uporabi derivatov fibrične kisline (npr. bezafibrat, fenofibrat).

Zato je treba pri teh bolnikih skrbno spremljati ledvično funkcijo. V primeru občutne okvare ledvične funkcije je treba ukiniti sočasno uporabo drugega zdravila.

Zdravila, ki zmanjšajo ali povečajo biološko uporabnost ciklosporina

Še posebej na začetku zdravljenja ali pri prekinitvi zdravljenja z zdravilom, ki ga bolnik jemlje sočasno s ciklosporinom, moramo pri bolnikih po presaditvi pogosto meriti koncentracije ciklosporina in po potrebi prilagoditi odmerek. Pri bolnikih, ki se ne zdravijo zaradi presaditve, je koristnost spremljanja koncentracij ciklosporina v krvi nejasna, ker odnos med koncentracijo v krvi in kliničnim učinkom ni dobro poznan. Če bolnik sočasno uporablja zdravila, ki povečajo koncentracije ciklosporina, je lahko bolj uporabno pogosto merjenje ledvične funkcije in pozorno spremljanje bolnika v smislu neželenih učinkov, povezanih s ciklosporinom.

Pri bolnikih s hiperplazijo dlesni se moramo izogibati sočasni uporabi nifedipina.

Nesteroidna protivnetna zdravila, za katera je znano, da imajo izrazit učinek prvega prehoda (npr. diklofenak), morajo bolniki jemati v manjših odmerkih, kot so običajno priporočljivi za bolnike, ki ne jemljejo ciklosporina.

Če pri bolnikih z revmatoidnim artritismom sočasno s ciklosporinom uporabljamo nesteroidna protivnetna zdravila, pri katerih je hepatotoksičnost možen neželeni učinek, svetujemo redno spremljanje jetrne funkcije.

Če se digoksin, kolhicin ali zaviralci reduktaze HMG-CoA (statini) uporabljajo sočasno s ciklosporinom, je potreben skrben klinični nadzor, da se omogoči zgodnje odkrivanje toksičnih pojavnih oblik pri teh zdravilih, čemur sledi zmanjšanje odmerka ali ukinitvev zdravila.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Izkušnje z uporabo ciklosporina pri nosečnicah so omejene.

Ciklosporin pri poskusnih živalih ni pokazal teratogenega učinka. Omejene izkušnje o varnosti uporabe ciklosporina pri nosečnicah niso pokazale nobenih znakov teratogenih učinkov. Ciklosporin prehaja v placento. Vendar pa začetne izkušnje pri bolnicah po presaditvi kažejo, da ciklosporin, tako kot tudi drugi imunosupresivi, poveča verjetnost določenih zapletov med nosečnostjo, kot so preeklampsija in prezgodnji porod z zmanjšano porodno maso otroka. Zdravilo CIKLOSPORIN ALKALOID-INT smemo dajati nosečnicam le, če so koristi večje od tveganja. Nosečnice, ki se zdravijo z zdravilom CIKLOSPORIN ALKALOID-INT, moramo pozorno spremljati.

Dojenje

Ciklosporin se izloča v materino mleko, zato ženske, ki se zdravijo z zdravilom CIKLOSPORIN ALKALOID-INT, ne smejo dojiti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatki o vplivu ciklosporina na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso na voljo.

Zdravilo vsebuje etanol (glejte poglavje "4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi"), ki lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Mnogi neželeni učinki ciklosporina so odvisni od odmerka in se jim lahko izognemo z zmanjšanjem odmerka. Neželeni učinki so na splošno enaki pri vseh indikacijah, vendar se pojavljajo z različno pogostnostjo. Zaradi večjega začetnega odmerka in daljšega vzdrževalnega zdravljenja, ki sta potrebna po presaditvi, so neželeni učinki pogostejši in običajno resnejši pri bolnikih po presaditvi kot pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi drugih indikacij.

Anafilaktoidne reakcije so opazili po i. v. uporabi zdravil s ciklosporinom, ki vsebujejo polietoksilirano ricinusovo olje.

Infekcijske in parazitske bolezni

Pri bolnikih, zdravljenih z imunosupresivnimi zdravili, vključno s ciklosporinom in režimi, ki so vključevali ciklosporin, obstaja povečano tveganje za okužbe (virusne, bakterijske, glivične, parazitske) (glejte poglavje 4.4). Pojavijo se lahko tako splošne kot lokalizirane okužbe. Že obstoječe okužbe se lahko tudi poslabšajo, reaktivacija okužb s poliomavirusom pa lahko vodi do nefropatije, povezane s poliomavirusom (PVAN), ali do progresivne multifokalne levkopatije, povezane z virusom JC (PML). Poročali so o hudih primerih in/ali smrtnih izidih.

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Pri bolnikih, zdravljenih z imunosupresivnimi zdravili, vključno s ciklosporinom in režimi, ki so vključevali ciklosporin, obstaja povečano tveganje za pojav limfomov, limfoproliferativnih boleznih in drugih malignih obolenj, zlasti na koži. Maligna obolenja se pogosteje pojavljajo pri intenzivnejšem in dlje trajajočem zdravljenju (glejte poglavje 4.4). Nekateri malignomi lahko povzročijo smrten izid.

Ocene pogostnosti:

zelo pogosti ($\geq 1/10$)

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

zelo redki ($< 1/10.000$), ni znana (iz razpoložljivih podatkov je ni mogoče oceniti)

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Občasni: anemija, trombocitopenija.

Redki: mikroangiopatična hemolitična anemija, hemolitični uremični sindrom.

Bolezni endokrinega sistema

Občasni: Pri nekaterih bolnikih so poročali o maligni neoplaziji ali limfoproliferativnih boleznih, pri katerih sta bili incidenca in porazdelitev podobna kot pri bolnikih, ki se zdravijo s standardnimi imunosupresivi.

Presnovne in prehranske motnje

Zelo pogosti: hiperlipidemija, hiperholesterolemija.

Pogosti: anoreksija, hiperurikemija, hiperkaliemija, hipomagnezemija (glejte poglavje 4.4).

Redki: hiperglikemija.

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: tremor, glavobol, vključno z migreno.

Pogosti: parestezije.

Občasni: znaki encefalopatije, npr. konvulzije, zmedenost, dezorientacija, zmanjšana odzivnost, vznemirjenost, nespečnost, motnje vida, kortikalna slepota, koma, pareza in cerebelarna ataksija.

Redki: motorična polineuropatija.

Zelo redki: Edem optičnega diskusa, vključno s papiloedemom, z morebitno okvaro vida, sekundarno glede na benigno intrakranialno hipertenzijo.

Žilne bolezni

Zelo pogosti: hipertenzija.

Bolezni prebavil

Pogosti: anoreksija, slabost, bruhanje, abdominalna bolečina, diareja, hiperplazija dlesni.

Redki: pankreatitis.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pogosti: nenormalna jetrna funkcija (glejte poglavje "4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi").

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: hipertrichoza.

Občasni: alergijski izpuščaj.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mišični krči, mialgija.

Redki: mišična oslabelost, miopatija.

Bolezni sečil

Zelo pogosti: ledvična okvara (glejte poglavje "4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi").

Motnje reprodukcije in dojk

Redki: menstruacijske motnje, ginekomastija.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: utrujenost.

Občasni: edem, povečanje telesne mase.

Drugi neželeni učinki po začetku trženja zdravila

Pri bolnikih, zdravljenih s ciklosporinom, obstajajo sistematično zbrana in spontana poročila o hepatotoksičnosti in okvari jeter, vključno s holestazo, zlatenico, hepatitisom in odpovedjo jeter. Večina poročil je vključevala bolnike z izrazitimi komorbidnimi motnjami, že obstoječimi boleznimi in drugimi motečimi dejavniki, vključno z zapleti zaradi okužb in sočasno uporabo drugih zdravil z morebitnim hepatotoksičnim učinkom. V nekaterih primerih, večinoma pri bolnikih s presadki, so poročali o smrtnih izidih (glejte poglavje "4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi").

4.9 Preveliko odmerjanje

Vrednost LD₅₀ za ciklosporin pri peroralni aplikaciji znaša 2.329 mg/kg pri miših, 1.480 mg/kg pri podganah in > 1.000 mg/kg pri kuncih. Vrednost LD₅₀ pri intravenski aplikaciji znaša 148 mg/kg pri miših, 104 mg/kg pri podganah in 46 mg/kg pri kuncih.

a) Simptomi zastrupitve

Podatki o prevelikem odmerjanju so omejeni. Po zaužitju odmerkov do 10 g ciklosporina (približno 150 mg/kg) so opazili bruhanje, zaspanost, glavobol, tahikardijo ter pri nekaterih bolnikih tudi zmerno hudo, reverzibilno odpoved ledvic. Pri nedonošenčkih je pri nenamernem prevelikem parenteralnem odmerjanju prišlo do simptomov hude zastrupitve.

b) Zdravljenje zastrupitve

Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom CIKLOSPORIN ALKALOID-INT so morebitni znaki nefrotoksičnosti v večini primerov reverzibilni. V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno simptomatsko zdravljenje in uvedba splošnih podpornih ukrepov. Ciklosporina ne moremo odstraniti z dializo ali ga izločiti z zdravljenjem s hemoperfuzijo z aktivnim ogljem.

Izločanje zdravila je omejeno na nespecifično zdravljenje npr. izpiranje želodca. Aktivno oglje lahko izloči majhne količine ciklosporina iz enterohepatičnega krvnega obtoka. V prvih nekaj urah po prevelikem odmerjanju bo morda koristno tudi izzivanje bruhanja pri bolniku.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, oznaka ATC: L04AD01

Ciklosporin (imenovan tudi ciklosporin A) je ciklični polipeptid, sestavljen iz 11 aminokislin. Je močan imunosupresiv, ki pri živalih podaljša preživetje alogenskih presadkov kože, srca, ledvic, trebušne slinavke, kostnega mozga, tankega črevesja in pljuč. Raziskave kažejo, da ciklosporin zavira razvoj celično posredovanih reakcij, med drugim imunske reakcije alogenskega presadka, pozno kožno preobčutljivost, eksperimentalni alergijski encefalomyelitis, Freundov adjuvantni artritis, GVHD in od T celic odvisno tvorbo protiteles. Na celični ravni ciklosporin zavira nastajanje in sproščanje limfokinov, vključno z interleukinom-2 (rastni dejavnik celic T, TCGF). Menijo, da ciklosporin blokira mirujoče limfocite v fazi G₀ ali G₁ fazi celičnega cikla in zavira sproščanje limfokinov iz aktiviranih celic T, kar je posledica stika z antigeni.

Obstoječi dokazi kažejo, da ciklosporin deluje na limfocite specifično in reverzibilno. Za razliko od citostatikov ne zavira hematopoeze in ne vpliva na funkcijo fagocitov. Bolniki, ki se zdravijo s ciklosporinom, so manj dovzetni za okužbe kot tisti, ki se zdravijo z drugimi imunosupresivi.

Pri ljudeh so izvedli uspešne presaditve organov in kostnega mozga, pri čemer so za preprečevanje in zdravljenje zavrnitve in GVHD uporabili ciklosporin.

Zdravljenje s ciklosporinom je bilo koristno tudi pri vrsti bolezni, za katere vemo ali menimo, da so avtoimunskega izvora.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Največjo krvno koncentracijo (C_{max}) dosežejo bolniki po 1 do 2 urah (T_{max}). Absolutna biološka uporabnost je 30 do 60 %. Inter- in intraindividualna variabilnost farmakokinetike je pri zdravih prostovoljcih 10 do 20 % za AUC in C_{max} . Ciklosporin lahko bolniki vzamejo s hrano ali brez nje.

Rezultati več študij kažejo, da spremljanje površine pod krivuljo koncentracije ciklosporina v odvisnosti od časa v prvih 4 urah po aplikaciji odmerka (AUC_{0-4}) daje natančnejšo napoved izpostavljenosti ciklosporinu kot spremljanje začetne koncentracije (C_0).

Rezultati nadaljnjih študij kažejo, da pri bolnikih po presaditvi ena sama testna točka 2 uri po odmerku (C_2) dobro korelira z AUC_{0-4} .

V zdravniški praksi se za farmakoterapevtski nadzor lahko uporabljata spremljanje najmanjših koncentracij ali spremljanje C_2 ciklosporina.

Ciklosporin se porazdeljuje predvsem zunaj krvnega obtoka. V krvi je 33 do 47 % ciklosporina prisotnega v plazmi, 4 do 9 % v limfocitih, 5 do 12 % v granulocitih in 41 do 58 % v eritrocitih. V plazmi je približno 90 % ciklosporina vezanega na beljakovine, predvsem na lipoproteine.

Ciklosporin se po več presnovnih poteh biotransformira v približno 15 presnovkov. Izločanje poteka predvsem preko žolča, medtem ko se samo 6 % peroralnega odmerka izloči s sečem. Le 0,1 % ciklosporina se izloči nespremenjenega s sečem.

Po razpoložljivih podatkih obstajajo velike razlike v končni biološki razpolovni dobi ciklosporina, kar je odvisno od analize in ciljne populacije. Končna biološka razpolovna doba se spreminja od 6,3 ure pri zdravih prostovoljcih do 20,4 ure pri bolnikih s hudo jetrno boleznijo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ciklosporin v ustreznih testnih sistemih ni pokazal mutagenih ali teratogenih učinkov. Študije vpliva na reprodukcijo pri podganah so pri odmerkih, ki so toksični za samice, pokazale le negativne učinke. Pri toksičnih odmerkih (pri podganah 30 mg/kg in pri kuncih 100 mg/kg/dan peroralno) je ciklosporin deloval toksično za zarodek in plod, kar se je pokazalo s povečano smrtnostjo pred in po kotitvi ter z zmanjšanjem mase ploda in tvorbe kosti.

V območju odmerkov, ki jih živali dobro prenašajo (pri podganah do 17 mg/kg/dan in pri kuncih do 30 mg/kg/dan peroralno), ciklosporin ni imel učinkov, ki povzročajo smrt zarodka, ali teratogenih učinkov.

Raziskave o kancerogenosti so opravili pri mišjih in podganjih samcih in samicah. V raziskavi na miših, ki je trajala 78 tednov in pri kateri so živalim dajali odmerke 1, 4 in 16 mg/kg/dan, so ugotovili statistično značilno večjo incidenco limfocitnih limfomov pri mišjih samicah ter pomembno večjo pogostost pojavljanja hepatocelularnega karcinoma pri mišjih samcih v primerjavi s kontrolnimi živalmi. V raziskavi na podganah, ki je trajala 24 mesecev in pri kateri so živalim dajali 0,5 mg, 2 mg in 8 mg/kg/dan, je bila incidenca adenomov pankreasnih otočkov v primerjavi s kontrolno skupino, ki je dobivala majhne odmerke, značilno večja. Hepatocelularni karcinomi in adenomi pankreasnih otočkov pri poskusnih živalih niso bili odvisni od odmerka.

V raziskavah na podganjih samcih in samicah niso dokazali zmanjšane sposobnosti razmnoževanja.

Ciklosporin ni deloval mutageno/genotoksično v poskusu po Amesu, poskusu V79-HGPRT, mikronukleusnem poskusu pri miših in kitajskem hrčku, poskusu kromosomskih aberacij v kostnem mozgu kitajskega hrčka, analizi dominantne smrtnosti pri miših in testu popravljanja DNA v mišjih spermijih med dajanjem zdravila. *In vitro* raziskava izmenjave sestrskih kromatid v humanih limfocitih je pokazala pozitiven učinek ciklosporina pri velikih odmerkih zdravila.

Povečana pogostost pojavljanja malignih bolezni je znan zaplet, ki je povezan z imunosupresijo pri prejemnikih presajenih organov. Najpogostejši obliki neoplazem so ne-Hodgkinovi limfomi in kožni rak. Tveganje za nastanek maligne bolezni je večje med zdravljenjem s ciklosporinom kot v zdravi populaciji, vendar podobno kot pri bolnikih, ki se zdravijo z drugimi imunosupresivi. Poročali so, da zmanjšanje ali prekinitev zdravljenja z imunosupresivi lahko povzroči regresijo lezij.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina mehkih kapsul:

brezvodni etanol,
vseracemni- α -tokoferilacetat (E307),

dietilenglikol monoeter,
makroglicerol oleat,
makroglicerol hidroksistearat.

Kapsula:

želatina,
glicerol,
propilenglikol,
titanov dioksid (E171),
prečiščena voda.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Mehke kapsule so na voljo v Aluminij/Aluminij pretisnih omotih po 10, 20, 30, 50 in 60 kapsul

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče
Slovenija
Tel.: 01 300 42 90
Fax: 01 300 42 91
E-pošta: info@alkaloid.si

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/09/01938/006-010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13.07.2009

Datum zadnjega podaljšanja: 06.04.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

08.02.2015