

1. IME ZDRAVILA

Sandimmun Neoral 100 mg/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml peroralne raztopine vsebuje 100 mg ciklosporina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Etanol: 94,70 mg/ml. Peroralna raztopina Sandimmun Neoral vsebuje 12 vol.% etanola (9,5 % m/v).

Propilenglikol: 94,70 mg/ml.

Makrogolglicerol hidroksistearat / polioksil 40 hidroženirano ricinusovo olje: 383,70 mg/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

Bistra, blede rumena do rjavkasto rumena raztopina.

Formulacija zdravila Sandimmun Neoral je mikroemulzijski predkoncentrat.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Indikacije pri presaditvah

Presaditev čvrstih organov

Preprečevanje zavračanja presadka po presaditvi čvrstega organa.

Zdravljenje celičnega zavračanja presadka pri bolnikih, ki so prej že dobivali druga imunosupresivna zdravila.

Presaditev kostnega mozga

Preprečevanje zavrnitve presadka po alogeni presaditvi kostnega mozga in matičnih celic.

Preprečevanje ali zdravljenje reakcije presadka proti prejemniku (angl. graft-versus-host disease, GVHD).

Indikacije, ki niso povezane s presaditvijo

Endogeni uveitis

Zdravljenje intermediarnega ali zadajšnjega uveitisa neinfektivne etiologije, ki ogroža vid, pri bolnikih, pri katerih običajno zdravljenje ni bilo uspešno ali pa je povzročalo nesprejemljive neželene učinke.

Zdravljenje Behcetovega uveitisa z rekurentnimi vnetji, ki zajemajo mrežnico, pri bolnikih brez nevroloških obolenj.

Nefrotski sindrom

Od steroidov odvisen oziroma na steroidno zdravljenje rezistenten nefrotski sindrom, ki je posledica katere od primarnih glomerulnih bolezni, kot so nefropatija z minimalnimi spremembami, fokalna in segmentna glomeruloskleroza ali membranski glomerulonefritis.

Zdravilo Sandimmun Neoral je mogoče uporabljati za indukcijo in vzdrževanje remisije. Zdravilo je mogoče uporabljati tudi za vzdrževanje s steroidi inducirane remisije, kar omogoča ukinitvev zdravljenja s steroidi.

Revmatoidni artritis

Zdravljenje hudega aktivnega revmatoidnega artritisa.

Psoriaza

Zdravljenje hude psoriaze pri bolnikih, pri katerih je običajno zdravljenje neprimerno ali neučinkovito.

Atopijski dermatitis

Uporaba zdravila Sandimmun Neoral je indicirana pri bolnikih s hudim atopijskim dermatitisom, kadar je potrebno sistemsko zdravljenje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Okviri odmerjanja za peroralno uporabo so navedeni le kot smernice.

Dnevni odmerek zdravila Sandimmun Neoral je treba vzeti v dveh deljenih odmerkih, enakomerno razporejenih preko dneva. Zdravilo Sandimmun Neoral je priporočljivo jemati vedno ob istem času, kar pomeni ob isti uri in z enakim razporedom glede na obroke.

Zdravljenje z zdravilom Sandimmun Neoral lahko predpiše samo zdravnik, ki ima izkušnje z imunosupresivnim zdravljenjem in/ali presaditvijo organov, oziroma zdravnik v tesnem sodelovanju z izkušenim zdravnikom.

Presaditev

Presaditev čvrstih organov

Zdravljenje z zdravilom Sandimmun Neoral je treba začeti v roku 12 ur pred kirurškim posegom, in sicer v odmerku 10 do 15 mg/kg v dveh deljenih odmerkih. S tem dnevnim odmerkom je treba nadaljevati 1 do 2 tedna po operaciji, nato pa ga je treba postopno zniževati v skladu s koncentracijo zdravila v krvi po lokalnem imunosupresivnem protokolu do priporočenega vzdrževalnega odmerka približno 2 do 6 mg/kg v dveh deljenih odmerkih.

Pri uporabi zdravila Sandimmun Neoral skupaj z drugimi imunosupresivnimi zdravili (na primer s kortikosteroidi ali kot del tritirnega ali štitirnega zdravljenja) je mogoče uporabljati nižje odmerke (na primer 3 do 6 mg/kg v dveh deljenih odmerkih za začetno zdravljenje).

Presaditev kostnega mozga

Prvi odmerek je treba dati na dan pred presaditvijo. V večini primerov je za to najbolje uporabiti Sandimmun koncentrat za raztopino za infundiranje, pri čemer je priporočeni intravenski odmerek 3 do 5 mg/kg na dan. S takim odmerkom v intravenski infuziji je v obdobju takoj po presaditvi priporočeno nadaljevati do 2 tedna, nato pa preiti na peroralno vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Sandimmun Neoral v dnevnem odmerku približno 12,5 mg/kg v dveh deljenih odmerkih.

Z vzdrževalnim odmerkom je treba nadaljevati še najmanj 3 mesece (še bolje 6 mesecev), nato pa je treba odmerek postopno znižati na nič do konca 1. leta po presaditvi.

Če bolnik za začetno zdravljenje prejema zdravilo Sandimmun Neoral, je priporočeni dnevni odmerek 12,5 do 15 mg/kg v dveh deljenih odmerkih, jemati pa naj ga začne en dan pred presaditvijo.

V primeru gastrointestinalnih motenj, ki bi lahko zmanjšale absorpcijo zdravila, so lahko potrebni višji odmerki zdravila Sandimmun Neoral ali uporaba intravenske oblike zdravila.

Pri nekaterih bolnikih lahko po ukinitvi ciklosporina pride do reakcije presadka proti prejemniku, običajno pa se ta ugodno odzove na ponovno uvedbo zdravila. V takih primerih je priporočljivo začeti s polnitvenim peroralnim odmerkom 10 do 12,5 mg/kg, nato pa nadaljevati z dnevnim peroralnim vzdrževalnim odmerkom, ki se je že prej izkazal kot zadovoljiv. Bolnika s kronično blago reakcijo presadka proti prejemniku je treba zdraviti z nizkimi odmerki zdravila Sandimmun Neoral.

Indikacije, ki niso povezane s presaditvijo

Pri uporabi zdravila Sandimmun Neoral za katerokoli od uveljavljenih indikacij, ki niso povezane s presaditvijo, je treba upoštevati naslednja splošna pravila:

Pred začetkom zdravljenja je treba določiti zanesljive vrednosti izhodiščne stopnje ledvične funkcije z najmanj dvema meritvama. Za oceno ledvične funkcije je pri odraslih mogoče uporabiti ocenjeno hitrost glomerulne filtracije (angl. estimated glomerular filtration rate, eGFR) po MDRD formuli, pri pediatričnih bolnikih pa je treba za oceno hitrosti glomerulne filtracije uporabiti drugo ustrezno formulo. Zdravilo Sandimmun Neoral lahko okvari delovanje ledvic, zato je treba pogosto spremljati ledvično funkcijo. Če se ocenjena hitrost glomerulne filtracije zniža za več kot 25 % pod izhodiščno vrednost pri več kot eni meritvi, je treba odmerek zdravila Sandimmun Neoral znižati za 25 do 50 %. Če znižanje ocenjene hitrosti glomerulne filtracije od izhodiščne vrednosti presega 35 %, je treba razmisliti še o nadaljnjem znižanju odmerka zdravila Sandimmun Neoral. Ta priporočila veljajo tudi v primeru, da so vrednosti pri bolniku v okviru normalnih vrednosti danega laboratorija. Če znižanje odmerka ne uspe izboljšati ocenjene stopnje glomerulne filtracije v enem mesecu, je treba prekiniti zdravljenje z zdravilom Sandimmun Neoral (glejte poglavje 4.4).

Potrebne so redne meritve krvnega tlaka.

Pred začetkom zdravljenja je treba določiti vrednost bilirubina in parametrov za oceno jetrne funkcije, med zdravljenjem pa je priporočeno skrbno spremljanje navedenih parametrov. Pred zdravljenjem in občasno med potekom zdravljenja je priporočljivo določati vrednosti lipidov, kalija, magnezija in sečne kisline v serumu.

Občasno spremljanje koncentracije ciklosporina v krvi je lahko smiselno pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Sandimmun Neoral zaradi indikacij, ki niso povezane s presaditvijo, kadar ga na primer prejemajo sočasno z učinkovinami, ki lahko vplivajo na farmakokinetiko ciklosporina, ali v primeru neobičajnega kliničnega odziva (na primer neučinkovitosti zdravila ali povečane intolerance za zdravilo, kot je ledvična disfunkcija).

Normalen način odmerjanja je peroralen. Pri uporabi koncentrata za raztopino za infundiranje je treba skrbno pretehtati apliciranje primernega intravenskega odmerka, ki ustreza peroralnemu odmerku. Priporočeno se je posvetovati z zdravnikom, ki ima izkušnje z uporabo ciklosporina.

Celoten dnevni odmerek ne sme nikoli preseči 5 mg/kg razen pri bolnikih z endogenim uveitisom, ki ogroža vid, in pri otrocih z nefrotskim sindromom.

Za vzdrževalno zdravljenje je treba pri vsakem bolniku posebej določiti najnižji odmerek, ki je učinkovit in ga bolnik dobro prenaša.

Bolnikom, pri katerih po določenem času (specifični podatki so navedeni spodaj) ne pride do zadostnega odziva ali pa za njih učinkovit odmerek ne ustreza uveljavljenimi smernicam za varno uporabo zdravila, je treba zdravljenje z zdravilom Sandimmun Neoral ukiniti.

Endogeni uveitis

Za indukcijo remisije je priporočeni začetni odmerek 5 mg/kg/dan peroralno v dveh deljenih odmerkih, dokler se aktivno vnetje žilnice ne umiri in ne pride do izboljšanja ostrine vida. V rezistentnih primerih je mogoče odmerek začasno zvišati na 7 mg/kg/dan.

Če samo z zdravilom Sandimmun Neoral ni mogoče umiriti vnetja v zadostni meri, je mogoče za doseganje začetne remisije ali za preprečevanje napadov očesnega vnetja dodati sistemske

kortikosteroide, in sicer od 0,2 do 0,6 mg/kg prednizona dnevno ali enakovreden odmerek drugega ustreznega zdravila. Po 3 mesecih je mogoče odmerek kortikosteroida postopoma znižati do najnižjega še učinkovitega odmerka.

Za vzdrževalno zdravljenje je treba odmerek postopoma znižati na najnižjo še učinkovito raven, ki v obdobjih remisije ne sme presegati 5 mg/kg/dan.

Pred uporabo imunosupresivnih zdravil je treba izključiti možnost infekcijskega vzroka uveitisa.

Nefrotski sindrom

Priporočeni dnevni odmerek za indukcijo remisije je treba vzeti v dveh deljenih peroralnih odmerkih.

Če je ledvična funkcija normalna (razen proteinurije), je priporočen naslednji dnevni odmerek:

- odrasli: 5 mg/kg

- otroci: 6 mg/kg

Pri bolnikih z zmanjšano ledvično funkcijo začetni odmerek ne sme preseči 2,5 mg/kg/dan.

Če samo z zdravilom Sandimmun Neoral ni mogoče doseči zadovoljivega učinka, ga je priporočeno uporabiti v kombinaciji z nizkimi odmerki peroralnih kortikosteroidov, zlasti pri bolnikih, ki so rezistentni na steroide.

Do izboljšanja pride po 3 do 6 mesecih, kar je odvisno od vrste glomerulopatije. Če po navedenem obdobju ni opaziti izboljšanja, je treba zdravljenje z zdravilom Sandimmun Neoral prekiniti.

Odmerke je treba prilagoditi vsakemu bolniku posamezno glede na učinkovitost (proteinurijo) in varnost zdravila, pri tem pa odmerki ne smejo presegati 5 mg/kg/dan pri odraslih oziroma 6 mg/kg/dan pri otrocih.

Za vzdrževalno zdravljenje je treba odmerek postopoma znižati na najnižjo še učinkovito raven.

Revmatoidni artritis

Za prvih 6 tednov zdravljenja je priporočeni odmerek 3 mg/kg/dan peroralno, in sicer v dveh deljenih odmerkih. Če učinek ni zadosten, je mogoče dnevni odmerek postopoma zvišati, če ga bolnik dobro prenaša, vendar najvišji odmerek ne sme preseči 5 mg/kg. Da bi dosegli največjo možno učinkovitost zdravila Sandimmun Neoral, je lahko potrebnih 12 tednov zdravljenja.

Za vzdrževalno zdravljenje je treba odmerek pri vsakem posameznem bolniku titrirati do najnižje še učinkovite ravni glede na to, kako bolnik prenaša zdravilo.

Zdravilo Sandimmun Neoral je mogoče odmerjati v kombinaciji z nizkimi odmerki kortikosteroidov in/ali z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z nezadostnim odzivom na zdravljenje samo z metotreksatom je mogoče zdravilo Sandimmun Neoral kombinirati z nizkimi odmerki metotreksata tedensko, in sicer naj taki bolniki v začetku prejemajo 2,5 mg/kg zdravila Sandimmun Neoral na dan v dveh deljenih odmerkih, kasneje pa je ta odmerek mogoče zvišati v skladu s prenašanjem zdravila.

Psoriaza

Zdravljenje z zdravilom Sandimmun Neoral lahko uvede samo zdravnik, ki ima izkušnje z diagnostiko in zdravljenjem psoriaze. Zaradi raznolikosti oblik te bolezni je treba zdravljenje prilagoditi posameznemu bolniku. Za indukcijo remisije je priporočeni začetni odmerek 2,5 mg/kg/dan peroralno v dveh deljenih odmerkih. Če po enem mesecu ne pride do izboljšanja, je mogoče dnevni odmerek postopoma zviševati, vendar ne sme preseči 5 mg/kg. Če po 6 tednih zdravljenja z odmerkom 5 mg/kg/dan ne pride do zadostnega odziva psoriatičnih lezij ali če učinkoviti odmerek ne ustreza uveljavljenim varnostnim smernicam, je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Začetni odmerek 5 mg/kg/dan je upravičen pri bolnikih, katerih stanje zahteva posebno hitro izboljšanje. Ko pride do zadovoljivega odziva, je mogoče zdravilo Sandimmun Neoral ukiniti, nadaljnje recidive pa zdraviti s ponovno uvedbo zdravila v odmerku, ki je bil prej učinkovit. Nekateri bolniki lahko potrebujejo neprekinjeno vzdrževalno zdravljenje.

Za vzdrževalno zdravljenje je treba odmerek pri vsakem posameznem bolniku titrirati do najnižje še učinkovite ravni, pri čemer ne sme presegati 5 mg/kg/dan.

Atopijski dermatitis

Zdravljenje z zdravilom Sandimmun Neoral lahko uvede samo zdravnik, ki ima izkušnje z diagnostiko in zdravljenjem atopijskega dermatitisa. Zaradi variabilnosti te bolezni je treba zdravljenje prilagoditi vsakemu bolniku posamezno. Priporočeno je odmerjanje v okviru od 2,5 do 5 mg/kg/dan v dveh deljenih peroralnih odmerkih. Če začetni odmerek 2,5 /kg/dan ne doseže zadovoljivega odziva v 2 tednih, je mogoče dnevni odmerek hitro zvišati na največ 5 mg/kg. V zelo hudih primerih je več možnosti za hitro in ustrezno izboljšanje pri uporabi začetnega odmerka 5 mg/kg/dan. Ko pride do zadovoljivega odziva, je treba odmerek postopoma znižati in, če je mogoče, zdravilo Sandimmun Neoral povsem ukiniti. Nadaljnji ponovni zagon bolezni je mogoče zdraviti s ponovnim ciklom zdravljenja z zdravilom Sandimmun Neoral.

8-tedensko zdravljenje sicer lahko zadošča za odpravo simptomov, vendar se je pokazalo, da je zdravljenje v trajanju do enega leta učinkovito in ga bolniki dobro prenašajo ob upoštevanju smernic glede spremljanja bolnika.

Prehod s peroralnih oblik zdravila Sandimmun na peroralno obliko zdravila Sandimmun Neoral

Po razpoložljivih podatkih so po zamenjavi peroralne oblike zdravila Sandimmun za peroralno obliko zdravila Sandimmun Neoral v razmerju 1:1 najnižje koncentracije ciklosporina v krvi primerljive, vendar pri mnogih bolnikih lahko pride do zvišanja najvišje koncentracije (C_{max}) in povečane izpostavljenosti zdravilni učinkovini (AUC). Pri majhnem odstotku bolnikov so te spremembe bolj izrazite in so lahko klinično pomembne. Poleg tega je absorpcija ciklosporina iz peroralne oblike zdravila Sandimmun Neoral manj spremenljiva, korelacija med najnižjimi koncentracijami ciklosporina in izpostavljenostjo zdravilu (vrednostjo AUC) pa je večja kot pri peroralni obliki zdravila Sandimmun.

Prehod s peroralne oblike zdravila Sandimmun na peroralno obliko zdravila Sandimmun Neoral lahko povzroči povečano izpostavljenost ciklosporinu, zato je treba upoštevati naslednja pravila:

Pri bolnikih po presaditvi je treba zdravljenje s peroralno obliko zdravila Sandimmun Neoral začeti z istim dnevnim odmerkom, kot ga je bolnik predhodno prejemal v peroralni obliki zdravila Sandimmun. V prvih 4 do 7 dneh po prehodu na peroralno obliko zdravila Sandimmun Neoral je treba spremljati najnižje koncentracije ciklosporina v polni krvi. Poleg tega je v prvih 2 mesecih po prehodu treba spremljati klinične varnostne parametre, kot sta ledvična funkcija in krvni tlak. Če so najnižje koncentracije ciklosporina v krvi pod okvirom terapevtskih vrednosti in/ali pride do slabšanja kliničnih varnostnih parametrov, je treba odmerjanje ustrezno prilagoditi.

Pri bolnikih, ki potrebujejo zdravljenje zaradi indikacij, ki niso povezane s presaditvijo, je treba zdravljenje s peroralno obliko zdravila Sandimmun Neoral začeti z istim dnevnim odmerkom kot ga je bolnik predhodno prejemal v peroralni obliki zdravila Sandimmun. 2, 4 in 8 tednov po prehodu je treba preveriti ledvično funkcijo in krvni tlak. Če je vrednost krvnega tlaka bistveno višja od vrednosti pred prehodom ali če se ocenjena hitrost glomerulne filtracije zniža za več kot 25 % od vrednosti pred začetkom zdravljenja s peroralno obliko zdravila Sandimmun pri več kot eni meritvi, je treba odmerek znižati (glejte tudi Dodatna opozorila v poglavju 4.4). V primeru nepredvidenega toksičnega ali nezadostnega delovanja ciklosporina je treba spremljati tudi najnižje vrednosti ciklosporina v krvi.

Prehod z ene peroralne oblike ciklosporina na drugo

Prehod z ene peroralne oblike ciklosporina na drugo je treba izvajati pod zdravnikovim nadzorom, kar pri bolnikih po presaditvi vključuje spremljanje koncentracije ciklosporina v krvi.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic

Vse indikacije

Ciklosporin se izloča preko ledvic le v majhni meri, zato okvara ledvic ne vpliva na njegovo farmakokinetiko (glejte poglavje 5.2). Zaradi nefrotoksičnega potenciala ciklosporina (glejte poglavje 4.8) je priporočeno skrbno spremljanje ledvične funkcije (glejte poglavje 4.4).

Indikacije, ki niso povezane s presaditvijo

Bolniki z okvaro ledvic, z izjemo bolnikov z nefrotskim sindromom, ne smejo prejemati ciklosporina (glejte poglavje 4.4 pod naslovom Dodatna opozorila pri indikacijah, ki niso povezane s presaditvijo). Pri bolnikih z nefrotskim sindromom in zmanjšano ledvično funkcijo začetni odmerek ne sme presegati 2,5 mg/kg/dan.

Bolniki z okvaro jeter

Ciklosporin se obsežno presnavlja v jetrih. Opazili so, da je pri bolnikih z okvaro jeter možna približno 2- do 3-krat večja izpostavljenost ciklosporinu. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je za vzdrževanje koncentracije ciklosporina v krvi v priporočenem okviru ciljnih vrednosti v nekaterih primerih treba znižati odmerjanje (glejte poglavji 4.4 in 5.2), koncentracije ciklosporina v krvi pa je priporočljivo spremljati, dokler se ne stabilizirajo.

Pediatrična populacija

V klinične študije so vključili otroke, stare najmanj 1 leto. Več pediatričnih raziskav je pokazalo, da otroci tako potrebujejo kot prenašajo višje odmerke ciklosporina na kg telesne mase kot odrasli.

Pri otrocih ni mogoče priporočati uporabe zdravila Sandimmun Neoral za indikacije, ki niso povezane s presaditvijo, razen za uporabo pri nefrotskem sindromu (glejte poglavje 4.4).

Populacija starejših (starih 65 let ali več)

Izkušnje z zdravilom Sandimmun Neoral pri starejših bolnikih so omejene.

V kliničnih študijah s ciklosporinom pri revmatoidnem artritisu so bili bolniki v starosti 65 let ali več bolj dovzetni za razvoj sistolične hipertenzije in zvišanje koncentracije kreatinina v serumu za $\geq 50\%$ nad izhodiščno vrednost po 3 do 4 mesecih zdravljenja.

Pri izbiri odmerka za starejše bolnike je potrebna previdnost. Običajno je smiselno začeti z najnižjim odmerkom v okviru priporočenega odmerjanja, saj so pri starejših bolnikih pogosteje prisotni zmanjšana funkcija jeter, ledvic in srca, druge sočasne bolezni in zdravljenje ter povečana dovzetnost za okužbe.

Način uporabe

Peroralna uporaba

Peroralno raztopino Sandimmun Neoral je treba razredčiti, najbolje s pomarančnim ali jabolčnim sokom. Mogoče je uporabiti tudi druge brezalkoholne pijače po okusu posameznika. Raztopino je treba tik pred zaužitjem dobro premešati. Zaradi možnosti medsebojnega delovanja z encimskim sistemom, odvisnim od citokroma P450, zdravila ni primerno razredčiti z grenivko ali z grenivkinim sokom (glejte poglavje 4.5). Brizga ne sme priti v stik s tekočino za razredčenje. Če je treba brizgo očistiti, je ne smete izpirati, lahko pa jo obrišete s suho krpo z zunanje strani (glejte poglavje 6.6).

Previdnostni ukrepi potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Kombinacija s pripravki, ki vsebujejo *Hypericum perforatum* (šentjanževko) (glejte poglavje 4.5).

Kombinacija z zdravili, kot so bosentan, dabigatran eteksilat in aliskiren, ki so substrati efluksnega prenašalca za več zdravil P-glikoproteina (P-gp) ali organskega anionskega prenašalnega polipeptida (angl. organic anion-transporting polypeptide - OATP) in zaradi katerih lahko zvišana koncentracija v plazmi povzroči resne in/ali smrtno nevarne zaplete (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravniški nadzor

Zdravilo Sandimmun Neoral smejo predpisovati samo zdravniki, ki imajo izkušnje z imunosupresivnim zdravljenjem in lahko zagotovijo ustrezno spremljanje bolnika, kar vključuje redne preglede celega telesa, merjenje krvnega tlaka in laboratorijske preiskave varnostnih parametrov. Bolnike, ki prejemajo to zdravilo zaradi presaditve, je treba zdraviti v ustanovah, ki imajo ustrezno laboratorijsko in podporno medicinsko opremo. Zdravnik, odgovoren za vzdrževalno zdravljenje, mora prejeti vse informacije, ki so potrebne za nadaljnje spremljanje bolnika.

Limfomi in druge maligne bolezni

Tako kot drugi imunosupresivi tudi ciklosporin povečuje tveganje za razvoj limfoma in drugih malignih bolezni, še posebno malignih bolezni kože. Kaže, da je to povečano tveganje povezano s stopnjo in trajanjem imunosupresije, ne pa z uporabo specifičnega zdravila.

Iz tega razloga je pri uporabi shem zdravljenja, ki vsebujejo več imunosupresivov (vključno s ciklosporinom) potrebna previdnost, saj tako zdravljenje lahko povzroča limfoproliferativne bolezni in tumorje čvrstih organov, ki so se po poročilih v nekaterih primerih končali s smrtjo.

Glede na možnost razvoja malignih obolenj kože je treba bolnike, še posebno tiste, ki uporabljajo zdravilo Sandimmun Neoral za zdravljenje psoriaze ali atopijskega dermatitisa, opozoriti, naj se nezaščiteni izogibajo čezmernemu izpostavljanju sončni svetlobi in da se ne smejo sočasno zdraviti z ultravijoličnimi žarki B ali fotokemoterapijo PUVA.

Okužbe

Tako kot drugi imunosupresivi tudi ciklosporin poveča nagnjenost bolnikov k razvoju različnih bakterijskih, glivičnih, parazitskih in virusnih okužb, pogosto z oportunističnimi patogeni. Pri bolnikih, ki so prejemali ciklosporin, so opažali aktivacijo latentne okužbe s poliomavirusom, ki lahko povzroča s poliomavirusom povezano nefropatijo (Polyomavirus associated nephropathy - PVAN), in zlasti z virusom BK povezano nefropatijo (BK virus nephropathy - BKVN) ali z virusom JC povezano progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (progressive multifocal leukoencephalopathy - PML). Te bolezni so pogosto povezane z visoko skupno obremenitvijo z imunosupresivnim zdravljenjem in pri bolnikih z zmanjšano imunsko odzivnostjo in s poslabšanjem delovanja ledvic ali z nevrološkimi simptomi je treba pomisliti tudi na možnost navedenih bolezni. Poročali so tudi o resnih in/ali smrtnih primerih. Poskrbeti je treba za preventivne in terapevtske ukrepe, še posebno pri bolnikih, ki dolgotrajno prejemajo imunosupresivno zdravljenje z več imunosupresivi.

Toksično delovanje na ledvice

Med zdravljenjem z zdravilom Sandimmun Neoral lahko pride do zvišanja koncentracij kreatinina in sečnine v serumu, kar je pogost in potencialno resen zaplet. Te funkcionalne spremembe so odvisne od odmerka in so sprva reverzibilne ter se navadno odzovejo na znižanje odmerka. Pri nekaterih bolnikih lahko pri dolgotrajnem zdravljenju pride do strukturnih sprememb v ledvicah (na primer do intersticijske fibroze), ki jih je pri bolnikih po presaditvi ledvice treba razlikovati od sprememb, ki so posledica kronične zavrnitve presadka. Iz navedenih razlogov je treba pogosto spremljati ledvično funkcijo v skladu s smernicami za posamezno indikacijo (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Toksično delovanje na jetra

Med dolgotrajnim zdravljenjem lahko zdravilo Sandimmun Neoral povzroči tudi od odmerka odvisno reverzibilno zvišanje koncentracije bilirubina in jetrnih encimov (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki so prejemali ciklosporin, obstajajo sistematično zbrana in spontana poročila o toksičnem delovanju na jetra in okvarah jeter, vključno s holestazo, z ikterusom, s hepatitisom in z odpovedjo jeter. Večina poročil je

vključevala bolnike s pomembnimi sočasnimi boleznimi, osnovnimi boleznimi in drugimi begajočimi dejavniki, vključno z zapleti zaradi okužbe in s sočasnim jemanjem zdravil z možnostjo toksičnega delovanja na jetra. V nekaterih primerih so zlasti pri bolnikih po presaditvi poročali o smrtnem izidu (glejte poglavje 4.8). Parametre za oceno jetrne funkcije je treba skrbno spremljati, v primeru patoloških vrednosti pa je lahko potrebno znižanje odmerka (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Populacija starejših (starih 65 let ali več)

Pri starejših bolnikih je potrebno še posebej pozorno spremljati delovanje ledvic.

Spremljanje koncentracije ciklosporina (glejte poglavje 4.2)

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Sandimmun Neoral zaradi presaditve, je zaradi varnosti zelo pomembno rutinsko spremljanje koncentracije ciklosporina v krvi. Koncentracijo ciklosporina v polni krvi je najbolje določati s pomočjo specifičnih monoklonskih protiteles (meritev koncentracije matične učinkovine); primerna je tudi tekočinska kromatografija visoke ločljivosti (angl. high-performance liquid chromatography - HPLC), s katero je prav tako mogoče meriti koncentracijo matične učinkovine. Za meritve v plazmi ali serumu je treba upoštevati predpise standardnega protokola za postopek separacije (glede časa in temperature). Za začetno spremljanje bolnikov po presaditvi jeter je treba uporabljati bodisi metodo s specifičnimi monoklonskimi protitelesi ali pa izvajati vzporedne meritve tako s specifičnimi kot z nespecifičnimi monoklonskimi protitelesi, kar je potrebno za izbiro odmerka, ki zagotavlja ustrezno imunosupresijo.

Pri bolnikih z indikacijami, ki niso povezane s presaditvijo, je priporočeno občasno spremljanje koncentracije ciklosporina v krvi, kadar na primer prejemajo zdravilo Sandimmun Neoral sočasno z učinkovinami, ki lahko vplivajo na farmakokinetiko ciklosporina, ali v primeru neobičajnega kliničnega odziva (na primer neučinkovitosti zdravila ali povečane intolerance za zdravilo, kot je ledvična disfunkcija).

Opozoriti je treba, da je koncentracija ciklosporina v krvi, plazmi ali serumu le eden od številnih dejavnikov, ki vplivajo na bolnikovo klinično stanje. Rezultati naj zato služijo le kot smernice pri odmerjanju v povezavi z drugimi kliničnimi in laboratorijskimi parametri.

Hipertenzija

Med zdravljenjem z zdravilom Sandimmun Neoral je potrebno redno spremljanje krvnega tlaka. Če se razvije hipertenzija, je treba uvesti primerno antihipertenzivno zdravljenje. Izbrati je treba ustrezno antihipertenzivno zdravilo, ki ne vpliva na farmakokinetiko ciklosporina, na primer izradipin (glejte poglavje 4.5).

Zvišane koncentracije lipidov v krvi

Poročali so, da zdravilo Sandimmun Neoral povzroča manjše reverzibilno zvišanje koncentracije lipidov v krvi, zato je priporočljivo določanje koncentracije lipidov pred zdravljenjem in en mesec po začetku zdravljenja. V primeru ugotovljenega zvišanja koncentracije lipidov je treba razmisliti o omejitvi maščob v prehrani in, če je primerno, o znižanju odmerka zdravila.

Hiperkaliemija

Ciklosporin povečuje tveganje za nastanek hiperkaliemije, zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic. Previdnost je potrebna tudi pri sočasni uporabi ciklosporina z zdravili, ki varčujejo s kalijem (na primer z diuretiki, ki varčujejo kalij, zaviralci angiotenzinske konvertaze, antagonist receptorjev za angiotenzin II), z zdravili, ki vsebujejo kalij in pri bolnikih na dieti, bogati s kalijem. V teh primerih je priporočljivo spremljanje koncentracije kalija.

Hipomagneziemija

Ciklosporin poveča očitek magnezija, zato lahko pride do simptomatske hipomagneziemije, zlasti v obdobju pred presaditvijo in po njej. Zato je v tem obdobju priporočeno spremljanje koncentracij magnezija v serumu, zlasti če ima bolnik nevrološke simptome/znake. Po presoji je treba magnezij nadomeščati.

Hiperurikemija

Pri zdravljenju bolnikov s hiperurikemijo je potrebna previdnost.

Živa atenuirana cepiva

Med zdravljenjem s ciklosporinom je lahko cepljenje manj učinkovito. Uporabi živih atenuiranih cepiv se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Interakcije

Previdnost je potrebna pri sočasnem dajanju ciklosporina in zdravil ki bistveno zvišajo ali znižajo koncentracijo ciklosporina v plazmi, ker zavirajo ali inducirajo CYP3A4 in/ali P-gp (glejte poglavje 4.5).

Toksično delovanje na ledvice je treba spremljati na začetku uporabe ciklosporina skupaj z učinkovinami, ki zvišujejo koncentracijo ciklosporina, ali s snovmi s sinergističnim toksičnim delovanjem na ledvice (glejte poglavje 4.5). Skrbno je treba spremljati bolnikovo klinično sliko. Morda bo treba spremljati koncentracije ciklosporina v krvi in po potrebi prilagoditi odmerik ciklosporina.

Sočasni uporabi ciklosporina in takrolimusa se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Ciklosporin je zaviralec CYP3A4, efluksnega prenašalca za več zdravil P-gp in organskega anionskega prenašalnega polipeptida (angl. organic anion-transporting polypeptide - OATP) in lahko zviša plazemsko koncentracijo sočasnih uporabljanih zdravil, ki so substrati navedenih prenašalcev in/ali encima. Pri sočasnem dajanju takih zdravil in ciklosporina je potrebna previdnost ali pa se je sočasni uporabi z njimi treba povsem izogniti (glejte poglavje 4.5). Ciklosporin povečuje izpostavljenost zaviralcem HMG-CoA reduktaze (statinom). Pri sočasni uporabi s ciklosporinom je treba odmerke statinov znižati, sočasni uporabi določenih statinov pa se je treba v celoti izogniti v skladu s priporočili v označevanju teh zdravil. Zdravljenje s statini je treba začasno ali dokončno prekiniti pri bolnikih z znaki in simptomi miopatije in pri tistih z dejavniki tveganja, ki povečujejo dovzetnost za hudo ledvično okvaro, vključno z ledvično odpovedjo zaradi rabdmiolize (glejte poglavje 4.5).

Pri sočasni uporabi ciklosporina in *lerkanidipina* se je AUC lerkandipina trikrat povečala, AUC ciklosporina pa se je povečala za 21 %. Iz tega razloga se je treba sočasni uporabi ciklosporina in lerkandipina izogibati. Pri odmerjanju ciklosporina 3 ure po odmerjanju lerkandipina se AUC lerkandipina ni spremenila, AUC ciklosporina pa se je povečala za 27 %. Pri uporabi kombinacije teh dveh zdravil je torej potrebna previdnost, med odmerjanjem enega in drugega pa morajo preteči najmanj 3 ure.

Dodatna opozorila pri indikacijah, ki niso povezane s presaditvijo

Ciklosporina ne smejo prejemati bolniki z okvaro ledvic (razen pri bolnikih, ki imajo nefrotski sindrom in še dopustno stopnjo ledvične okvare), bolniki z neurejeno hipertenzijo, z neozdravljeno okužbo ali s katerokoli maligno boleznijo.

Pred začetkom zdravljenja je treba določiti zanesljivo vrednost izhodiščne stopnje ledvične funkcije z najmanj dvema meritvama ocenjene hitrosti glomerulne filtracije. Med zdravljenjem je potrebno za prilagajanje odmerka zdravila pogosto ocenjevati ledvično funkcijo (glejte poglavje 4.2).

Dodatna opozorila pri endogenem uveitisu

Pri odmerjanju zdravila Sandimmun bolnikom z nevrološkim Behcetovim sindromom je potrebna previdnost. Pri teh bolnikih je treba skrbno spremljati nevrološki status.

Izkušenj z uporabo zdravila Sandimmun Neoral pri otrocih z endogenim uveitisom je malo.

Dodatna opozorila pri nefrotskem sindromu

Bolnike, ki imajo pred zdravljenjem okvarjeno delovanje ledvic, je treba sprva zdraviti z odmerkom 2,5 mg/kg/dan in jih zelo skrbno spremljati.

Pri nekaterih bolnikih je zaradi sprememb delovanja ledvic v zvezi s samim nefrotskim sindromom težko zaznati okvaro delovanja ledvic, ki je posledica jemanja zdravila Sandimmun Neoral. To pojasnjuje, zakaj so v redkih primerih opažali z zdravilom Sandimmun Neoral povezane strukturne spremembe ledvic brez zvišanja koncentracije kreatinina v serumu. Zato je pri bolnikih z od kortikosteroidov odvisno nefropatijo z minimalnimi spremembami, ki so prejeli zdravilo Sandimmun Neoral več kot 1 leto, treba razmisliti o biopsiji ledvic.

Pri bolnikih z nefrotskim sindromom, zdravljenih z imunosupresivi (vključno s ciklosporinom), so občasno poročali o razvoju malignih bolezni (vključno s Hodgkinovim limfomom).

Dodatna opozorila pri revmatoidnem artritisu

Po 6 mesecih zdravljenja je treba ledvično funkcijo ocenjevati vsake 4 do 8 tednov, glede na stabilnost bolezni, sočasno zdravljenje z drugimi zdravili in druge sočasne bolezni. Pogostejše meritve so potrebne v času višanja odmerka zdravila Sandimmun Neoral ali uvajanja sočasnega zdravljenja z nesteroidnim protivnetnim zdravilom oziroma višanja njegovega odmerka. Prekinitev zdravljenja z zdravilom Sandimmun Neoral je lahko potrebna tudi v primeru, da med zdravljenjem pride do hipertenzije, ki je z ustreznimi zdravili ni mogoče urediti.

Kot pri drugih vrstah dolgotrajnega imunosupresivnega zdravljenja se je treba zavedati povečanega tveganja za limfoproliferativne bolezni. Posebna previdnost je potrebna pri uporabi zdravila Sandimmun Neoral v kombinaciji z metotreksatom zaradi sinergističnega toksičnega delovanja na ledvice.

Dodatna opozorila pri psoriazi

Prekinitev zdravljenja z zdravilom Sandimmun Neoral je potrebna v primeru, da med zdravljenjem z zdravilom Sandimmun Neoral pride do hipertenzije, ki je z ustreznimi zdravili ni mogoče urediti.

Starejše bolnike je smiselno zdraviti samo, če imajo hudo obliko psoriaze. Pri tem je treba posebej pozorno spremljati delovanje ledvic.

Izkušenj z uporabo zdravila Sandimmun Neoral pri otrocih s psoriaro je malo.

Pri bolnikih s psoriaro, tako pri tistih, ki uporabljajo ciklosporin, kot pri tistih z običajnim imunosupresivnim zdravljenjem, so poročali o razvoju malignih bolezni (predvsem malignih bolezni kože). V primeru kožne spremembe, ki ni značilna za psoriaro, obstaja pa sum na maligno bolezen ali predstopnjo malignega obolenja, je treba opraviti biopsijo pred začetkom zdravljenja z zdravilom Sandimmun Neoral. Bolnike z maligno spremembo ali predstopnjo maligne spremembe se sme zdraviti z zdravilom Sandimmun Neoral samo po ustreznem zdravljenju take kožne lezije in v primeru, da za uspešno zdravljenje ni nobene druge možnosti.

Pri nekaj bolnikih s psoriaro, zdravljenih z zdravilom Sandimmun Neoral, je prišlo do limfoproliferativnih bolezni, ki so se dobro odzvale na takojšnjo prekinitev zdravljenja.

Bolniki, ki jemljejo zdravilo Sandimmun Neoral, se ne smejo sočasno zdraviti z ultravijoličnimi žarki B ali fotokemoterapijo PUVA.

Dodatna opozorila pri atopijskem dermatitisu

Prekinitev zdravljenja z zdravilom Sandimmun Neoral je potrebna v primeru, da med zdravljenjem pride do hipertenzije, ki je z ustreznimi zdravili ni mogoče urediti.

Izkušenj z uporabo zdravila Sandimmun Neoral pri otrocih z atopijskim dermatitisom je malo.

Starejše bolnike je smiselno zdraviti samo, če imajo hudo obliko atopijskega dermatitisa. Pri tem je treba posebno pozorno spremljati delovanje ledvic.

Benigna limfadenopatija je pogosto povezana z izbruhi pri atopijskem dermatitisu in vedno izzveni spontano oziroma s splošnim izboljšanjem simptomov bolezni.

Limfadenopatijo, do katere pride med zdravljenjem s ciklosporinom, je treba redno opazovati.

Če limfadenopatija vztraja kljub izboljšanju simptomov bolezni, je zaradi previdnosti potrebna biopsija za potrditev, da ne gre za limfom.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Sandimmun Neoral moramo počakati, da aktivne okužbe z virusom herpes simpleks izzvenijo. Vendar pa le-te niso nujno razlog za ukinitvev zdravila, če se pojavijo med zdravljenjem, razen če gre za hudo okužbo.

Okužbe kože z bakterijo *Staphylococcus aureus* niso absolutna kontraindikacija za zdravljenje z zdravilom Sandimmun Neoral, treba pa jih je zdraviti z ustreznimi antibiotiki. Izogibati se je treba uporabi peroralnega eritromicina, za katerega je znano, da lahko zvišuje koncentracijo ciklosporina v krvi (glejte poglavje 4.5). Če razen uporabe peroralnega eritromicina ni druge možnosti, je priporočeno natančno spremljanje koncentracije ciklosporina v krvi, delovanja ledvic in neželenih učinkov ciklosporina.

Bolniki, ki jemljejo zdravilo Sandimmun Neoral, se ne smejo sočasno zdraviti z ultravijoličnimi žarki B ali fotokemoterapijo PUVA.

Uporaba pri otrocih za indikacije, ki niso povezane s presaditvami

Razen pri zdravljenju nefrotskega sindroma ni na voljo zadostnih izkušenj z zdravilom Sandimmun Neoral. Uporaba zdravila Sandimmun Neoral za zdravljenje indikacij, ki niso povezane s presaditvijo, pri otrocih, mlajših od 16 let, ni priporočena, razen za zdravljenje nefrotskega sindroma.

Posebne pomožne snovi: polioksil 40 hidrogenirano ricinusovo olje

Zdravilo Sandimmun Neoral vsebuje polioksil 40 hidrogenirano ricinusovo olje, ki lahko povzroči želodčne motnje in diarejo.

Posebne pomožne snovi: etanol

Zdravilo Sandimmun Neoral vsebuje 94,70 mg alkohola (etanola) v vsakem ml, kar ustreza 12 vol. % etanola. 500 miligramski odmerek zdravila Sandimmun Neoral vsebuje 500 mg etanola, kar ustreza skoraj 13 ml piva ali 5 ml vina. Majhna količina alkohola v zdravilu ne bo imela nobenih opaznih učinkov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije z zdravili

Izmed številnih zdravil, za katera so poročali, da medsebojno delujejo s ciklosporinom, so spodaj naštetata tista, za katera so interakcije s ciklosporinom ustrezno dokazane in štejejo za klinično pomembne.

Za različna zdravila je znano, da bodisi zvišajo ali znižajo koncentracijo ciklosporina v plazmi ali polni krvi, običajno tako, da zavirajo ali inducirajo encime, ki sodelujejo pri presnovi ciklosporina, posebno encima CYP3A4.

Poleg tega je ciklosporin zaviralec encima CYP3A4, efluksnega prenašalca za več zdravil P-gp in organskega anionskega prenašalnega polipeptida (angl. organic anion-transporting polypeptide - OATP), zato lahko zviša plazemsko koncentracijo tistih sočasno uporabljenih zdravil, ki so substrati navedenega encima in/ali prenašalcev.

Zdravila, za katera je znano, da zmanjšujejo ali povečujejo biološko uporabnost ciklosporina: Pri prejemnikih presadkov je potrebno pogosto določanje koncentracije ciklosporina in po potrebi prilagajanje odmerjanja ciklosporina, zlasti v obdobju uvajanja ali ukinjanja sočasnega zdravila. Pri drugih bolnikih, ki niso prejemniki presadkov, povezanost med koncentracijo v krvi in kliničnim

učinkom ni tako dobro opredeljena. Ob sočasnem jemanju zdravil, za katere je znano, da zvišujejo koncentracijo ciklosporina, je morda namesto določanja koncentracije ciklosporina v krvi bolj primerno pogosto ocenjevanje ledvične funkcije in skrbno spremljanje bolnika glede morebitnih neželenih učinkov ciklosporina.

Zdravila, ki znižujejo koncentracijo ciklosporina

Zniževanje koncentracije ciklosporina je mogoče pričakovati pri vseh induktorjih CYP3A4 in/ali P-gp. Primeri zdravil, ki znižujejo koncentracijo ciklosporina, so:

barbiturati, karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, nafcilin, intravenski sulfadimidin, probukol, orlistat, Hypericum perforatum (šentjanževka), tiklopidin, sulfipirazon, terbinafin in bosentan.

Pripravkov, ki vsebujejo *Hypericum perforatum* (šentjanževko), se ne sme uporabljati sočasno z zdravilom Sandimmun Neoral zaradi tveganja za znižanje koncentracije ciklosporina v krvi in s tem zmanjšanje njegovega delovanja (glejte poglavje 4.3).

Rifampicin inducira presnovo ciklosporina v črevesju in jetrih. V obdobju sočasne uporabe je včasih treba 3 do 5-krat zvišati odmerek ciklosporina.

Oktreotid zmanjša peroralno absorpcijo ciklosporina, tako da je lahko potrebno 50-odstotno zvišanje odmerka ciklosporina ali prehod na intravensko odmerjanje.

Zdravila, ki zvišujejo koncentracijo ciklosporina

Vsi zaviralci CYP3A4 in/ali P-gp lahko povzročajo zvišano koncentracijo ciklosporina. Primeri takih učinkovin so:

nikardipin, metoklopramid; peroralni kontraceptivi; metilprednizolon (v visokih odmerkih); alopurinol; holna kislina in njeni derivati; zaviralci proteaze; imatinib; kolhicin, nefazodon.

Makrolidni antibiotiki: Eritromicin lahko 4 do 7-krat poveča izpostavljenost ciklosporinu, kar včasih povzroči toksično delovanje na ledvice. *Klaritromicin*, kot poročajo, podvoji izpostavljenost ciklosporinu. *Azitromicin* zviša koncentracijo ciklosporina za približno 20 %.

Azolni antimikotiki: Ketokonazol, flukonazol, itrakonazol in vorikonazol lahko več kot podvojijo izpostavljenost ciklosporinu.

Verapamil 2 do 3-krat zviša koncentracijo ciklosporina v krvi.

Pri sočasni uporabi s *telaprevirjem* je prišlo do približno 4,64-kratnega povečanja izpostavljenosti ciklosporinu (AUC), normalizirane na odmerek.

Amiodaron precej zviša koncentracijo ciklosporina v plazmi s sočasnim zvišanjem koncentracije kreatinina v serumu. Do te interakcije lahko pride še dolgo časa po prekinitvi zdravljenja z amiodaronom, ker ima ta dolg razpolovni čas (približno 50 dni).

Poročajo, da *danazol* zviša koncentracijo ciklosporina v krvi za približno 50 %.

Diltiazem (v odmerku 90 mg/dan) lahko zviša koncentracijo ciklosporina v plazmi za do 50 %.

Imatinib lahko poveča izpostavljenost ciklosporinu in zviša njegovo C_{max} za približno 20 %.

Kanabidiol (zaviralec P-gp): Pri sočasni uporabi s kanabidiolom so poročali o zvišanih ravneh drugega zaviralca kalcinevrina v krvi. To je lahko posledica zaviranja črevesnega izločanja s pomočjo P-gp, kar vodi do povečane biološke uporabnosti kalcinevrina. Pri sočasnem jemanju ciklosporina in kanabidiola je zato potrebna previdnost in skrbno spremljanje bolnika glede neželenih učinkov. Pri prejemnikih presadka spremljajte najnižje koncentracije ciklosporina v polni krvi in po potrebi prilagodite odmerek ciklosporina. Pri bolnikih brez presadka je treba razmisliti o spremljanju koncentracije ciklosporina v krvi in po potrebi prilagoditi odmerek (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Interakcije s hrano

Poročali so, da sočasno uživanje grenivke oziroma grenivkinega soka poveča biološko uporabnost ciklosporina.

Kombinacije s povečanim tveganjem za toksično delovanje na ledvice

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi zdravil, ki bi lahko povzročala sinergistično toksično delovanje na ledvice, kot so: aminoglikozidi (vključno z gentamicinom in s tobramicinom), amfotericin B, ciprofloksacin, vankomicin, trimetoprim (s sulfometoksazolom); derivati fibrične kisline (na primer bezafibrat, fenofibrat); nesteroidna protivnetna zdravila (vključno z diklofenakom, naproksenom in sulindakom); melfalan, antagonist histaminskih receptorjev H_2 (na primer cimetidin in ranitidin); metotreksat (glejte poglavje 4.4).

Med sočasno uporabo zdravila s sinergističnim toksičnim delovanjem na ledvice je potrebno skrbno spremljanje ledvične funkcije. Če pride do pomembne okvare ledvične funkcije, je treba znižati odmerjanje sočasno uporabljane zdravila ali razmisliti o drugem načinu zdravljenja.

Sočasni uporabi ciklosporina in takrolimusa se je treba izogibati, ker obstaja tveganje za toksično delovanje na ledvice in za farmakokinetične interakcije, ki vključujejo CYP3A4 in/ali P-glikoprotein (glejte poglavje 4.4).

Vpliv neposredno delujočih protivirusnih zdravil

Na farmakokinetiko ciklosporina lahko vplivajo spremembe jetrne funkcije, do katerih pride zaradi odstranjevanja virusa hepatitisa C (HCV) med zdravljenjem z neposredno delujočimi protivirusnimi zdravili (direct antiviral agents - DAA). Za zagotavljanje nespremenjene učinkovitosti ciklosporina je smiselno skrbno spremljanje in morebitno prilagajanje odmerjanja ciklosporina.

Vpliv ciklosporina na druga zdravila

Ciklosporin je zaviralec CYP3A4, efluksnega prenašalca za več zdravil P-gp in organskega anionskega prenašalnega polipeptida (angl. organic anion-transporting polypeptide - OATP). Sočasna uporaba ciklosporina in zdravil, ki so substrati CYP3A4, P-gp ali OATP, lahko zviša plazemsko koncentracijo sočasno uporabljenih zdravil, ki so substrati navedenih prenašalcev in/ali encima.

Nekaj primerov takih zdravil je navedenih spodaj:

Ciklosporin lahko zmanjša očistek digoksina, kolhicina, zaviralcev reduktaze HMG-CoA (statinov) in etopozida. Pri sočasni uporabi katere od navedenih učinkovin skupaj s ciklosporinom je potrebno natančno klinično opazovanje, s čimer je mogoče zgodaj odkriti toksično delovanje zdravila in nato znižati odmerjanje ali ukiniti zdravilo. Pri sočasni uporabi s ciklosporinom je treba odmerke statinov znižati, sočasni uporabi določenih statinov pa se je treba v celoti izogniti v skladu s priporočili v označevanju teh zdravil. Spremembe izpostavljenosti nekaterih pogosto uporabljenih statinov pri sočasni uporabi s ciklosporinom so prikazane v preglednici 1. Zdravljenje s statini je treba začasno ali dokončno prekiniti pri bolnikih z znaki in simptomi miopatije in pri tistih z dejavniki tveganja, ki povečujejo dovzetnost za hudo ledvično okvaro, vključno z ledvično odpovedjo zaradi rbdomiolize.

Preglednica 1 Povzetek sprememb izpostavljenosti pogosto uporabljenih statinov pri sočasni uporabi s ciklosporinom

Statin	Razpoložljivi odmerki	Večkratnik spremembe izpostavljenosti pri sočasni uporabi s ciklosporinom

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

Pri sočasni uporabi ciklosporina in lerkanidipina je priporočena previdnost (glejte poglavje 4.4).

Po sočasni uporabi ciklosporina in *aliskirena*, ki je substrat P-glikoproteina, se je C_{max} aliskirena zvišala približno 2,5-krat, njegova AUC pa se je povečala približno 5-krat. Farmakokinetične lastnosti ciklosporina se pri tem niso bistveno spremenile. Sočasna uporaba ciklosporina in aliskirena ni priporočena (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba z dabigatran eteksilatom ni priporočena, ker ciklosporin lahko zavira delovanje P-glikoproteina (glejte poglavje 4.3).

Pri sočasni uporabi *nifedipina* in ciklosporina lahko pride do povečane pogostnosti hiperplazije dlesni v primerjavi z njeno pogostnostjo pri samostojni uporabi ciklosporina.

Ugotovili so, da sočasna uporaba *diklofenaka* in ciklosporina pomembno poveča biološko uporabnost diklofenaka, kar lahko povzroči reverzibilno okvaro ledvične funkcije. Povečano biološko uporabnost diklofenaka najverjetneje povzroča zmanjšanje njegovega obsežnega metabolizma prvega prehoda. Pri sočasnem jemanju ciklosporina in *nesteroidnih protivnetnih zdravil* z majhnim obsegom metabolizma prvega prehoda (na primer acetilsalicilne kisline) ne gre pričakovati povečanja njihove biološke uporabnosti.

V študijah, v katerih so uporabljali *everolimus* ali *sirolimus* v kombinaciji s ciklosporinom v mikroemulziji v polnem odmerku, so opazili zvišanje koncentracije kreatinina v serumu. Ta učinek je po znižanju odmerka ciklosporina pogosto reverzibilen. Everolimus in sirolimus sta le malo vplivala na farmakokinetiko ciklosporina. Sočasna uporaba ciklosporina pomembno zviša koncentraciji everolimusa in sirolimusa v krvi.

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi *zdravil, ki varčujejo s kalijem* (na primer diuretikov, ki varčujejo s kalijem, zaviralcev angiotenzinske konvertaze, zaviralcev receptorjev angiotenzina II) ali *zdravil, ki vsebujejo kalij*, ker lahko pride do pomembnega zvišanja koncentracije kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Ciklosporin lahko zviša koncentracijo *repaglinida* v plazmi in tako poveča tveganje za hipoglikemijo.

Pri zdravih prostovoljcih je pri sočasni uporabi *bosentana* in ciklosporina prišlo do nekajkratnega povečanja izpostavljenosti bosentanu in do zmanjšanja izpostavljenosti ciklosporinu za 35 %. Sočasna uporaba ciklosporina in bosentana ni priporočena (glejte zgoraj podpoglavje "Zdravila, ki znižujejo koncentracijo ciklosporina" in poglavje 4.3).

Večkratno odmerjanje *ambrisentana* in ciklosporina je pri zdravih prostovoljcih povzročilo približno 2-kratno povečanje izpostavljenosti ambrisentanu, pri tem pa je bila izpostavljenost ciklosporinu le malo povečana (za približno 10 %).

Pri onkoloških bolnikih, ki so intravensko prejeli antraciklinske antibiotike sočasno z visokimi odmerki ciklosporina, so opazili pomembno povečano izpostavljenost *antraciklinskimi antibiotikom* (na primer *doksorubicinu*, *mitoksantronu* in *daunorubicinu*).

Med zdravljenjem s ciklosporinom je lahko cepljenje manj učinkovito, uporabi živih atenuiranih cepiv pa se je treba izogibati.

Interakcije, zaradi katerih se znižajo koncentracije drugih zdravil

Pri sočasni uporabi ciklosporina in natrijevega mikofenolata ali mofetilmikofenolata pri bolnikih po presaditvi lahko pride do 20-50 % nižje povprečne izpostavljenosti mikofenolni kislini kot pri uporabi drugih imunosupresivov. Ta podatek je treba upoštevati zlasti v primeru preknitve ali ukinitve zdravljenja s ciklosporinom.

Pri sočasnem odmerjanju enkratnega odmerka ciklosporina (200 mg ali 600 mg) z enkratnim odmerkom eltrombopaga (50 mg) je prišlo do zmanjšanja AUC_{inf} eltrombopaga v plazmi za 18 % do 24 % in do znižanja C_{max} za 25 % do 39 %. V poteku zdravljenja je dovoljeno prilagajanje odmerjanja eltrombopaga na osnovi bolnikovega števila trombocitov. Pri sočasnem odmerjanju eltrombopaga s ciklosporinom je treba 2-3 tedne določati število trombocitov najmanj enkrat na teden. Na osnovi teh meritev števila trombocitov je lahko potrebno zvišanje odmerka eltrombopaga.

Pediatrična populacija

Interakcijske študije so izvajali samo pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri nosečnicah niso opravili primernih in ustrezno kontroliranih študij uporabe ciklosporina. Razmeroma majhno število podatkov o uporabi ciklosporina pri nosečih bolnicah izhaja iz izkušenj v času trženja zdravila, kar vključuje transplantacijske registre podatkov in objavljeno literaturo, pri čemer gre večinoma za podatke prejemnic presadka. Pri nosečnicah, ki so po presaditvi prejemale imunosupresivno zdravljenje, vključno s ciklosporinom in shemami, ki vsebujejo ciklosporin, obstaja tveganje za prezgodnji porod (pred dopolnjenim 37. tednom nosečnosti).

V študijah embriofetalnega razvoja pri podganah in kuncih so ugotavljali embriotoksično delovanje pri odmernih ravneh ciklosporina, ki so bile nižje od največjega priporočenega odmerjanja pri ljudeh (MHRD - maximum recommended human dose) na osnovi telesne površine (BSA – body surface area) (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Sandimmun Neoral se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen v primeru, da pričakovana možna korist za mater odtehta potencialno tveganje za plod. Pri uporabi zdravila pri nosečnicah je treba upoštevati tudi vsebnost etanola v formulaciji zdravila Sandimmun Neoral (glejte poglavje 4.4).

V objavljenih podatkih iz registra National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR) so opisani izidi nosečnosti pri prejemnicah ledvic (482), jeter (97) ali srca (43), ki so prejemale ciklosporin. Podatki kažejo na uspešen potek nosečnosti s stopnjo živorojenosti 76 %, 76,9 % in 64 % pri prejemnicah ledvic, jeter oziroma srca. O prezgodnjem porodu (pred 37. tednom) so poročali pri 52 %, 35 % in 35 % prejemnic ledvic, jeter oziroma srca.

. Poročali so, da so stopnje spontanih splavov in večjih prirojjenih napak primerljive s stopnjami, opaženimi v splošni populaciji. Zaradi omejitev, ki so povezane s sklepanjem na osnovi podatkov iz registrov in poročanja o varnosti zdravila v času trženja, ni mogoče izključiti možnosti neposrednega vpliva ciklosporina na hipertenzijo, preeklampsijo, okužbe ali sladkorno bolezen pri materi.

Na voljo je omejeno število opazovanj do starosti približno 7 let pri otrocih, ki so bili izpostavljeni ciklosporinu *in utero*. Delovanje ledvic in krvni tlak pri teh otrocih sta bila normalna.

Dojenje

Ciklosporin se prenaša v materino mleko. Matere, ki prejemajo zdravilo Sandimmun Neoral, naj ne dojijo, saj zdravilo Sandimmun Neoral lahko povzroča resne neželene učinke pri dojenem novorojenčku/otroku. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja ali prenehanjem zdravljenja z zdravilom, pri čemer je treba pretehtati koristi dojenja za novorojenčka/dojenčka in prednosti zdravljenja za mater.

Maloštevilni podatki kažejo, da je razmerje koncentracij ciklosporina v mleku in materini krvi od 0,17 do 1,4. Glede na količino mleka, ki ga dojenček zaužije, je po ocenah največji odmerek ciklosporina, ki ga zaužije polno dojen dojenček, približno 2 % na telesno maso prilagojenega odmerka za mater.

Pri ženskah, ki dojijo, je treba upoštevati tudi vsebnost etanola v formulaciji zdravila Sandimmun Neoral (glejte poglavje 4.4).

Plodnost

Na voljo je le malo podatkov o vplivu zdravila Sandimmun Neoral na plodnost pri ljudeh (glejte poglavje 5.3). Pri samcih in samicah podgan pri odmerjanju do 15 mg/kg/dan (kar je manj od največjega priporočenega odmerjanja pri ljudeh na osnovi telesne površine) niso opazili neželenih vplivov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Sandimmun Neoral lahko povzroča nevrološke motnje in motnje vida (glejte poglavje 4.8). Zdravilo Sandimmun Neoral ima lahko zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri vožnji motornega vozila in upravljanju strojev je potrebna previdnost.

O vplivu zdravila Sandimmun Neoral na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso opravili nobenih študij.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Med najbolj pomembnimi neželenimi učinki, ki so jih v kliničnih študijah opazili v povezavi z uporabo ciklosporina, so ledvična disfunkcija, tremor, hirutizem, hipertenzija, diareja, anoreksija, navzea in bruhanje.

Številni neželeni učinki ciklosporina so odvisni od odmerka in se odzivajo na znižanje odmerka. Celoten spekter neželenih učinkov je na splošno enak pri vseh indikacijah, obstajajo pa razlike glede pogostosti in izraženosti. Zaradi višjih začetnih odmerkov, ki so potrebni pri presaditvenih indikacijah in potrebe po daljšem vzdrževalnem zdravljenju, so neželeni učinki pogostejši in bolj izraženi pri bolnikih po presaditvi kot pri bolnikih, ki zdravilo prejemajo zaradi drugih indikacij.

Infekcijske in parazitske bolezni

Pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje, vključno s ciklosporinom in shemami zdravljenja, ki vsebujejo ciklosporin, obstaja povečano tveganje za okužbe (virusne, bakterijske, glivične in parazitske) (glejte poglavje 4.4). Lahko pride tako do generaliziranih kot do lokalnih okužb. Prav tako lahko pride do poslabšanja že prej prisotnih okužb in do reaktivacije okužb s poliomavirusom, kar lahko povzroča s poliomavirusom povezano nefropatijo (Polyomavirus associated nephropathy - PVAN) ali z virusom JC povezano progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML). Poročali so tudi o resnih in/ali smrtnih primerih.

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

Pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje, vključno s ciklosporinom in shemami zdravljenja, ki vsebujejo ciklosporin, obstaja povečano tveganje za razvoj limfoma ali drugih limfoproliferativnih bolezni in drugih malignih bolezni, posebno malignih bolezni kože. Pogostnost malignih bolezni narašča z intenzivnostjo in trajanjem zdravljenja (glejte poglavje 4.4). Nekatere maligne bolezni so lahko smrtne.

Tabelaričen prikaz neželenih učinkov iz kliničnih študij

Neželeni učinki zdravila iz kliničnih študij (preglednica 2) so navedeni po organskih sistemih MedDRA klasifikacije. V okviru vsakega organskega sistema so neželeni učinki razvrščeni po skupinah glede na pogostnost, najpogostejši najprej. V okviru posamezne kategorije pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Ustrezna kategorija pogostnosti pri posameznem neželenem učinku temelji na naslednjem dogovoru (CIOMS III): zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$); občasni

($\geq 1/1000$, $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\ 000$); pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2: Neželeni učinki zdravila iz kliničnih študij

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

pogosti	levkopenija
občasni	trombocitopenija, anemija
redki	hemolitično uremični sindrom, mikroangiopatska hemolitična anemija
pogostnost neznana*	trombotična mikroangiopatija, trombotična trombocitopenična purpura

Presnovne in prehranske motnje

zelo pogosti	hiperlipidemija
pogosti	hiperglikemija, anoreksija, hiperurikemija, hiperkaliemija, hipomagneziemija

Bolezni živčevja

zelo pogosti	tremor, glavobol
pogosti	konvulzije, parestezije
občasni	encefalopatija, vključno s sindromom posteriorne reverzibilne encefalopatije (angl. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) ter z znaki in simptomi, kot so konvulzije, zmedenost, dezorientiranost, zmanjšana odzivnost, agitacija, nespečnost, motnje vida, kortikalna slepota, koma, pareza in cerebelarna ataksija
redki	motorična polinevropatija
zelo redki	edem optičnega živca, vključno s papiledemom z možnimi motnjami vida zaradi benigne intrakranialne hipertenzije
pogostnost neznana*	migrena

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

pogostnost neznana*	okvara sluha [#]
---------------------	---------------------------

Žilne bolezni

zelo pogosti	hipertenzija
pogosti	navali rdečice

Bolezni prebavil

pogosti	navzea, bruhanje, neprijeten občutek/bolečine v trebuhu, diareja, hiperplazija dlesni, peptični ulkus
redki	pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

pogosti	nenormalno delovanje jeter (glejte poglavje 4.4)
pogostnost neznana*	toksično delovanje na jetra in okvara jeter, vključno s holestazo, z ikterusom, s hepatitisom in z odpovedjo jeter z nekaj primeri smrtnih izidov (glejte poglavje 4.4)

Bolezni kože in podkožja

zelo pogosti	hirzutizem
pogosti	akna, hipertrichoza
občasni	alergijski izpuščaji

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

pogosti	mialgija, mišični krči
redki	mišična šibkost, miopatija
pogostnost neznana*	bolečine v nogah

Bolezni sečil

zelo pogosti	ledvična okvara (glejte poglavje 4.4)
--------------	---------------------------------------

Motnje reprodukcije in dojk

redki	menstrualne motnje, ginekomastija
-------	-----------------------------------

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

pogosti	zvišana telesna temperatura, utrujenost
občasni	edemi, povečanje telesne mase

* neželeni dogodki, o katerih so poročali na podlagi izkušenj v obdobju trženja zdravila in pri katerih pogostnost ni znana, ker ni mogoče določiti velikosti dejanskega imenovalca

[#] V obdobju trženja so pri bolnikih z visoko koncentracijo ciklosporina poročali o okvari sluha.

Drugi neželeni učinki zdravila iz izkušenj v obdobju trženja zdravila

Pri bolnikih, ki so prejeli ciklosporin, obstajajo sistematično zbrana in spontana poročila o toksičnem delovanju na jetra in okvarah jeter, vključno s holestazo, z ikterusom, s hepatitisom in z odpovedjo jeter. Večina poročil je vključevala bolnike s pomembnimi sočasnimi boleznimi, osnovnimi boleznimi in drugimi begajočimi dejavniki, vključno z zapleti zaradi okužbe in sočasnim jemanjem drugih zdravil s potencialom za toksično delovanje na jetra. V nekaterih primerih, predvsem pri bolnikih po presaditvi, so poročali o smrtnem izidu (glejte poglavje 4.4).

Akutno in kronično toksično delovanje na ledvice

Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce kalcinevrina, med katere sodi tudi ciklosporin, ali sheme zdravljenja, ki vključujejo ciklosporin, obstaja povečano tveganje za akutno ali kronično toksično delovanje na ledvice. O tem so poročali iz kliničnih študij in na podlagi izkušenj z uporabo zdravila Sandimmun Neoral po prihodu zdravila na trg. Pri primerih akutnega toksičnega delovanja na ledvice so poročali o porušenih homeostazi ionov, kot so hiperkaliemija, hipomagneziemija in hiperurikemija. Primeri poročil o kroničnih morfoloških spremembah pa vključujejo hialino degeneracijo arteriol, tubularno atrofijo in intersticijsko fibrozo (glejte poglavje 4.4).

Bolečine v nogah

Pri uporabi ciklosporina so poročali o posameznih primerih bolečin v nogah. Bolečine v nogah so opisovali tudi v okviru bolečinskega sindroma, ki ga sprožijo zaviralci kalcinevrina (angl. Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome, CIPS).

Pediatrična populacija

V klinične študije so vključili otroke, stare najmanj 1 leto, in pri njih uporabljali standardne odmerke ciklosporina, pri čemer je bil varnostni profil primerljiv s profilom pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Peroralna LD₅₀ ciklosporina je pri miših 2.329 mg/kg, pri podganah 1.480 mg/kg in pri kuncih > 1.000 mg/kg. Intravenska LD₅₀ pri miših je 148 mg/kg, pri podganah 104 mg/kg in pri kuncih 46 mg/kg.

Simptomi

Izkušenj z akutnim prevelikim odmerjanjem ciklosporina je malo. Peroralne odmerke do 10 g (približno 150 mg/kg) so ljudje prenašali s sorazmerno malo pomembnimi kliničnimi posledicami, kot so bruhanje, zaspanost, glavobol, tahikardija in pri nekaj bolnikih zmerno huda, reverzibilna okvara delovanja ledvic. Resne simptome zastrupitve pa so opisovali pri nedonošenčkih po nenamernem parenteralnem vnosu prevelikega odmerka ciklosporina.

Zdravljenje

V vseh primerih prevelikega odmerjanja je treba izvajati splošne podporne ukrepe in simptomatsko zdravljenje. Izzivanje bruhanja in izpiranje želodca sta lahko koristna v prvih nekaj urah po zaužitju.

Ciklosporina ni mogoče v večji meri odstraniti iz telesa niti z dializo niti s hemoperfuzijo preko aktivnega oglja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Ciklosporin (znan tudi pod imenom ciklosporin A) je ciklični polipeptid, sestavljen iz 11 aminokislin. To je močno imunosupresivno sredstvo, za katerega so v raziskavah na živalih dokazali, da podaljša preživetje alogenih presadkov kože, srca, ledvic, trebušne slinavke, kostnega mozga, tankega črevesa in pljuč. Raziskave kažejo, da ciklosporin zavira razvoj reakcij, ki jih posredujejo celice, med drugim imunske reakcije alogenega presadka, pozno kožno preobčutljivost, eksperimentalni alergijski encefalomielitis, Freundov adjuvantni artritis, reakcijo presadka proti prejemniku (GVHD) in od T celic odvisno izdelavo protiteles. Ciklosporin na celični ravni zavira nastajanje in sproščanje limfokinov, med drugim tudi interleukina 2 (rastnega dejavnika celic T, angl. T-cell growth factor, TCGF). Kaže, da ciklosporin ustavi mirujoče limfocite v fazi G_0 ali G_1 fazi celičnega cikla in zavira sproščanje limfokinov iz aktiviranih celic T v odziv na stik z antigenom.

Vsi razpoložljivi dokazi kažejo, da ciklosporin deluje specifično in reverzibilno na limfocite. Za razliko od citostatičnih zdravil ne zavira hematopoeze in ne vpliva na funkcijo fagocitov.

Ciklosporin uspešno uporabljajo pri preprečevanju in zdravljenju zavrnitve presadkov in reakcije presadka proti prejemniku pri ljudeh po presaditvah čvrstih organov in kostnega mozga. Ciklosporin so uspešno uporabili po presaditvi jeter tako pri prejemnikih s pozitivnim kot pri tistih z negativnim izvidom testa za prisotnost virusa hepatitisa C. Koristne učinke ciklosporina so opazili tudi pri vrsti bolezni, za katere vemo ali domnevamo, da so avtoimunskega izvora.

Pediatrična populacija: Pokazalo se je, da je ciklosporin učinkovit pri od steroidov odvisnem nefrotskem sindromu.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem odmerjanju zdravila Sandimmun Neoral doseže ciklosporin najvišjo koncentracijo v krvi v 1-2 urah. Absolutna peroralna biološka uporabnost ciklosporina po odmerjanju zdravila Sandimmun Neoral je 20 do 50 %. Pri odmerjanju zdravila Sandimmun Neoral skupaj z obrokom z veliko vsebnostjo maščob so opažali za približno 13 % in 33 % znižanje AUC in C_{max} . Razmerje med danim odmerkom in izpostavljenostjo (AUC) ciklosporinu je v okviru terapevtskih odmerkov linearno. Interindividualna in intraindividualna variabilnost AUC in C_{max} sta približno 10-20 %. Sandimmun Neoral peroralna raztopina in mehke želatinske kapsule so med seboj biološko enakovredne.

Pri odmerjanju zdravila Sandimmun Neoral je C_{max} za 59 % višja, biološka uporabnost pa je za približno 29 % večja kot pri odmerjanju zdravila Sandimmun. Po razpoložljivih podatkih so pri prehodu z mehkih želatinskih kapsul Sandimmun na mehke želatinske kapsule Sandimmun Neoral v razmerju 1:1 najnižje koncentracije v polni krvi med seboj primerljive in ostajajo v zelenem terapevtskem območju. Odmerjanje zdravila Sandimmun Neoral izboljša linearno odvisnost izpostavljenosti ciklosporinu (AUC_B) od odmerka in zagotavlja bolj enakomeren profil absorpcije ter manjšo odvisnost od sočasnega uživanja hrane in cirkadianega ritma kot pri odmerjanju zdravila Sandimmun.

Porazdelitev

Ciklosporin se porazdeljuje pretežno po ekstravaskularnem prostoru s povprečnim navideznim volumnom porazdelitve 3,5 l/kg. 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 se približno 90 % ciklosporina veže na beljakovine, večinoma na lipoproteine.

Biotransformacija

Ciklosporin se v veliki meri presnavlja v približno 15 presnovkov. Njegova presnova večinoma poteka v jetrih s citokromom P450 3A4 (CYP3A4), poglavitne presnovne poti pa so monohidroksilacija, dihidroksilacija in N-demetilacija na različnih položajih v molekuli. Vsi do zdaj odkriti presnovki vsebujejo nespremenjeno peptidno strukturo matične učinkovine, nekateri med njimi pa kažejo tudi šibko imunosupresivno aktivnost (z največ eno desetino aktivnosti nespremenjene učinkovine).

Izločanje

Ciklosporin se odstranjuje primarno z žolčem. Samo 6 % peroralnega odmerka se izloči z urinom in samo 0,1 % se izloči z urinom v obliki nespremenjene matične učinkovine.

Podatki za končni razpolovni čas odstranjevanja ciklosporina iz telesa znatno variirajo, odvisno od uporabljene metode določanja in od zajetih preiskovancev. Segajo od 6,3 ure pri zdravih prostovoljcih do 20,4 ure pri bolnikih s težko boleznijo jeter (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri bolnikih po presaditvi ledvice je bil razpolovni čas izločanja približno 11 ur z vrednostmi v obsegu od 4 do 25 ur.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic

V študiji, ki so izvajali pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, je sistemski očistek znašal približno dve tretjini povprečnega sistema očistka pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Z dializo se izloči manj kot 1 % danega odmerka.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter lahko pride do približno 2 do 3-kratnega povečanja izpostavljenosti ciklosporinu. V študiji, ki so jo izvajali pri bolnikih s hudo jetrno boleznijo in s cirozo jeter, potrjeno z biopsijo, je bil končni razpolovni čas 20,4 ure (v razponu od 10,8 do 48,0 ur) v primerjavi s 7,4 do 11,0 ur pri zdravih preiskovancih.

Pediatrična populacija

Farmakokinetičnih podatkov pediatričnih bolnikov, ki so prejeli zdravilo Sandimmun Neoral ali Sandimmun, je zelo malo. Pri 15 bolnikih s presajeno ledvico, starih 3-16 let, je po intravenskem odmerjanju zdravila Sandimmun znašal očistek ciklosporina iz krvi $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg (analizna metoda: Cyclo-trac specifičen radioimunski test). V študiji s 7 bolniki s presajeno ledvico, starih 2-16 let, se je očistek ciklosporina gibal od 9,8-15,5 ml/min/kg. Pri 9 bolnikih s presajenimi jetri, starih 0,65-6 let, je očistek znašal $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (analizna metoda: tekočinska kromatografija visoke ločljivosti, angl. high-performance liquid chromatography - HPLC). Razlika med biološko uporabnostjo zdravila Sandimmun Neoral in zdravila Sandimmun pri pediatričnih bolnikih je primerljiva s tovrstno razliko v populaciji odraslih bolnikov po presaditvi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri peroralnem odmerjanju ciklosporina podganam in kuncem (do 300 mg/kg/dan) ni bilo nobenih znakov teratogenega delovanja. Ciklosporin je toksično deloval na zarodek in plod, kar se je odražalo z zmanjšanjem plodove mase skupaj z zastojem v razvoju skeleta. Odmerki brez opaznega učinka (NOEL - no-observed-effect-level) so bili manjši od največjega priporočenega odmerjanja pri ljudeh na osnovi telesne površine. Breje podgane, ki so prejele ciklosporin intravensko v odmerku 6 oziroma 12 mg/kg/dan (kar je manj od največjega priporočenega odmerjanja pri ljudeh na osnovi telesne površine), so imele zarodke z zvečano incidenco defekta prekatnega pretina.

V dveh objavljenih raziskovalnih študijah so pri kuncih, izpostavljenih ciklosporinu *in utero* (10 mg/kg/dan subkutano) ugotavljali zmanjšano število nefronov, hipertrofijo ledvic, sistemsko

hipertenzijo in progresivno insuficienco ledvic do 35. tedna starosti. Teh ugotovitev pri drugih živalskih vrstah niso opazili in njihov pomen za ljudi ostaja neznan.

V študijah perinatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah je ciklosporin povečal predimplantacijsko in poimplantacijsko umrljivost potomcev ter zmanjšal pridobivanje telesne mase preživelih mladičev pri najvišjem odmerku 45 mg/kg/dan. Odmerki brez opaznega učinka so bili manjši od največjega priporočenega odmerjanja pri ljudeh na osnovi telesne površine.

V študijah vpliva na plodnost pri podganah niso opazili negativnega vpliva na plodnost ali reprodukcijo pri odmerjanju do 15 mg/kg/dan (kar je manj od največjega priporočenega odmerjanja pri ljudeh na osnovi telesne površine) niti pri samcih niti pri samicah.

Ciklosporin so testirali s številnimi *in vitro* in *in vivo* testi za ugotavljanje genotoksičnosti in z nobenim niso odkrili klinično pomembnega mutagenega potenciala ciklosporina.

Raziskave kancerogenosti so opravili na mišjih in podganjih samcih in samicah. V raziskavi na miših, ki je trajala 78 tednov in pri kateri so živalim dajali 1, 4 in 16 mg/kg/dan, so ugotovili statistično značilen trend pojavljanja limfocitnega limfoma pri samicah in statistično značilno večjo pogostost pojavljanja hepatocelularnega karcinoma pri samcih, ki so dobivali srednje visoke odmerke, kot v kontrolni skupini. 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, so bili adenomi pankreasnih otočkov pri uporabi nizkih odmerkov statistično značilno pogostejši kot v kontrolni skupini. Hepatocelularni karcinom in adenom pankreasnih otočkov pri poskusnih živalih nista bila odvisna od višine odmerka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

alfa-tokoferol

brezvodni etanol

propilenglikol

mono-, di- in trigliceridi koruznega olja

makrogolglicerol hidroksistearat / polioksil 40 hidrogenirano ricinusovo olje

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Uporabite v roku 2 mesecev po prvem odprtju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Peroralno raztopino Sandimmun Neoral je treba shranjevati pri temperaturi od 15 do 30 °C in, vendar ne več kot 1 mesec pri temperaturi, nižji od 20 °C, saj raztopina vsebuje oljne sestavine naravnega izvora, ki se lahko pri nizkih temperaturah strdijo. Pri temperaturah, nižjih od 20 °C, lahko raztopina postane želatinasta, kar je reverzibilno pri temperaturi shranjevanja do največ 30 °C pred uporabo. Pri tem lahko sicer pride do rahlega kosmičenja ali nastanka manjše usedline. Te spremembe nimajo neugodnega učinka na učinkovitost ali varnost zdravila, pa tudi na natančnost odmerjanja s pipeto ne vplivajo. Za način shranjevanja po prvem odprtju zdravila, glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

50-mililitrska steklenica iz rjavega stekla z aluminijasto zaporko, ki se odtrga in gumijastim zamaškom. Priložen je tudi set za pripravljanje odmerkov.

Pakiranje z 20 ml peroralne raztopine.

Pakiranje s 50 ml peroralne raztopine.

Pakiranje s 50 ml peroralne raztopine s priloženo brizgo za pripravljanje pravilnega odmerka.

Pakiranje s 50 ml peroralne raztopine z dvema priloženima brizgama za pripravljanje pravilnega odmerka.

Pakiranje z 250 ml (5 x 50) peroralne raztopine.

Na trgu morda ni vseh pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

K peroralni raztopini Sandimmun Neoral sta priloženi dve brizgi za pripravljanje odmerkov.

1-mililitrska brizga je primerna za pripravljanje odmerkov z volumnom 1 ml ali manj (vsaka oznaka za 0,05 ml ustreza 5 mg ciklosporina). 4-mililitrska brizga je primerna za pripravljanje odmerkov od 1 ml naprej do največ 4 ml (vsaka oznaka za 0,1 ml ustreza 10 mg ciklosporina).

Prva uporaba peroralne raztopine Sandimmun Neoral

1. Dvignite poklopec na sredini kovinskega tesnilnega obroča.



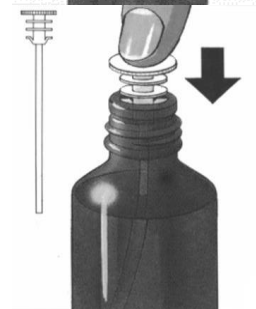
2. Popolnoma odtrgajte zaščitni obroč.



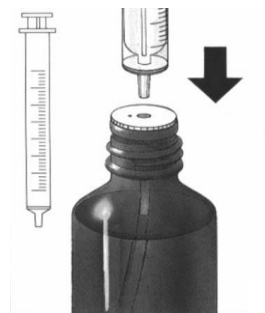
3. Odstranite sivi zamašek in ga zavržite.



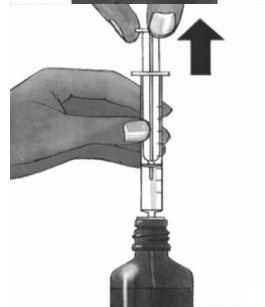
4. Čvrsto potisnite potopno cevko z belim čepom v vrat steklenice.



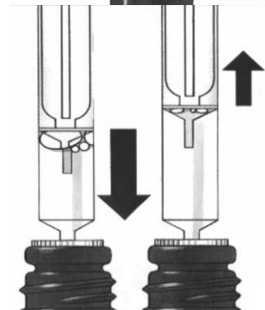
5. Glede na višino predpisanega odmerka izberite brizgo za odmerjanje. Če morate odmeriti volumen, ki je manjši ali enak 1 ml, uporabite 1-mililitrsko brizgo. Če morate odmeriti volumen, ki je večji od 1 ml, uporabite 4-mililitrsko brizgo. Nastavek brizge vstavite v bel čep.



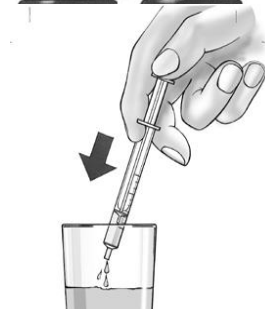
6. Potegnite predpisano količino raztopine v brizgo (bat brizge nastavite tako, da bo spodnji del poravnan z oznako, ki ustreza predpisanemu volumnu).



7. Odstranite morebitne velike mehurčke, tako da bat nekajkrat potisnete gor in dol, preden odstranite brizgo, ki vsebuje predpisano količino raztopine, iz steklenice. Prisotnost nekaj majhnih mehurčkov je nepomembna in nikakor ne bo vplivala na velikost odmerka.



8. Iztisnite zdravilo iz brizge v majhen kozarec z nekaj tekočine (vendar ne v sok grenivke). Pri tem se z brizgo ne smete dotakniti tekočine v kozarcu. Zdravilo lahko zmešate tik preden ga zaužijete. Premešajte in takoj spijte celotno mešanico. Zdravilo je treba zaužiti takoj po tem, ko je pripravljeno.



9. Po uporabi obrišite brizgo samo na zunanji strani s suho krpo in jo spravite nazaj v tulec. Bel čep s potopno cevko naj ostane v steklenici. Zaprite steklenico s priloženo zaporko.



Ponovna uporaba

Začnite pri 5. koraku.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25

D-90429 Nürnberg
Nemčija

Dodatne informacije

Za vse morebitne dodatne informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Novartis Pharma Services Inc.

Podružnica v Sloveniji

Verovškova ul. 57

SI-1000 Ljubljana

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/01394/004, H/92/01394/038-041

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17.07.1992

Datum zadnjega podaljšanja: 18.10.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24. 5. 2023