

# POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

## 1. IME ZDRAVILA

**CIKLOSPORIN ALKALOID-INT® 100 mg/ml peroralna raztopina**

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Peroralna raztopina vsebuje 100 mg ciklosporina na ml (mikroemulzija).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

En ml vsebuje 100,00 mg brezvodnega etanola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

Bistra in prozorna raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### **Presaditev**

##### Presaditev organov

Preprečevanje zavrnitve presadkov po presaditvi ledvic, jeter, srca, srca in pljuč, pljuč ali trebušne slinavke.

Zdravljenje zavrnitve presadka pri bolnikih, ki so predhodno že prejeli druga imunosupresivna sredstva.

##### Presaditev kostnega mozga

Preprečevanje zavrnitve presadkov po presaditvi kostnega mozga.

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

#### **Druge indikacije**

##### Nefrotski sindrom

Zdravljenje od steroidov odvisnega ali proti steroidom odpornega nefrotskega sindroma nastalega zaradi okvar glomerulov kot so bolezen z minimalnimi glomerulnimi spremembami, fokalna segmentna glomeruloskleroza ali membranski glomerulonefritis pri otrocih in odraslih. Uporablja se tudi za vzdrževanje s steroidi inducirane remisije, kar omogoča ukinitvev steroidov.

### Revmatoidni artritis

Za zdravljenje hudega, aktivnega revmatoidnega artritisa pri bolnikih pri katerih je zdravljenje s klasičnimi imunomodulirajočimi zdravili (DMARD's = disease modifying anti-rheumatic drugs) neprimerno ali neučinkovito.

### Luskavica

Zdravljenje hudih oblik luskavice pri bolnikih pri katerih je običajno zdravljenje neprimerno ali neučinkovito.

### Atopijski dermatitis

Ciklosporin je indiciran pri bolnikih z atopijskim dermatitisom, pri katerih je običajno zdravljenje neučinkovito.

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

### Odmerjanje

Dnevni odmerek ciklosporina mora vedno biti razdeljen na dva odmerka.

Z namenom izoginitve tveganju za pojav neželenih reakcij (če so krvne koncentracije previsoke) ali zavrnitvi presadka (če so krvne koncentracije prenizke), se mora pri bolnikih po presaditvi organa redno spremljati koncentracije ciklosporina v krvi.

Zaradi možnih razlik v biološki uporabnosti ciklosporina 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 zdravila sta zaželeno uporaba polne krvi in meritve s specifično analizo metodo. Za določanje koncentracije ciklosporina so razvili številne metode, ki merijo nespremenjeni ciklosporin (HPLC, specifični radioimunski testi z monoklonskimi protitelesi), ter nespecifične metode, ki merijo tudi nekatere presnovke; rezultati različnih določitvenih metod niso primerljivi. Bolj zaželeno je določanje koncentracij ciklosporina s specifičnimi monoklonskimi protitelesi ali HPLC. Ciljne koncentracije so odvisne od vrste presajenega organa, časa po presaditvi in režima zdravljenja z imunosupresivi.

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 s ciklosporinom je treba začeti najkasneje 12 ur pred operacijo z odmerkom 10 do 15 mg/kg v dveh ločenih odmerkih. Bolniki morajo ta dnevni odmerek prejemati še 1 do 2 tedna po operaciji, nato pa je treba odmerek postopoma zmanjševati glede na koncentracijo v krvi in sicer do vzdrževalnega odmerka približno 2 do 6 mg/kg danega v dveh ločenih odmerkih.

Če se ciklosporin uporablja skupaj z drugimi imunosupresivi (npr. s kortikosteroidi ali v politerapiji), se uporabljajo manjši odmerki (npr. na začetku 3 do 6 mg/kg/dan v dveh ločenih odmerkih).

### *Presaditev kostnega mozga*

Za preprečevanje reakcije presadka proti prejemniku (GVHD) se v začetku, kratek čas ciklosporin običajno uporablja v kombinaciji z metotreksatom. Optimalni odmerek se mora individualno prilagoditi. Večinoma se mora zdravljenje začeti 1 do 2 dni pred presaditvijo kostnega mozga z intravenskim dajanjem ciklosporina (odmerek 2,5 do 5 mg/kg/dan). Ta odmerek zdravila se nadomesti s peroralnim odmerkom, takoj ko bolniki lahko vzamejo zdravilo peroralno (večinoma 12,5 mg/kg/dan). S peroralnim zdravljenjem se nadaljuje še vsaj 3 do 6 mesecev, odmerek se nato postopoma zmanjša in potem zdravljenje prekine.

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 z intravensko apliciranim ciklosporinom v odmerku 3 do 5 mg/kg/dan in kortikosteroidov. V teh primerih je tudi treba čim prej preiti na peroralno zdravljenje in ga potem nadaljevati dalj časa.

Če se ciklosporin uporabi za začetek zdravljenja, je priporočljiv odmerek 12,5 do 15 mg/kg/dan v dveh ločenih odmerkih, zdravljenje pa se začne dan pred presaditvijo.

Nekateri bolniki lahko po prekinitvi zdravljenja s ciklosporinom doživijo GVHD, vendar se običajno ugodno odzovejo na ponovno uvedbo zdravljenja. Za zdravljenje blage, kronične GVHD se lahko uporabi nizke odmerke ciklosporina.

### *Nefrotski sindrom*

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

Pri otrocih je priporočljivo ustrezno 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, se mora zdravljenje s ciklosporinom prekiniti.

Odmerek se mora prilagoditi individualno glede na učinkovitost (proteinurija) in varnost (predvsem koncentracija kreatinina v serumu), vendar pa odmerek ne sme presegati 5 mg/kg/dan pri odraslih in 6 mg/kg/dan pri otrocih.

Pri *vzdrževalnem zdravljenju* je treba odmerek postopoma zmanjševati, dokler se ne doseže 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 se lahko odmerek zmanjša.

Če klinični učinek ni zadosten, se dnevni odmerek lahko postopoma povečuje, vendar pa dnevni odmerek običajno ne preseže 4 mg/kg/dan. V posameznih primerih se lahko odmerek poveča do 5 mg/kg/dan. Če se odmerek prehitro poveča, obstaja tveganje za preveliko odmerjanje zdravila.

*Med vzdrževalnim zdravljenjem je treba odmerjanje individualno prilagoditi do najmanjšega učinkovitega odmerka.*

Ciklosporin se lahko uporablja skupaj z nizkimi odmerki kortikosteroidov in/ali nesteroidnih protivnetnih zdravil (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, se lahko dnevni odmerek postopoma poveča do največ 5 mg/kg. Če pri bolnikih z luskavico 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, se mora zdravljenje prekiniti.

Pri bolnikih, pri katerih je zaradi njihovega stanja potrebno hitro izboljšanje, se lahko zdravljenje začne z odmerkom 5 mg/kg/dan. Ko se doseže ustrezen odziv, se lahko zdravljenje s ciklosporinom prekine. Če zopet pride do poslabšanja bolezni, se lahko ponovno uvede zdravljenje s ciklosporinom v odmerkih, ki so se že prej pokazali kot klinično učinkoviti. Nekateri bolniki lahko potrebujejo kontinuirano vzdrževalno zdravljenje.

Pri *vzdrževalnem zdravljenju* je treba odmerek individualno titrirati do najmanjše klinično učinkovite koncentracije, vendar odmerek ne sme presegati 5 mg/kg/dan, razdeljen na dva ločena odmerka.

#### *Atopijski dermatitis*

Zaradi velikih razlik v izražanju bolezni je zdravljenje atopijskega dermatitisa prilagojeno posamezniku.

Priporočen odmerek je 2,5 do 5 mg/kg/dan, peroralno v dveh ločenih odmerkih največ 8 tednov. Če po dveh tednih jemanja začetnega odmerka 2,5 mg/kg/dan ni zadovoljivega rezultata, se lahko dnevni odmerek poveča na največ 5 mg/kg. Pri zelo hudih primerih se bolezen lahko nadzoruje z začetnim odmerkom 5 mg/kg/dan. Ko se doseže zadovoljiv odziv, se odmerek postopno zmanjšuje in zdravljenje konča.

#### *Odmerjanje pri bolnikih z ledvično insuficienco*

Posebne raziskave farmakokinetike ciklosporina pri bolnikih po presaditvi z okvarjenim delovanjem ledvic niso bile izvedene. Posebna previdnost je potrebna, če se po začetku zdravljenja s ciklosporinom 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 zavrtno reakcijo, še posebej pri presaditvi ledvice. Začetek zdravljenja s ciklosporinom in nadaljnje prilagoditve odmerka pri bolnikih z obstoječimi motnjami v delovanju

ledvic se smejo izvajati po skrbnem razmisleku o koristih in tveganjih ob upoštevanju celotne klinične slike in koncentracij ciklosporina v krvi.

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

#### *Odmerjanje pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter*

Okvarjeno delovanje jeter lahko v nekaterih primerih pomembno spremeni farmakokinetiko ciklosporina. Koncentracije ciklosporina v krvi ( $c_{\text{min}}$ ) se morajo pri bolnikih z motnjami v delovanju jeter skrbno spremljati in odmerek ustrezno prilagajati.

Pri luskavici se mora zdravljenje s ciklosporinom prekiniti, če so vrednosti jetrnih encimov in koncentracije bilirubina dvakrat večje od začetnih vrednosti.

Pri bolnikih z nefrotskim sindromom in hudo okvarjenim delovanjem jeter se mora začetni odmerek zmanjšati za 25 % do 50 %.

#### *Starejši*

Izkušnje z uporabo ciklosporina pri starejših so omejene, vendar pri priporočenih odmerkih niso opazili posebnih težav. Dejavniki, povezani s starostjo, kot je okvarjeno delovanje 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 raziskavah 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.

#### Način uporabe

Območje odmerkov služi le kot vodilo. Da bi se dosegle optimalne terapevtske koncentracije pri posameznem bolniku, je potrebno rutinsko spremljati koncentracije ciklosporina v krvi. Koncentracije lahko spremljamo z metodo RIA, ki temelji na monoklonskih protitelesih.

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

Ciklosporin se lahko vzame skupaj s hrano ali brez nje.

#### *Zamenjava drugih peroralnih zdravil, ki vsebujejo ciklosporin, z zdravilom Ciklosporin Alkaloid-Int:*

Pred zamenjavo drugih peroralnih zdravil, ki vsebujejo ciklosporin, z zdravilom Ciklosporin Alkaloid-Int se morajo bolniku izmeriti najmanjše koncentracije ciklosporina v krvi, kreatinina v serumu in krvni tlak (t.j. v času uporabe drugih peroralnih zdravil, ki vsebujejo ciklosporin). Bolnik mora po zamenjavi jemati enak

dnevni odmerek zdravila Ciklosporin Alkaloid-Int, kot ga je jemal pri predhodnem zdravlilu, ki vsebuje ciklosporin (pretvorba iz mg v mg). Po 4 do 7 dneh je priporočljivo preveriti najmanjše koncentracije ciklosporina v krvi, kreatinina v serumu in krvni tlak. Če je potrebno, se mora 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.

Peroralno raztopino je treba razredčiti, najbolje s pomarančnim ali jabolčnim sokom, lahko pa se vzame tudi z drugimi brezalkoholnimi pijačami, odvisno od okusa posameznika. Peroralno raztopino je treba dobro premešati tik preden se vzame.

Grenivkin sok se zaradi njegove možne interakcije s P450-odvisnim encimskim sistemom ne sme uporabiti kot razredčilo. Odmerni pripomoček ne sme priti v stik z razredčilom. Odmerni pripomoček se ne sme izpirati z vodo, alkoholom ali katero drugo tekočino. Če je odmerni pripomoček potrebno očistiti, se njegovo zunanost obriše s suhim robčkom (glejte poglavje 6.6).

### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
- Ciklosporin je kontraindiciran pri bolnikih z luskavico in atopijskim dermatitisom z nenormalnim delovanjem ledvic, nenadzorovano hipertenzijo, nenadzorovanimi okužbami ali s katerokoli obliko maligne bolezni, razen z malignimi boleznimi 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 katerokoli obliko maligne bolezni.
- 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 PUVA, UVB, premogovim katranom, z radiacijo in drugimi imunosupresivi.
- Ciklosporin je kontraindiciran pri bolnikih z nefrotskim sindromom z nenadzorovano hipertenzijo, nenadzorovanimi okužbami ali s katerokoli obliko maligne bolezni.
- Ciklosporina se ne sme uporabljati za zdravljenje revmatoidnega artritisa pri bolnikih mlajših od 18 let.
- Sočasna uporaba s takrolimusom je še posebej kontraindicirana.
- Sočasna uporaba s *Hypericum perforatum* (šentjanževko) izrazito zmanjša koncentracije ciklosporina v plazmi, kar lahko vodi do izgube terapevtskega učinka (glejte poglavje 4.5).
- Sočasna uporaba z rosuvastatinom je še posebej kontraindicirana.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ciklosporin lahko predpisujejo samo zdravniki, ki so specializirani za presaditve organov, dermatologijo, nefrologijo ali revmatologijo. Bolnike je potrebno kontrolirati v ustreznih pogojih s primerno laboratorijsko opremo in ostalo zdravstveno podporo. Odgovorni zdravnik mora imeti na voljo vse informacije, ki so potrebne za spremljanje bolnika.

Ciklosporin se ne sme dajati v kombinaciji z drugimi zaviralci kalcinevrina, kot je takrolimus, ker se v tem primeru lahko pričakuje povečanje neželenih učinkov (glejte poglavje 4.5 »Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij«) brez izboljšanja učinkovitosti.

Pri bolnikih, ki se jim daje ciklosporin, 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 sistemom citokroma P450. Vendar pa se obseg sprememb v koncentraciji ciklosporina v krvi razlikuje med posameznimi primeri in ni predvidljiv. Grenivkinega soka se zato ne sme uživati skupaj s ciklosporinom.

Uporabi zdravil, ki lahko povzročijo hiperplazijo dlesni (npr. nifedipin), se morajo izogibati bolniki, pri katerih pride v času uporabe ciklosporina do proliferacije dlesni (glejte poglavje 4.8 »Neželeni učinki«).

Pri uporabi inaktiviranih cepiv ali toksoidnih cepiv se mora imunski odziv vedno kontrolirati s pomočjo določanja titra (glejte poglavje 4.5 »Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij«).

Previdnost je potrebna pri bolnikih s hiperurikemijo, saj lahko ciklosporin povzroči nadaljnje povečanje koncentracij sečne kisline.

Ciklosporin lahko okvari delovanje ledvic, zato je treba pred začetkom zdravljenja s ciklosporinom 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.

Ciklosporin lahko povzroči tudi motnje v delovanju jeter, zato se mora rutinsko spremljati parametre jetrne funkcije.

Ker lahko ciklosporin občasno povzroči hiperkaliemijo, hipomagneziemijo ali poslabša že obstoječe tovrstne motnje ravnovesja elektrolitov, je predvsem pri bolnikih z izrazitimi motnjami v delovanju ledvic priporočljivo spremljanje koncentracij kalija in magnezija v serumu.

Med zdravljenjem s ciklosporinom je treba rutinsko nadzorovati krvni tlak (glejte poglavje 4.8 »Neželeni učinki«). Če se hipertenzije ne more nadzorovati z ustreznim zdravljenjem z antihipertenzivi, se mora zdravljenje s ciklosporinom 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 se preprečila ali zmanjšala hiperplazija dlesni je treba zobe strokovno čistiti, bolnika pa poučiti o potrebnih ukrepih za osebno zobno higieno.

Pri zdravljenju s ciklosporinom se poveča pogostnost kožnih tumorjev, zato se mora bolnike posvariti, naj se po nepotrebem ne izpostavljajo soncu. Priporočljivo je rutinsko pregledovanje kože in histološki pregledi sumljivih sprememb.

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z nenadzorovanimi akutnimi okužbami.

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 koncentracij ciklosporina v polni krvi, plazmi ali serumu le eden od dejavnikov, ki prispevajo h klinični oceni bolnikovega stanja. Koncentracije ciklosporina v krvi naj zato služijo le kot 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 ciklosporin 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 ciklosporina zmanjšati za 25 do 50 %. Pri bolnikih z nenormalnim delovanjem ledvic na začetku zdravljenja se mora zdravljenje začeti z odmerkom 2,5 mg/kg/dan. Bolnike je treba 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 morfologije indicirana biopsija ledvic.

Pri bolnikih z nefrotskim sindromom, zdravljenih z imunosupresivi (vključno s ciklosporinom), so poročali o malignih boleznih (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 ciklosporin zmanjša delovanje ledvic, se mora pred začetkom zdravljenja z vsaj dvema meritvama določiti zanesljivo začetno koncentracijo kreatinina v serumu. Koncentracije kreatinina v serumu se morajo po tem tedensko spremljati še en mesec. Naslednje 3 mesece zdravljenja se morajo koncentracije kreatinina v serumu spremljati vsaka 2 tedna, kasneje pa vsak mesec. Pogostejše kontrole so potrebne ob povečanju odmerka ciklosporina, če se uvede sočasno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ali se poveča njihov odmerek.

Če so pri več meritvah koncentracije kreatinina v serumu za več kot 30 % nad začetno vrednostjo, se mora odmerek ciklosporina 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, se mora zdravljenje s ciklosporinom prekiniti.

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

Tako kot pri drugih dolgotrajnih zdravljenjih z imunosupresivi, obstaja povečano tveganje za pojav limfoproliferativnih bolezni. Pri sočasni uporabi ciklosporina z metotreksatom se svetuje previdnost.

Pri zdravljenju revmatoidnega artritisa ter ob upoštevanju varnosti bolnika se morajo izvajati dodatne kontrole v skladu z naslednjim časovnim okvirom:

- krvna slika (število rdečih krvnih celic, levkocitov in trombocitov): na začetku in nato vsake 4 tedne
- jetrni encimi: 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 zaznavnega učinka, se mora zdravljenje s ciklosporinom prekiniti.

#### *Dodatni previdnostni ukrepi pri luskavici*

Ker lahko ciklosporin zmanjša delovanje ledvic, se mora pred zdravljenjem z vsaj dvema meritvama določiti zanesljivo začetno koncentracijo kreatinina v serumu. Koncentracije kreatinina v serumu se morajo 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 kontinuirano naraščajo pri več kot eni meritvi, se mora odmerek ciklosporina zmanjšati za 25 do 50 %. Če so koncentracije kreatinina v serumu povečane za več kot 50 %, se mora 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, se mora zdravljenje s ciklosporinom prekiniti.

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

Starejše bolnike se zdravi samo, če jih luskavica izčrpava, ter se ob tem pozorno spremlja delovanje ledvic.

Zdravljenje normalno traja 12 tednov. Izkušnje z zdravljenjem, ki traja več kot 24 tednov, so nezadostne. Če se med zdravljenjem s ciklosporinom pojavi visok krvni tlak, ki se ga ne more ustrezno nadzorovati, se mora zdravljenje končati.

O pojavu malignih bolezni (posebej na koži) so poročali pri bolnikih z luskavico, ki so prejeli ciklosporin in tudi tistih, ki so prejeli običajne imunosupresive. Potreben je skrben pregled za vse oblike že obstoječih tumorjev, vključno s kožo in materničnim vratom. Da bi se izključila prisotnost kožnega raka, fungoidnega granuloma ali drugih predmalignih sprememb, je v primeru za luskavico netipičnih kožnih lezij pred začetkom zdravljenja s ciklosporinom potrebna biopsija kože. Bolnike z malignimi ali predmalignimi spremembami na koži se lahko zdravi s ciklosporinom šele po ustreznem zdravljenju teh lezij in samo 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 takojšni prekinitvi zdravljenja reverzibilne. Bolniki, ki se zdravijo s ciklosporinom, se ne smejo sočasno zdraviti še z obsevanjem z UVB žarki ali PUVA-fotokemoterapijo.

Z vidika možnega tveganja za razvoj maligne bolezni kože se mora bolnike, ki jemljejo ciklosporin, opozoriti, naj se izogibajo pretiranemu nezaščitenemu izpostavljanju soncu.

#### *Dodatni previdnostni ukrepi pri atopijskem dermatitisu*

Ker lahko ciklosporin zmanjša delovanje ledvic, se mora pred zdravljenjem z vsaj dvema meritvama določiti zanesljivo začetno koncentracijo kreatinina v serumu. Koncentracije kreatinina v serumu se morajo 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 kontinuirano naraščajo pri več kot eni meritvi, se mora odmerek ciklosporina 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, se mora zdravljenje s ciklosporinom prekiniti.

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

Ker so izkušnje z uporabo ciklosporina pri otrocih z atopijskim dermatitisom omejene, uporaba ciklosporina pri otrocih ni priporočljiva.

Starejše bolnike se zdravi samo, če jih atopijski dermatitis izčrpava, ter se ob tem pozorno spremlja delovanje ledvic.

Benigna limfadenopatija je pogosto povezana s širjenjem atopijskega dermatitisa in izgine spontano ali z izboljšanjem bolezni. Limfadenopatija, ki se opazi v povezavi z zdravljenjem s ciklosporinom, se mora skrbno spremljati. Če se kljub izboljšanju bolezni limfadenopatija nadaljuje, se mora narediti preventivna biopsija, da se izključi možnost limfoma.

Aktivne okužbe z virusom herpes simpleks se morajo pred začetkom zdravljenja s ciklosporinom odstraniti, zdravljenje s ciklosporinom pa se mora prekiniti le, če se med zdravljenjem pojavi huda okužba.

Kožne okužbe z bakterijo *Staphylococcus aureus* niso absolutna kontraindikacija za zdravljenje s ciklosporinom, vseeno pa se jih mora nadzorovati z ustreznimi protibakterijskimi zdravili. Izogibati se je treba 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 ni druge možnosti, je treba skrbno spremljati koncentracije ciklosporina v krvi, delovanje ledvic in možne neželene učinke ciklosporina.

Zaradi možnega tveganja za pojav malignih bolezni na koži se mora bolnike v času zdravljenja s ciklosporinom opozoriti, naj se izogibajo nezaščitenemu izpostavljanju soncu. Ti bolniki ne smejo biti sočasno zdravljeni z obsevanjem z UVB žarki ali PUVA-fotokemoterapijo.

Zdravilo Ciklosporin Alkaloid-Int 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.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

##### *Medsebojno delovanje s hrano*

Pokazalo se je, 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 koncentracijo ciklosporina v plazmi ali polni krvi, običajno preko zaviranja ali indukcije encimov, ki so vpleteni v presnovo ciklosporina (predvsem citokrom P450).

Zdravilo vsebuje etanol (glejte poglavje 4.4). Etanol lahko medsebojno deluje z drugimi zdravili.

##### *Zdravila, ki zmanjšajo koncentracije ciklosporina:*

Barbiturati, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital; primidon; griseofulvin; metamizol; nafeilin, sulfadimidin in trimetoprim i.v.; rifampicin; oktreotid; probukol; sulfadiazin; orlistat; troglitazon; *Hypericum perforatum* (šentjanževka); tiklopidin.

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, klaritromicin, josamicin, roksitromicin in pristinamicin); ketokonazol, flukonazol, itrakonazol; zaviralci kalcijevih kanalčkov (kot so diltiazem, nikardipin, verapamil); metoklopramid; peroralni kontraceptivi; propafenon; danazol; metilprednizolon (velik odmerek); alopurinol; antagonisti histaminskih receptorjev H<sub>2</sub> (cimetidin, ranitidin); klorokin; amiodaron; bromokriptin; zaviralci proteaz; doksiciklin.

*Druge pomembne oblike interakcij z drugimi zdravili*

Previdnost je potrebna pri uporabi ciklosporina skupaj z drugimi zdravili, ki sinergično povzročajo nefrotoksičnost: aminoglikozidi (vključno z gentamicinom in s tobramicinom), amfotericin B, ciprofloksacin, vankomicin, trimetoprim (skupaj s sulfametoksazolom); nesteroidna protivnetna zdravila (vključno z diklofenakom, naproksenom, sulindakom); melfalan; takrolimus in sirolimus.

Med zdravljenjem s ciklosporinom se lahko zmanjša učinkovitost cepljenja, zato se je potrebno izogibati uporabi živih atenuiranih cepiv.

Sočasna uporaba ciklosporina z nifedipinom lahko poslabša hiperplazijo dlesni, ki se opazi ob uporabi samega ciklosporina.

Pri sočasni uporabi ciklosporina s kortikosteroidi, metilprednizolonom, prednizonom ali prednizolonom so poročali o povečanem tveganju za konvulzije. To še posebej velja pri velikih odmerkih kortikosteroidov.

Sočasna uporaba diklofenaka in ciklosporina lahko vodi do pomembnega povečanja biološke uporabnosti diklofenaka, kar lahko povzroči reverzibilno poslabšanje delovanja ledvic. Povečanje biološke uporabnosti diklofenaka je najbolj 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 tudi izločanje digoksina, kolhicina, lovastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina 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.

*Priporočila*

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

Med sočasno uporabo zdravil, ki imajo sinergistični nefrotoksični učinek, se mora skrbno spremljati delovanje ledvic (posebej serumski kreatinin). Če je delovanje

ledvic pomembno zmanjšano, se mora odmerek zdravila, ki se daje sočasno, zmanjšati, ali pa je treba razmisliti o drugi obliki zdravljenja.

*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, se mora 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 delovanja ledvic 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 se pri bolnikih z revmatoidnim artritisom sočasno s ciklosporinom uporabljajo nesteroidna protivnetna zdravila, pri katerih je hepatotoksičnost možen neželeni učinek, se svetuje redno spremljanje funkcije jeter.

Če se sočasno s ciklosporinom uporablja digoksin, kolhicin, lovastatin, pravastatin ali simvastatin, je potrebno pozorno klinično spremljanje bolnika.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost:

Izkušnje s ciklosporinom pri nosečnicah so omejene.

Ciklosporin pri poskusnih živalih ni pokazal teratogenega učinka. Omejene izkušnje glede varnosti uporabe ciklosporina pri nosečnicah niso pokazale nobenih znakov teratogenosti. 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 težo.

Ciklosporin se sme dajati nosečnicam le, če so koristi večje od tveganj. Nosečnice, ki se zdravijo s ciklosporinom, moramo pozorno spremljati.

##### Dojenje:

Ciklosporin se izloča v materino mleko, zato matere, ki prejemajo ciklosporin, 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). Etanol ima lahko vpliv 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 različnih indikacijah, vendar se pojavljajo z različno pogostostjo. 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.

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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

### **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 malignih neoplazmah ali limfoproliferativnih boleznih s podobno pojavnostjo in razporeditvijo kot pri bolnikih, ki so prejeli običajno imunosupresijo.

Redki: menstrualne motnje, ginekomastija.

### **Presnovne in prehranske motnje**

Zelo pogosti: hiperlipidemija, hiperholesterolemija.

Pogosti: hiperurikemija, hiperkaliemija, hipomagneziemija.

Redki: hiperglikemija.

### **Bolezni živčevja**

Zelo pogosti: tremor, glavobol.

Pogosti: parestezija.

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

Redki: motorična polinevropatija.

Zelo redki: edem papile vidnega živca, vključno s ploščatim edemom z možnim poslabšanjem vida, ki je posledica benigne intrakranialne hipertenzije.

### **Žilne bolezni**

Zelo pogosti: hipertenzija.

### **Bolezni prebavil**

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

### **Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov**

Pogosti: jetrna disfunkcija.

Redki: pankreatitis.

### **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 disfunkcija (glejte poglavje 4.4 »Posebna opozorila in previdnostni ukrepi«).

### **Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije**

Pogosti: utrujenost.

Občasni: edem, povečanje telesne mase.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### *a) Simptomi zastrupitve*

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem je malo.

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 so pri nenamernem prevelikem parenteralnem odmerjanju poročali o simptomih hude zastrupitve.

### *b) Zdravljenje zastrupitve*

Po prekinitvi zdravljenja s ciklosporinom so morebitni znaki nefrotoksičnosti v večini primerov reverzibilni. V primeru prevelikega odmerjanja je potrebno simptomatsko zdravljenje in uvedba splošnih podpornih ukrepov. Ciklosporin se ne odstrani z dializo, niti se ne izloči z zdravljenjem s hemoperfuzijo z aktivnim ogljem.

Izločanje zdravila je zato 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 pri bolniku koristno tudi izzivanje bruhanja.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti,

Oznaka ATC: L04AD01

### Mehanizem delovanja

Ciklosporin (imenovan tudi ciklosporin A) je ciklični polipeptid, sestavljen iz 11 aminokislin. Je močna imunosupresivna snov, ki pri živalih podaljša preživetje alogeni presadkov kože, srca, ledvic, trebušne slinavke, kostnega mozga, tankega črevesja in pljuč. Raziskave kažejo, da ciklosporin zavira razvoj celično posredovanih reakcij, vključno z imunsko reakcijo alogenskega presadka, zapoznelo kožno preobčutljivost, eksperimentalni alergijski encefalomyelitis, Freundov adjuvantni artritis, reakcijo presadka proti gostitelju (GVHD) in od T celic odvisno tvorbo protiteles. Na celični ravni ciklosporin zavira nastajanje in sproščanje limfokinov, vključno z interleukinom-2 (rastni faktor celic T, TCGF). Menijo, da ciklosporin blokira mirujoče limfocite v fazi G<sub>0</sub> ali G<sub>1</sub> fazi celičnega cikla in zavira z antigeni sproženo sproščanje limfokinov iz aktiviranih celic T.

### Farmakodinamični učinki

Obstoječi dokazi kažejo, da ciklosporin deluje na limfocite specifično in reverzibilno. Za razliko od citostatikov ciklosporin 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.

### Klinična učinkovitost in varnost

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 drugih stanj, za katere vemo ali menimo, da so avtoimunskega izvora.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Največja krvna koncentracija ( $C_{max}$ ) je dosežena po 1 do 2 urah ( $T_{max}$ ). Absolutna biološka uporabnost je 30 do 60 %. Inter- in intraindividualna farmakokinetična variabilnost je pri zdravih prostovoljcih 10 do 20 % za AUC in  $C_{max}$ . Ciklosporin se lahko vzame s hrano ali brez nje.

Rezultati več raziskav 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.

### Porazdelitev

Ciklosporin se porazdeli predvsem zunaj volumna krvi. 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.



Presnova

Ciklosporin se po več presnovnih poteh biotransformira v približno 15 presnovkov.

Izločanje

Izločanje poteka predvsem preko žolča, medtem ko se samo 6 % peroralnega odmerka izloči z urinom. Le 0,1 % ciklosporina se izloči nespremenjenega z urinom.

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. Raziskave vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah so pokazale le negativne učinke z odmerki, ki so bili toksični za samice. 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.

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

Študije na podganjih samcih in samicah niso dokazale zmanjšane plodnosti.

Ciklosporin ni deloval mutageno/genotoksično v testu po Amesu, testu V79-HGPRT, mikronukleusnem testu pri miših in kitajskih hrčkah, testu kromosomskih aberacij v kostnem mozgu kitajskega hrčka, analizi dominantne smrtnosti pri miših in testu popravljanja DNA v spermijih zdravljenih miši. *In vitro* analiza izmenjave sestrskih kromatid (SCE) v humanih limfocitih je pokazala pozitiven učinek velikih odmerkov ciklosporina na ta sistem.

Povečana pogostnost pojavljanja malignih bolezni je znan zaplet, ki je povezan z imunosupresijo pri prejemnikih presajenih organov. Najpogostejše oblike 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 tveganju 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

brezvodni etanol  
vseracemni- $\alpha$ -tokoferilacetat  
dietilenglikol monoetileter  
makroglicerol oleat  
makroglicerol hidroksistearat

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po odprtju steklenice mora biti peroralna raztopina uporabljena v 2 mesecih.

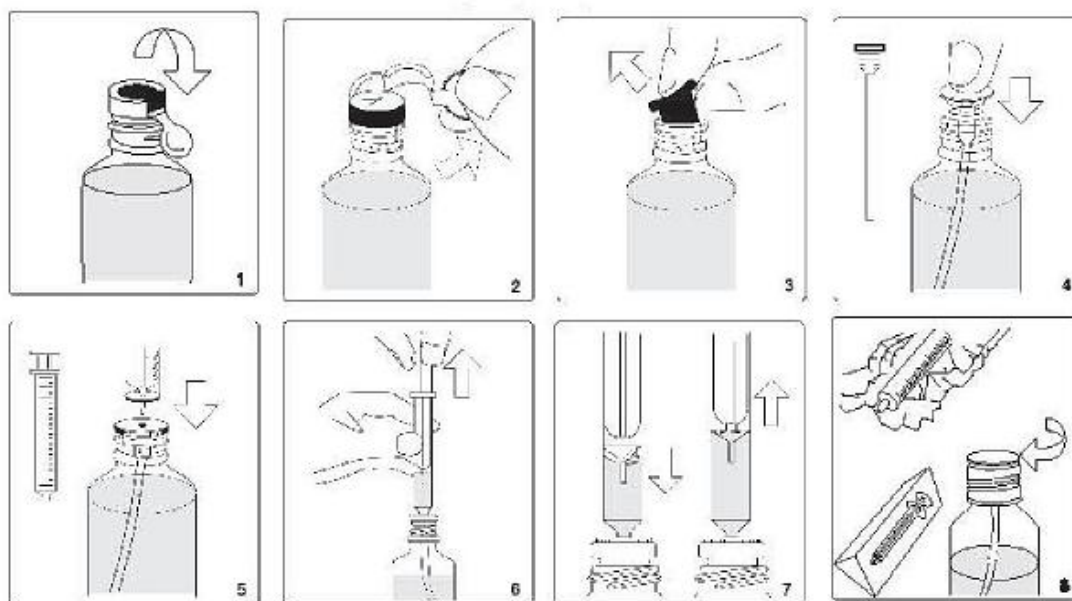
### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 25°C.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Rumenkasto rjave steklenice tipa III po 50 ml s plastično zaporko in aluminijastim pokrovom. Razdelilni set je priložen, en za odrasle in en za pediatrično uporabo. Zdravilo Ciklosporin Alkaloid-Int 100 mg/ml peroralna raztopina je na voljo v pakiranju z 1 steklenico po 50 ml.

### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom



- 1) Dvignite zaporko na vrhu kovinskega zaščitnega obroča.
- 2) Popolnoma odtrgajte zaščitni obroč.
- 3) Odstranite gumijast zamašek iz steklenice in ga previdno zavržite.
- 4) Vstavite cevko s pritrjenim belim zamaškom v steklenico in pritisnite dokler zamašek ni čvrsto v vratu steklenice.
- 5) Vstavite cevni nastavek brizge (odmernik) v beli zamašek.
- 6) Vlecite bat gor dokler se zdravilo v brizgi ne dvigne do nivoja odmerka, ki vam ga je predpisal vaš zdravnik.
- 7) Če se v brizgi pojavijo večji mehurčki zraka, potisnite bat vse do dna in aspirirajte raztopino nekajkrat, da iztisnete mehurčke ven. Ko veliki mehurčki izginejo, ponovno odmerite predpisan volumen raztopine. Prisotnost nekaj majhnih mehurčkov ne bo vplivala na odmerjanje.
- 8) Po uporabi očistite zunanost brizge s čistim suhim robčkom in jo vrnite v zaščitni ovitek. Beli zamašek in cevka naj ostaneta trajno v steklenici. Zaprite steklenico z navojno zaporko.

Naslednja uporaba: ob naslednji uporabi zdravila, začnite s točko 5.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

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

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

H/10/00376/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 03.11.2010  
Datum zadnjega podaljšanja: 26.01.2015

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

04.07.2013