

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

**Sandimmun 50 mg/ml koncentrat** za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 50 mg/ml. Ena 1-mililitrska ampula vsebuje 50 mg ciklosporina. Ena 5-mililitrska ampula vsebuje 250 mg ciklosporina.

### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Etanol: 278 mg/ml. Sandimmun 50 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje približno 34 % volumskega deleža etanola (kar je 27,8 % masnega deleža).

Makroglicerol ricinolat/polioksil 35 ricinusovo olje: 650 mg/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bister, rjavo rumen oljni koncentrat.

## 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).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Naslednji okviri odmerjanja naj služijo le kot smernice.

Zdravljenje z zdravilom Sandimmun 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*

Priporočeni odmerek zdravila Sandimmun koncentrat za raztopino za infundiranje je približno ena tretjina odmerka ustrezne peroralne oblike. Priporočeno je, da bolniki čimprej preidejo na peroralno zdravljenje.

Priporočeni začetni odmerek peroralne oblike zdravila Sandimmun ali Sandimmun Neoral je 10 do 15 mg/kg v dveh deljenih odmerkih, je treba dati v roku 12 ur pred kirurškim posegom. 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 peroralne oblike zdravila Sandimmun ali Sandimmun Neoral skupaj z drugimi imunosupresivnimi zdravili (na primer s kortikosteroidi ali kot del tritirnega ali štirirnega 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 ali Sandimmun Neoral v dnevnem odmerku peroralne oblike 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 peroralno obliko zdravila Sandimmun ali 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 peroralne oblike zdravila Sandimmun ali Sandimmun Neoral ali uporaba intravenske oblike zdravila Sandimmun.

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.

#### *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).

##### *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 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 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

intravenska uporaba

Vrste vsebnikov, ki so primerne za infuzijsko raztopino, so navedene v poglavju 6.2.

Zaradi tveganja za anafilaksijo (glejte poglavje 4.4) je uporaba zdravila Sandimmun koncentrat za raztopino za infundiranje namenjena samo za bolnike po presaditvi organov, kadar ne morejo jemati zdravila peroralno (torej kmalu po operaciji), oziroma pri katerih bi absorpcijo peroralnih oblik lahko oviralo občasno pojavljanje gastrointestinalnih težav. V takih primerih je priporočljivo preiti na peroralen vnos takoj, ko je to mogoče. Druga dobro uveljavljena možnost uporabe koncentrata za raztopino za infundiranje je začetno zdravljenje bolnikov po presaditvi kostnega mozga.

Koncentrat za raztopino za infundiranje je treba razredčiti v fiziološki raztopini ali v 5-odstotni raztopini glukoze v razmerju 1:20 do 1:100 in aplicirati s počasno intravensko infuzijo, ki traja od 2 do 6 ur.

Vsebino odprte ampule je treba uporabiti takoj. Že pripravljeno raztopino za infundiranje je treba po 24 urah zavreči.

### 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 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.

### Polioksil ricinusovo olje in anafilaktoidne reakcije

Sandimmun koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje polioksil ricinusovo olje, za katerega so poročali, da po intravenskem odmerjanju povzroča anafilaktoidne reakcije. Te reakcije lahko vključujejo nenadno pordelost obraza in zgornjega dela prsnega koša, nekardiogeni pljučni edem z akutno dihalno stisko, dispnejo, piskajoče dihanje, spremembo krvnega tlaka in tahikardijo. Zato je potrebna posebna pozornost pri bolnikih, ki so že prej prejeli intravensko injekcijo ali infuzijo sredstva, ki vsebuje polioksil ricinusovo olje (na primer sredstvo, ki vsebuje Cremophor® EL), in pri bolnikih, ki so nagnjeni k alergijskim reakcijam. Iz tega razloga je treba vse bolnike, ki prejemajo zdravilo Sandimmun koncentrat za raztopino za infundiranje, vsaj prvih 30 minut po začetku infuzije opazovati neprekinjeno, nato pa v krajših presledkih. Če pride do anafilaksije, je treba infuzijo prekiniti. Pri bolniški postelji morata biti na voljo adrenalin v vodni raztopini 1:1000 in vir kisika. Tudi s profilaktično uporabo antihistaminikov (antagonistov receptorjev H<sub>1</sub> in H<sub>2</sub>) pred odmerjanjem zdravila Sandimmun koncentrat za raztopino za infundiranje so uspešno preprečevali pojavljanje anafilaktoidnih reakcij.

### 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 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 prejeli 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 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 povzroči tudi od odmerka odvisno reverzibilno zvišanje koncentracije bilirubina in jetrnih encimov (glejte poglavje 4.8). 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 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 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.

#### Hipertenzija

Med zdravljenjem z zdravilom Sandimmun 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 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, antagonisti 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 očistek 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 odmerek ciklosporina.

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

Ciklosporin je zaviralec CYP3A4, efluksnega prenašalca za več zdravil P-gpa in organskega anionskega prenašalnega polipeptida (angl. organic anion-transporting polypeptide - OATP) in lahko zviša plazemsko koncentracijo sočasno uporabljenih 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 rabdomiolize (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.

#### Uporaba pri otrocih za indikacije, ki niso povezane s presaditvami

Razen pri zdravljenju nefrotskega sindroma ni na voljo zadostnih izkušenj z zdravilom Sandimmun. Uporaba zdravila Sandimmun 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 35 ricinusovo olje

Zdravilo Sandimmun vsebuje polioksil 35 ricinusovo olje, ki lahko povzroči resne alergijske reakcije.

#### Posebne pomožne snovi: etanol

Zdravilo Sandimmun vsebuje 278 mg alkohola (etanola) v vsakem ml, kar ustreza 34,4 vol. % etanola. 100-miligramski odmerek zdravila Sandimmun vsebuje 556 mg etanola, kar ustreza skoraj 14 ml piva ali 6 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 naštet 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, sulfpirazon, terbinafin in bosentan.*

Pripravkov, ki vsebujejo *Hypericum perforatum* (šentjanževko), se ne sme uporabljati sočasno z zdravilom Sandimmun 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 odmere 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<sub>2</sub> (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 uporabljanih zdravil, ki so substrati navedenih prenašalcev in/ali encima.

Nekaj primerov takih zdravil je navedenih spodaj:

Ciklosporin lahko zmanjša očistek *digoksina, kolchicina, 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

<b>Statin</b>	<b>Razpoložljivi odmerki</b>	<b>Večkratnik spremembe izpostavljenosti pri sočasni uporabi s</b>

		<b>ciklosporinom</b>
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 prekinitve 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 kliničnih 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 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 (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 prirojenih okvar 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, naj ne dojijo, saj zdravilo Sandimmun 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 (glejte poglavje 4.4).

#### Plodnost

Na voljo je le malo podatkov o vplivu zdravila Sandimmun 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 lahko povzroča nevrološke motnje in motnje vida (glejte poglavje 4.8). Zdravilo Sandimmun ima lahko zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri vožnji motornega vozila in upravljanju strojev je potrebna previdnost.

O vplivu zdravila Sandimmun 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.

Po intravenskem odmerjanju zdravila so opazili anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.4).

#### 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 1) 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 neznan (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 neznan*	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 neznan*	migrena

### **Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta**

pogostnost neznan*	okvara sluha <sup>#</sup>
--------------------	---------------------------

### **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 neznan*	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 neznan*	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

<sup>#</sup> 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 po prihodu zdravila na trg. Pri primerih akutnega toksičnega delovanja na ledvice so poročali o porušeni 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Peroralna LD<sub>50</sub> ciklosporina je pri miših 2.329 mg/kg, pri podganah 1.480 mg/kg in pri kuncih > 1.000 mg/kg. Intravenska LD<sub>50</sub> pri miših je 148 mg/kg, pri podganah 104 mg/kg in pri kuncih 46 mg/kg.

#### Simptomi

Izkušnje 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<sub>0</sub> ali G<sub>1</sub> 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

#### 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 jetih 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

Podatki za končni razpolovni čas izločanja 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 hudo boleznijo jeter. Zdravilo se odstranjuje primarno z žolcem. Samo 6 % peroralnega odmerka se izloči z urinom in manj kot 1 % v obliki nespremenjenega zdravila (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri bolnikih po presaditvi ledvice je bil razpolovni čas izločanja približno 11 ur, 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**

brezvodni etanol  
makrogolglicerol ricinolat/polioksil 35 ricinusovo olje

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravilo Sandimmun koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje makrogolglicerol ricinolat/polioksil 35 ricinusovo olje, ki lahko povzroči sproščanje ftalata iz polivinilklorida. Če je mogoče, je treba za infuzije uporabljati steklene vsebnike. Plastične vsebnike je dovoljeno uporabljati samo, če ustrezajo zahtevam za "sterilne plastične vsebnike za človeško kri in krvne komponente" oziroma za "prazne sterilne vsebnike iz plastificiranega polivinilklorida za človeško kri in krvne komponente" veljavne Evropske farmakopeje. Vsebniki in zamaški morajo biti brez silikonskega olja in maščobnih snovi.

### **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

Vsebino uporabite takoj po prvem odprtju ampule.

Raztopino uporabite takoj po pripravi ali jo shranite v hladilniku (2°C – 8°C) najdlje za 24 ur, razen če je priprava potekala v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Za shranjevanje zdravila po pripravi in prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

1 ml in 5 ml, ampule iz neobarvanega stekla (tipa I)

Škatla z 10 ampulami po 1 ml koncentrata (50 mg/1 ml).

Škatla z 10 ampulami po 5 ml koncentrata (250 mg/5 ml).

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

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

Koncentrat je treba razredčiti v fiziološki raztopini ali v 5-odstotni raztopini glukoze v razmerju 1:20 do 1:100 in aplicirati s počasno intravensko infuzijo, ki traja od 2 do 6 ur. Že pripravljeno raztopino za infundiranje je treba po 24 urah zavreči.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite 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/92/01964/001-002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 17.07.1992

Datum zadnjega podaljšanja: 30.12.2011

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

24. 5. 2023