

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ciqorin 10 mg mehke kapsule
 Ciqorin 25 mg mehke kapsule
 Ciqorin 50 mg mehke kapsule
 Ciqorin 100 mg mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena mehka kapsula vsebuje 10 mg, 25 mg, 50 mg ali 100 mg ciklosporina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena 10 mg mehka kapsula vsebuje približno 16 mg brezvodnega etanola; 4,43 mg 70 % sorbitola in 43,40 mg makroglicerol hidroksistearata.

Ena 25 mg mehka kapsula vsebuje približno 40 mg brezvodnega etanola; 7,42 mg 70 % sorbitola in 108,50 mg makroglicerol hidroksistearata.

Ena 50 mg mehka kapsula vsebuje približno 80 mg brezvodnega etanola; 16,67 mg 70 % sorbitola in 217,0 mg makroglicerol hidroksistearata.

Ena 100 mg mehka kapsula vsebuje približno 160 mg brezvodnega etanola; 28,83 mg 70 % sorbitola in 434,00 mg makroglicerol hidroksistearata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mehka kapsula

10 mg

Neprozorne bele do skoraj bele mehke želatinaste kapsule (ovalne oblike velikosti 2, kar je pribl. 9,0 x 5,5 mm), ki vsebujejo brezbarvno do rahlo rumenkasto oljnato tekočino.

25 mg

Neprozorne rumene mehke želatinaste kapsule (ovalne oblike velikosti 5, kar je pribl. 12,2 x 7,6 mm), ki vsebujejo brezbarvno do rahlo rumenkasto oljnato tekočino, z natisnjnim IVAX logom v obliki "peščene ure" in "25 mg".

50 mg

Neprozorne oker-rumene mehke želatinaste kapsule (podolgovate oblike velikosti 11, kar je pribl. 20,7 x 7,8 mm), ki vsebujejo brezbarvno do rahlo rumenkasto oljnato tekočino, z natisnjnim IVAX logom v obliki "peščene ure" in "50 mg".

100 mg

Neprozorne rjave mehke želatinaste kapsule (podolgovate oblike velikosti 20, kar je pribl. 24,7 x 9,9 mm), ki vsebujejo brezbarvno do rahlo rumenkasto oljnato tekočino, z natisnjnim IVAX logom v obliki "peščene ure" in "100 mg".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Presaditev

Presaditev čvrstih organov

JAZMP-IA/011/G-1.7.2016

Preprečevanje zavračanja presadka po presaditvi čvrstih organov.

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

Presaditev kostnega mozga

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

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

Indikacije, ki niso povezane s presajanjem

Endogeni uveitis

Zdravljenje intermediarnega ali posteriornega uveitisa neinfektivne etiologije, ki ogroža vid pri bolnikih pri katerih se je konvencionalna terapija izkazala za neučinkovito ali je povzročila nesprejemljive neželene učinke.

Zdravljenje Behçetovega uveitisa s ponavljajočimi vnetnimi napadi mrežnice pri bolnikih brez nevroloških obolenj.

Nefrotski sindrom

Od steroidov odvisni in na steroide odporni nefrotski sindrom, zaradi primarnih bolezni glomerulov kot so minimalno spremenjena nefropatija, fokalna in segmentna glomeruloskleroza ali membranski glomerulonefritis.

Zdravilo Ciqorin se lahko uporablja za indukcijo in vzdrževanje remisije. Lahko se uporablja tudi za vzdrževanje s steroidi inducirane remisije, kar omogoča ukinitve steroidov.

Revmatoidni artritis

Zdravljenje hudega, aktivnega revmatoidnega artritisa.

Psoriaza

Zdravljenje hude psoriaze pri bolnikih, pri katerih konvencionalne oblike zdravljenja niso ustrezne ali učinkovite.

Atopijski dermatitis

Zdravilo Ciqorin je indicirano za bolnike s hudim atopijskim dermatitisom, pri katerih je potrebno sistemsko zdravljenje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočila za odmerjanje pri peroralni uporabi so mišljena le kot smernice.

Dnevni odmerek ciklosporina je treba vzeti razdeljenega v dva ločena odmerka, ki sta enakomerno porazdeljena skozi ves dan. Priporočljivo je, da se ciklosporin jemlje po doslednem urniku, glede na čas dneva ter obroke.

Zdravilo Ciqorin naj predpisujejo le zdravniki, ki imajo izkušnje z imunosupresivnim zdravljenjem in/ali presajanjem organov oz. osebje, ki je v tesnem sodelovanju z njimi.

Presaditev

Presaditev čvrstih organov

Zdravljenje s ciklosporinom je treba uvesti v 12 urah pred operacijo z odmerkom 10 do 15 mg/kg, razdeljenem na dva ločena odmerka. Ta odmerek je treba vzdrževati kot dnevni odmerek še 1 do 2 tedna po

operaciji, nato pa je treba odmerke postopoma zmanjševati glede na koncentracijo ciklosporina v krvi skladno z lokalnimi imunosupresivnimi protokoli in sicer do vzdrževalnega odmerka 2 do 6 mg/kg, razdeljenega na dva ločena odmerka.

Če se ciklosporin daje skupaj z drugimi imunosupresivi (npr. s kortikosteroidi ali kot del tri-tirnega ali štiri-tirnega zdravljenja), se lahko uporabljajo manjši odmerki (npr. na začetku 3 do 6 mg/kg, razdeljeno na dva ločena odmerka).

Presaditev kostnega mozga

Prvi odmerek je treba dati na dan pred presaditvijo. V ta namen se v večini primerov priporoča uporaba ciklosporina v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje. Priporočeni intravenski odmerek je od 3 do 5 mg/kg/dan. Infuzija se nadaljuje na tej ravni odmerka do 2 tedna v obdobju neposredno po presaditvi, pred spremembo v peroralnem vzdrževalnem zdravljenju s ciklosporinom v dnevni odmerku približno 12,5 mg/kg v dveh ločenih odmerkih.

Vzdrževalno zdravljenje naj se nadaljuje še vsaj 3 mesece (raje 6 mesecev), preden se odmerek postopoma zmanjša na nič eno leto po presaditvi.

Če se zdravljenje začne s ciklosporinom, je priporočljiv dnevni odmerek 12,5 do 15 mg/kg v dveh ločenih odmerkih, zdravljenje pa se začne dan pred presaditvijo.

Večji odmerki ciklosporina ali uporaba ciklosporina v obliki intravenskega zdravljenja, utegnejo biti potrebni pri bolnikih z gastrointestinalnimi boleznimi, ki otežujejo absorpcijo.

Pri nekaterih bolnikih se po prekinitvi zdravljenja s ciklosporinom pojavi GVHD, vendar so se običajno ugodno odzvali na ponovno uvedbo zdravljenja. V takšnih primerih je treba dati začetni peroralni polnilni odmerek 10 do 12,5 mg/kg, ki mu sledi dnevno peroralno jemanje vzdrževalnega odmerka, za katerega je bilo predhodno ugotovljeno, da je zadovoljiv. Za zdravljenje blage kronične GVHD je treba dajati majhne odmerke.

S presajanjem nepovezane indikacije

Kadar se ciklosporin uporablja pri indikacijah, ki niso povezane s presajanjem, je potrebno upoštevati naslednja splošna pravila:

Pred začetkom zdravljenja je treba z vsaj dvema meritvama določiti zanesljivo izhodiščno raven delovanja ledvic. Predvidena raven glomerulne filtracije (eGFR - "*estimated glomerular filtration rate*"), izračunana po MDRD formuli, se lahko uporabi za oceno delovanja ledvic pri odraslih ter uporabi ustrezno formulo za ocenitev eGFR pri pediatrični populaciji. Ker lahko ciklosporin poslabša delovanje ledvic, je treba pogosto oceniti njihovo delovanje. Če se eGFR zmanjša za več kot 25% pod izhodiščno vrednostjo pri več kot eni meritvi, je treba odmerek ciklosporina zmanjšati za 25 do 50%. Če zmanjšanje eGFR od izhodišča presega 35%, je treba upoštevati še dodatno znižanje odmerka ciklosporina. Ta priporočila veljajo tudi v primeru, da so bolnikove vrednosti v okviru normalnih vrednosti danega laboratorija. Če znižanju odmerka v enem mesecu ne sledi izboljšanje eGFR, je treba zdravljenje s ciklosporinom prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Potrebno je redno spremljanje krvnega tlaka.

Pred začetkom zdravljenja je potrebno določiti bilirubin in parametre za oceno delovanja jeter, med zdravljenjem pa je priporočljivo njihovo natančno spremljanje. Določitev lipidov v serumu, kalija, magnezija in sečne kisline je priporočljiva pred začetkom zdravljenja in redno med zdravljenjem.

Pri indikacijah, ki niso povezane s presaditvami je pomembno občasno spremljanje koncentracij ciklosporina v krvi npr. ko se ciklosporin daje sočasno z zdravili, ki lahko vplivajo na farmakokinetiko ciklosporina ali v primeru nenavadnega kliničnega odziva (npr. pomanjkanje učinkovitosti ali povečana intoleranca na zdravilno učinkovino kot je motnja v delovanju ledvic).

Običajno se zdravilo uporablja peroralno. Pri uporabi koncentrata za raztopino za infundiranje, je potrebno posebno pozornost nameniti preračunu ustreznega intravenskega odmerka, ki odgovarja predpisanemu peroralnemu odmerku. Priporočljivo se je posvetovati z zdravnikom, ki ima izkušnje z uporabo ciklosporina.

Razen pri bolnikih z endogenim uveitisom, ki ogroža vid ter pri otrocih z nefrotskim sindromom, skupni dnevni odmerek ne sme nikoli preseči 5 mg/kg.

Za vzdrževalno zdravljenje je treba najnižji učinkovit odmerek, ki ga bolnik dobro prenaša določiti individualno.

Pri bolnikih pri katerih v danem času (za podrobnejše informacije glejte spodaj) ni dosežen ustrezen odgovor ali učinkovit odmerek ni skladen z uveljavljenimi varnostnimi smernicami, je treba zdravljenje s ciklosporinom prekiniti.

Endogeni uveitis

Za indukcijo remisije kot začetni peroralni odmerek priporočamo 5 mg/kg/dan v dveh ločenih odmerkih, dokler ne dosežemo remisije aktivnega vnetja uvee in izboljšanje ostrine vida. V rezistentnih primerih se lahko odmerek začasno zveča na 7 mg/kg/dan.

Za doseg začetne remisije ali preprečevanje očesnih vnetnih napadov, lahko dodamo sistemsko zdravljenje s kortikosteroidi z dnevnimi odmerki 0,2 do 0,6 mg/kg/dan prednizolona ali enakovrednega zdravila, če se ciklosporin sam ne izkaže za dovolj učinkovitega za nadzor situacije. Po 3 mesecih se lahko odmerek kortikosteroidov zmanjša na najnižji učinkovit odmerek.

Za vzdrževalno zdravljenje je treba odmerek postopoma zmanjševati na najmanjšo še učinkovito raven. Med obdobji remisije, odmerek ne sme presegati 5 mg/kg/dan.

Pred uporabo imunosupresivov je treba izključiti infekcijske vzroke za uveitis.

Nefrotski sindrom

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

Če je delovanje ledvic normalno (z izjemo proteinurije), je priporočen dnevni odmerek:

- odrasli: 5 mg/kg
- otroci: 6 mg/kg

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic začetni odmerek ne sme preseči 2,5 mg/kg/dan.

Kombinacija ciklosporina z majhnimi odmerki peroralnih kortikosteroidov je priporočljiva, če učinek samega ciklosporina ni zadovoljiv, posebno pri bolnikih odpornih proti steroidom.

Čas v katerem naj bi prišlo do izboljšanja je različen, od 3 do 6 mesecev, odvisno od vrste glomerulopatije. Če v predvidenem obdobju ni izboljšanja, je treba zdravljenje s ciklosporinom prekiniti.

Odmerke je treba individualno prilagoditi glede na učinkovitost (proteinurija) in varnost, vendar ta ne sme biti večji od 5 mg/kg/dan pri odraslih in 6 mg/kg/dan pri otrocih.

Za vzdrževalno zdravljenje je treba odmerek postopoma zmanjšati do najnižje še učinkovite ravni.

Revmatoidni artritis

V prvih 6 tednih zdravljenja je priporočljiv odmerek 3 mg/kg/dan, razdeljen na dva ločena peroralna odmerka. Če menimo, da je učinek nezadosten, lahko dnevni odmerek postopoma zvišujemo kolikor

toleranca dopušča, vendar ne sme presegati 5 mg/kg. Za dosego polne učinkovitosti je lahko zahtevana do 12 tedenska terapija s ciklosporinom.

Za vzdrževalno zdravljenje je treba odmerek individualno titrirati na najmanjši še učinkoviti odmerek z ozirom na prenosljivost.

Ciklosporin lahko dajemo v kombinaciji z majhnimi odmerki kortikosteroidov in/ali nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID - "non-steroidal anti-inflammatory drugs") (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, ki se ne odzivajo zadostno na samostojno zdravljenje z metotreksatom, se ciklosporin lahko uporabi v kombinaciji z majhnim tedenskim odmerkom metotreksata. Zdravljenje začnemo z 2,5 mg/kg ciklosporina v dveh ločenih dnevni odmerkih, pri čemer lahko odmerek povečamo, če toleranca to dopušča.

Psoriaza

Zdravljenje s ciklosporinom naj uvedejo zdravniki, ki imajo izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem psoriaze. Zaradi razlik v izražanju bolezni, je treba zdravljenje prilagoditi posamezniku. Priporočen začetni odmerek za indukcijo remisije bolezni je 2,5 mg/kg/dan, razdeljen na dva ločena peroralna odmerka. Če po 1 mesecu ni izboljšanja, se lahko dnevni odmerek postopoma poveča, vendar ne sme presegati 5 mg/kg. Če pri bolnikih s psoriaznimi lezijami po 6 tednih zdravljenja z odmerkom 5 mg/kg/dan ni zadostnega izboljšanja ali če učinkoviti odmerek ni sprejemljiv z vidika uveljavljenih smernic za varnost zdravila, je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, katerih stanje zahteva posebno hitro izboljšanje, se zdravljenje lahko začne z odmerki 5 mg/kg/dan. Ko je ustrezen odziv dosežen, se lahko ciklosporin ukine in kasnejšo ponovitev bolezni zdravi s ponovno uvedbo ciklosporina v odmerku, ki se je že prej pokazal kot učinkovit. Pri nekaterih bolnikih je potrebno kontinuirano vzdrževalno zdravljenje.

Za vzdrževalno zdravljenje je treba odmerke individualno titrirati na najmanjši še učinkoviti odmerek, ki ne sme presegati 5 mg/kg/dan.

Atopijski dermatitis

Zdravljenje s ciklosporinom naj uvedejo zdravniki, ki imajo izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem atopijskega dermatitisa. Zaradi razlik v izražanju bolezni, je treba zdravljenje prilagoditi posamezniku. Priporočeni razpon odmerkov je 2,5 do 5 mg/kg/dan, ki ga bolnik jemlje v dveh ločenih peroralnih odmerkih. Če po dveh tednih jemanja začetnega odmerka 2,5 mg/kg/dan ni zadovoljivega odziva, lahko dnevni odmerek naglo povečamo na maksimum, ki je 5 mg/kg/dan. Pri zelo hudih primerih lahko dosežemo hitro in učinkovito obvladovanje bolezni z začetnim odmerkom 5 mg/kg/dan. Ko dosežemo zadovoljiv odziv, odmerek postopno zmanjšujemo in če je mogoče, ciklosporin ukine. Kasnejšo ponovitev bolezni lahko zdravimo z nadaljnjim zdravljenjem s ciklosporinom.

Čeprav lahko 8-tedenska terapija zadošča za dosego očiščenja, se je pokazalo, da je do 1-letno zdravljenje učinkovito in prenosljivo, če sledi predvidenim smernicam.

Prehod iz peroralne oblike ciklosporina na peroralni ciklosporin v obliki mikroemulzije

Razpoložljivi podatki kažejo, da so koncentracije ciklosporina v polni krvi, po prehodu s ciklosporina na ciklosporin v obliki mikroemulzije (1:1), primerljive. Vendar lahko pri veliko bolnikih pride do višjih koncentracij (C_{max}) in povečane izpostavljenosti zdravilni učinkovini (AUC). Pri majhnem odstotku bolnikov so te spremembe bolj očitne in lahko tudi klinično pomembne. Poleg tega je absorpcija ciklosporina v obliki mikroemulzije manj spremenljiva in korelacija med najnižjimi koncentracijami ciklosporina in izpostavljenostjo (AUC) močnejša kot pri samem ciklosporinu.

Ker lahko prehod iz ciklosporina na ciklosporin v obliki mikroemulzije povzroči povečano izpostavljenost ciklosporinu, je treba upoštevati naslednja pravila:

Pri bolnikih po presaditvi je treba ciklosporin v obliki mikroemulzije dati v enakem dnevnem odmerku, kot je bil prej uporabljen pri ciklosporinu. Najnižje koncentracije ciklosporina v polni krvi je treba v začetku spremljati 4 do 7 dni po prehodu na ciklosporin v obliki emulzije. Poleg tega je potrebno v prvih 2 mesecih po prehodu spremljati klinične varnostne parametre, kot sta ledvična funkcija in krvni tlak. Če najnižje koncentracije ciklosporina v krvi presegajo terapevtsko območje in/ali pride do poslabšanja kliničnih varnostnih parametrov, je treba odmerjanje ustrezno prilagoditi.

Pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi indikacij, ki niso povezane s presajanjem, je treba ciklosporin v obliki mikroemulzije dati v enakem dnevnem odmerku, kot je bil prej uporabljen pri ciklosporinu. Dva, 4 in 8 tednov po prehodu, je potrebno spremljati ledvično funkcijo in krvni tlak. Če krvni tlak občutno presega ravni pred prehodom ali če se eGFR zmanjša za več kot 25% pod vrednostjo, ki je bila izmerjena pred terapijo s ciklosporinom pri več kot eni meritvi, je treba odmerek zmanjšati (glejte tudi 'Dodatni previdnostni ukrepi' v poglavju 4.4). V primeru nepričakovane toksičnosti ali neučinkovitosti ciklosporina, je treba spremljati tudi najnižje koncentracije v krvi .

Prehod z ene peroralne oblike ciklosporina na drugo

Prehod z ene peroralne oblike ciklosporina na drugo je treba izvajati pod zdravnikovim nadzorom, vključno s spremljanjem koncentracij ciklosporina v krvi pri bolnikih po presaditvi.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic

Vse indikacije

Ciklosporin se minimalno izloča preko ledvic in njegova farmakokinetika pri okvari ledvic ni prizadeta v večjem obsegu (glejte poglavje 5.2). Vendar pa je zaradi njegovega nefrotoksičnega potenciala (glejte poglavje 4.8), priporočljivo skrbno spremljanje delovanja ledvic (glejte poglavje 4.4).

Indikacije, ki niso povezane s presajanjem

Z izjemo bolnikov, ki se zdravijo zaradi nefrotskega sindroma, bolniki z ledvično okvaro ne smejo prejeti ciklosporina (glejte podpoglavje o dodatnih varnostnih ukrepih pri indikacijah, ki niso povezane s presajanjem v poglavju 4.4). Pri bolnikih z nefrotskim sindromom z okvarjenim delovanjem ledvic, začetni odmerek ne sme preseči 2,5 mg/kg/dan.

Bolniki z okvaro jeter

Ciklosporin se obsežno presnavlja v jetrih. Pri bolnikih z okvaro jeter se lahko pojavi približno 2 - do 3-kratno povečana izpostavljenost ciklosporinu. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter bo morda potrebno zmanjšanje odmerka, da se v krvi ohrani koncentracije znotraj priporočenega ciljnega območja (glejte poglavji 4.4 in 5.2), zato je priporočljivo spremljanje koncentracij ciklosporina v krvi, dokler niso dosežene stabilne koncentracije.

Pediatrična populacija

V klinične študije so bili vključeni otroci starejši od 1 leta. Več študij je pokazalo, da pediatrični bolniki tako potrebujejo kot prenašajo večje odmerke ciklosporina na kg telesne mase kot odrasli.

Uporaba ciklosporina pri otrocih za indikacije, ki niso povezane s presajanjem, razen nefrotskega sindroma, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Starejši (starost 65 let in več)

Izkušnje s ciklosporinom pri starejših so omejene.

V kliničnih preizkusih s ciklosporinom pri revmatoidnem artritisu so bili bolniki stari 65 let ali več bolj dovzetni za razvoj sistolične hipertenzije in zvišanega serumskega kreatinina za $\geq 50\%$ nad izhodiščno vrednost po 3 do 4 mesecih zdravljenja.

Na splošno je potrebna previdnost pri izbiri odmerka za starejše bolnike, običajno začnemo z najmanjšimi začetnimi odmerki, ker se pri starejših bolnikih pogosteje pojavljajo zmanjšano delovanje jeter, ledvic ali srca, spremljajoče bolezni ali druga zdravila ter povečana dovzetnost za okužbe.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Kapsule je treba pogoltniti cele.

4.3 Kontraindikacije

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

Kombinacija z zdravili, ki vsebujejo *Hypericum perforatum* (šentjanževko) (glejte poglavje 4.5).

Kombinacija z zdravili, ki so substrati P-glikoproteina, preko katerega poteka aktivni transport za več zdravilnih učinkovin ali s proteinskimi prenašalci organskih anionov (OATP) in pri zdravilih, kjer so povišane plazemske koncentracije povezane z resnimi in/ali smrtno nevarnimi dogodki, npr. bosentan, dabigatran eteksilat in aliskiren (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravniški nadzor

Ciklosporin naj predpisujejo le zdravniki, ki imajo izkušnje z imunosupresivnim zdravljenjem in ki lahko bolnika ustrezno spremljajo, vključno z rednimi celovitimi telesnimi pregledi, merjenjem krvnega tlaka in laboratorijskimi preiskavami parametrov za ugotavljanje varnosti. Bolnike po presaditvi, ki dobivajo to zdravilo, je treba zdraviti v ustanovah, ki imajo primerno laboratorijsko in medicinsko opremo. Zdravnik, odgovoren za vzdrževalno zdravljenje, mora prejeti vse informacije, ki so potrebne za spremljanje bolnika.

Limfomi in druga maligna obolenja

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

Zato 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 tudi z opisanimi smrtnimi izidi.

Glede na možnost razvoja malignih obolenj kože je treba bolnike, še posebno tiste, ki se zdravijo zaradi 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 opazili aktivacijo latentnih okužb s poliomavirusi, ki lahko vodijo do s poliomavirusom povezane nefropatije (*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 učinkovite

preventivne in terapevtske ukrepe, še posebno pri bolnikih, ki dolgotrajno prejemajo imunosupresivno zdravljenje z več imunosupresivi.

Ledvična toksičnost

Med zdravljenjem s ciklosporinom 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 reverzibilne ter se navadno odzovejo na znižanje odmerka. Pri nekaterih bolnikih lahko pri dolgotrajnem zdravljenju pride do strukturnih sprememb v ledvicah (npr. do intersticijske fibroze). Pri bolnikih po presaditvi ledvice je treba te spremembe razlikovati od sprememb, ki so posledica kroničnega zavračanja presadka. Zato je potrebno pogosto spremljanje ledvične funkcije v skladu z lokalnimi smernicami za vprašljive indikacije (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Hepatotoksičnost

Ciklosporin lahko povzroči tudi od odmerka odvisno reverzibilno zvečanje koncentracije serumskega bilirubina in jetrnih encimov (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki so prejemali ciklosporin, obstajajo sistematično zbrana in spontana poročila o hepatotoksičnem delovanju in okvarah jeter, vključno s holestazo, zlatenico, hepatitisom in z odpovedjo jeter. Večina poročil je vključevala bolnike s pomembnimi sočasnimi boleznimi, osnovnimi boleznimi in drugimi dejavniki tveganja, vključno z zapleti zaradi okužbe in sočasnim jemanjem zdravil z možnim hepatotoksičnim delovanjem. V nekaterih primerih so zlasti pri bolnikih po presaditvi poročali o smrtnem izidu (glejte poglavje 4.8). Potrebno je skrbno spremljanje parametrov za oceno delovanja jeter in v primeru nenormalnih vrednosti bo morda potrebno znižanje odmerka (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Starejši (stari 65 let in več)

Pri starejših je treba še posebej pozorno spremljati delovanje ledvic.

Spremljanje koncentracij ciklosporina (glejte poglavje 4.2)

Kadar se ciklosporin uporablja pri bolnikih s presajenimi organi, je rutinsko spremljanje koncentracije ciklosporina v krvi pomemben varnostni ukrep. Koncentracijo ciklosporina v polni krvi je najbolje določati s specifičnim monoklonskim protitelesom (določanje nespremenjenega zdravila); lahko uporabljamo tudi metodo HPLC, s katero se prav tako določa nespremenjeno zdravilo. Za meritve v plazmi ali serumu naj se uporablja standardna metoda separacije (čas in temperatura). Za začetno spremljanje bolnikov po presaditvi jeter naj se uporablja specifično monoklonsko protiteleso ali pa naj se izvede vzporedne meritve tako s specifičnim kot z nespecifičnim monoklonskim protitelesom, da določimo odmerek, ki zagotavlja ustrezno imunosupresijo.

Pri bolnikih, ki nimajo presajenih organov, je priporočljivo občasno spremljanje koncentracije ciklosporina v krvi, npr. ko se ciklosporin daje sočasno z zdravili, ki lahko vplivajo na farmakokinetiko ciklosporina ali v primeru nepričakovanih kliničnih odzivov (npr. pomanjkanje učinkovitosti ali povečana intoleranca na zdravilno učinkovino kot je motnja v delovanju ledvic).

Treba je opozoriti, da je koncentracija ciklosporina v krvi, plazmi ali serumu le eden od številnih dejavnikov, ki prispevajo h kliničnemu stanju bolnika. Rezultati bi morali torej služiti samo kot vodilo za odmerjanje v povezavi z drugimi kliničnimi in laboratorijskimi parametri.

Hipertenzija

Med zdravljenjem s ciklosporinom je treba redno nadzorovati krvni tlak. Če se razvije hipertenzija, je treba uvesti primerno antihipertenzivno zdravljenje. Prednost je treba dati antihipertenzivnim sredstvom, ki ne vplivajo na farmakokinetiko ciklosporina npr. isradipin (glejte poglavje 4.5).

Povečanje koncentracije lipidov v krvi

Ker so za ciklosporin poročali, da inducira reverzibilen rahel porast lipidov v krvi, je priporočljivo določanje koncentracije lipidov pred zdravljenjem in en mesec po začetku zdravljenja. V primeru ugotovljenega zvišanja lipidov, je treba razmisliti o omejitvi maščob v prehrani in, če je primerno, o zmanjšanju odmerka.

Hiperkaliemija

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

Hipomagneziemija

Ciklosporin poveča očistek magnezija. To lahko vodi do simptomatske hipomagneziemije, posebno v peri-transplantacijskem obdobju. Zato je v tem obdobju priporočeno spremljanje koncentracij magnezija v serumu, posebno 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 utegne biti cepljenje manj učinkovito. Uporabi živih atenuiranih cepiv se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Interakcije

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi ciklosporina z zdravili, ki znatno povečujejo ali zmanjšujejo koncentracijo ciklosporina v plazmi, preko inhibicije ali indukcije CYP3A4 in/ali P-glikoproteina (glejte poglavje 4.5).

Ob uvajanju ciklosporina skupaj z zdravilnimi učinkovinami, ki zvišujejo raven ciklosporina ali s snovmi, ki povzročajo sinergistično nefrotoksičnost, je treba spremljati ledvično toksičnost (glejte poglavje 4.5).

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

Ciklosporin je zaviralec CYP3A4, prenašalca P-glikoproteina, preko katerega poteka aktivni transport za več zdravilnih učinkovin in proteinskih prenašalcev organskih anionov (OATP), zato lahko zviša plazemske koncentracije sočasno uporabljenih zdravil, ki so substrati navedenega encima in/ali prenašalca. Ob sočasni uporabi ciklosporina z navedenimi zdravili je potrebna previdnost oz. se izogibati sočasni uporabi (glejte poglavje 4.5). Ciklosporin poveča izpostavljenost zaviralcem reduktaze HMG-CoA (statinom). Kadar statine uporabljamo sočasno s ciklosporinom, je treba odmerek statinov zmanjšati ter se izogibati sočasni uporabi določenih statinov v skladu z njihovimi navodili. Zdravljenje s statini je treba začasno ali dokončno prekiniti pri bolnikih z znaki in simptomi miopatije ali pri tistih z dejavniki tveganja, ki povečujejo dovzetnost za težko ledvično okvaro, vključno z ledvično odpovedjo zaradi rabiomiolize (glejte poglavje 4.5).

Ob sočasni uporabi ciklosporina in *lerkanidipina* je bila AUC lerkandipina 3-krat večja, AUC ciklosporina pa je bila večja za 21 %. Zato se je sočasni uporabi ciklosporina in lerkandipina potrebno izogibati. Uporaba ciklosporina tri ure po lerkandipinu ni privedla do spremembe AUC lerkandipina, vendar pa se je AUC za ciklosporin povečala za 27%. To kombinacijo je torej treba uporabljati previdno v razmiku vsaj treh ur.

Posebne pomožne snovi: makroglicerol hidroksistearat

Zdravilo Ciqorin vsebuje makroglicerol ricinolat, ki lahko povzroča želodčne motnje in drisko.

Posebne pomožne snovi: etanol

Zdravilo Ciqorin vsebuje približno 14,7 % etanola. Odmerek 500 mg vsebuje 797,5 mg etanola, kar ustreza 20 ml piva ali približno 8 ml vina. To je lahko škodljivo za tiste bolnike, ki trpijo za alkoholizmom. Vsebnost etanola je potrebno upoštevati pri nosečnicah ali doječih materah, bolnikih z jetrnimi obolenji ali epilepsijo ali v primeru, da je bolnik otrok..

Posebne pomožne snovi: sorbitol

Če imate redko dedno intoleranco za fruktozo, obvestite svojega zdravnika preden začnete jemati to zdravilo, ker vsebuje sorbitol.

Dodatni previdnostni ukrepi pri indikacijah, ki niso povezane s presaditvami

Bolniki z motnjami v delovanju ledvic (z izjemo bolnikov z nefrotskim sindromom z dopustno stopnjo okvare ledvic), z nenadzorovano hipertenzijo, z nenadzorovano okužbo ali s katero koli maligno boleznijo ne smejo prejemati ciklosporina.

Pred začetkom zdravljenja je treba dokazati zanesljivo izhodiščno oceno ledvične funkcije z vsaj dvema meritvama eGFR. Delovanje ledvic je treba v času zdravljenja pogosto oceniti, da se upošteva prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2).

Dodatni previdnostni ukrepi pri endogenem uveitisu

Ciklosporin, je treba uporabljati previdno pri bolnikih z nevrološkim Behçetovim sindromom. Nevrološko stanje teh bolnikov je potrebno skrbno spremljati.

Izkušnje z uporabo ciklosporina pri otrocih z endogenim uveitisom so omejene.

Dodatni previdnostni ukrepi pri nefrotskem sindromu

Bolnike z nenormalno izhodiščno ledvično funkcijo, je treba na začetku zdraviti z odmerkom 2,5 mg/kg/dan in jih zelo skrbno spremljati.

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

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

Dodatni previdnostni ukrepi pri revmatoidnem artritisu

Po 6 mesecih zdravljenja je treba delovanje ledvic ocenjevati vsakih 4 do 8 tednov, odvisno od stabilnosti bolezni, sočasnega zdravljenja z drugimi zdravili in drugih sočasnih bolezni. Pogostejše meritve so potrebne v času višanja odmerka ciklosporina ali uvajanja sočasnega zdravljenja z nesteroidnim protivnetnim zdravilom (NSAID) oziroma višanja njegovega odmerka.

Prekinitev zdravljenja je lahko potrebna tudi v primeru, da med zdravljenjem s ciklosporinom pride do hipertenzije, ki je z ustrezno terapijo ni mogoče urediti.

Kot pri drugih vrstah dolgotrajnega imunosupresivnega zdravljenja, se je treba zavedati povečanega tveganja za limfoproliferativne bolezni. Posebna previdnost je potrebna pri uporabi ciklosporina v kombinaciji z metotreksatom, zaradi sinergistične nefrotoksičnosti.

Dodatni previdnostni ukrepi pri psoriazi

Prekinitev zdravljenja s ciklosporinom je priporočljiva v primeru, da med zdravljenjem pride do hipertenzije, ki je z ustrezno terapijo ni mogoče urediti.

Starejše bolnike se zdravi zgolj, če jih psoriaza izčrpava, hkrati je potrebno skrbno spremljati njihovo delovanje ledvic.

Izkušnje z uporabo ciklosporina pri otrocih s psoriazo so omejene.

Pri bolnikih s psoriazo, tako pri tistih, ki uporabljajo ciklosporin, kot pri tistih z običajnim imunosupresivnim zdravljenjem, so poročali o razvoju malignih obolenj (predvsem malignih obolenj kože). V primeru kožnih sprememb, ki niso značilne za psoriazo, obstaja pa sum na maligno obolenje ali predstopnjo malignega obolenja, je treba opraviti biopsijo pred začetkom zdravljenja s ciklosporinom. Bolnike z malignimi ali premalignimi spremembami na koži se sme zdraviti s ciklosporinom samo po ustreznem zdravljenju takšnih lezij in v primeru, da za uspešno zdravljenje ni nobene druge možnosti.

Pri nekaj bolnikih s psoriazno, zdravljenih s ciklosporinom, je prišlo do limfoproliferativnih bolezni. Slednje so se dobro odzvale na takojšnjo prekinitev zdravljenja.

Bolniki, ki jemljejo ciklosporin, se ne smejo sočasno zdraviti še z ultravijoličnimi žarki B ali s fotokemoterapijo PUVA.

Dodatni previdnostni ukrepi pri atopijskem dermatitisu

Prekinitev zdravljenja s ciklosporinom je priporočljiva v primeru, da med zdravljenjem pride do hipertenzije, ki je z ustrezno terapijo ni mogoče urediti.

Izkušnje z uporabo ciklosporina pri otrocih z atopijskim dermatitisom so omejene.

Starejše bolnike se zdravi zgolj, če jih atopijski dermatitis izčrpava, hkrati pa je potrebno skrbno spremljati njihovo delovanje ledvic.

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

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

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

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

Kožne okužbe s *Staphylococcus aureus* niso absolutna kontraindikacija za zdravljenje s ciklosporinom, toda nadzirati jih je treba z ustreznimi antibiotiki. Izogibati se je treba peroralni uporabi eritromicina, za katerega je znano, da lahko zvišuje koncentracijo ciklosporina v krvi (glejte poglavje 4.5). Če ni druge možnosti, je priporočeno natančno spremljanje koncentracije ciklosporina v krvi, delovanja ledvic in neželenih učinkov ciklosporina.

Bolniki, ki jemljejo ciklosporin, se ne smejo sočasno zdraviti z ultravijoličnimi žarki B ali s fotokemoterapijo PUVA.

Uporaba pri pediatrični populaciji za indikacije, ki niso povezane s presaditvami

Na voljo ni zadostnih izkušenj zdravljenja s ciklosporinom, razen za zdravljenje nefrotskega sindroma. Zato njegova uporaba ni priporočljiva za zdravljenje indikacij, ki niso povezane s presaditvami, pri otrocih mlajših od 16 let, razen za zdravljenje nefrotskega sindroma.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Od številnih zdravil, za katera so poročali, da medsebojno delujejo s ciklosporinom, so spodaj naštet tista zdravila, za katera je medsebojno delovanje s ciklosporinom ustrezno utemeljeno in za katera velja, da so klinično pomembna.

Znano je, da različna zdravila povečajo ali zmanjšajo koncentracije ciklosporina v plazmi ali polni krvi, običajno z zaviranjem ali indukcijo encimov, ki so vpleteni v presnovo ciklosporina, zlasti CYP3A4.

Ciklosporin je tudi zaviralec CYP3A4, prenašalca P-glikoproteina, preko katerega poteka aktivni transport za več zdravilnih učinkovin in proteinskih prenašalcev organskih anionov (OATP) in zato lahko ciklosporin

zveča plazemske koncentracije sočasno uporabljenih zdravil, ki so substrati navedenega encima in/ali prenašalcev.

Zdravila, za katera vemo, da zmanjšajo ali zvečajo biološko uporabnost ciklosporina: pri bolnikih po presaditvi je treba pogosto spremljati koncentracijo ciklosporina in po potrebi prilagajati odmerke ciklosporina, še posebno med uvajanjem ali ukinjanjem sočasno uporabljenega zdravila. Pri bolnikih, ki zdravilo prejemajo za indikacije, ki niso povezane s presaditvami, spremljanje koncentracije ciklosporina v krvi ni zanesljivo, saj je pri teh bolnikih razmerje med koncentracijo v krvi in kliničnim učinkom manj dobro dokazano. Pri sočasni uporabi zdravil, za katera vemo, da zvišujejo koncentracijo ciklosporina v krvi, utegne biti pogostejše ocenjevanje delovanja ledvic in skrbno spremljanje neželenih učinkov povezanih s ciklosporinom, primernejše od merjenja koncentracije v krvi.

Zdravila, ki zmanjšajo koncentracije ciklosporina

Za vse induktorje CYP3A4 in/ali P-glikoproteina je pričakovati, da zmanjšajo koncentracije ciklosporina.

Primeri zdravil, ki zmanjšujejo koncentracije ciklosporina so:

barbiturati, karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, nafcilin, sulfadimidin i.v., probukol, orlistat, *Hypericum perforatum* (šentjanževka), tiklopidin, sulfipirazon, terbinafin, bosentan.

Pripravkov rastlinskega izvora, ki vsebujejo *Hypericum perforatum* (šentjanževko), se ne sme uporabljati sočasno s ciklosporinom zaradi tveganja za znižanje koncentracij ciklosporina v krvi in s tem zmanjšanega učinka (glejte poglavje 4.3).

Rifampicin inducira presnovo ciklosporina v črevesu in jetrih. Med sočasno uporabo bo morda potrebno povečati odmerke ciklosporina za 3 - do 5-krat.

Oktreotid zmanjša peroralno absorpcijo ciklosporina in morda bo potrebno 50% povečanje odmerka ciklosporina ali prehod na intravensko aplikacijo.

Zdravila, ki povečajo koncentracije ciklosporina

Vsi zaviralci CYP3A4 in/ali P-glikoproteina lahko povzročijo povečanje koncentracij ciklosporina. Primeri so: nikardipin, metoklopramid, peroralni kontraceptivi, metilprednizolon (velik odmerek), alopurinol, holna kislina in derivati, zaviralci proteaz, imatinib, kolhicin, nefazodon.

Makrolidni antibiotiki: eritromicin lahko poveča izpostavljenost ciklosporinu 4- do 7- krat, kar se včasih pokaže kot nefrotoksičnost. Za klaritromicin so poročali, da podvoji izpostavljenost ciklosporinu. Azitromicin poveča koncentracije ciklosporina za približno 20%.

Azolni antibiotiki: ketokonazol, flukonazol, itrakonazol in vorikonazol lahko več kot podvojijo izpostavljenost ciklosporinu.

Verapamil poveča koncentracije ciklosporina v krvi 2- do 3- krat.

Sočasna uporaba s telaprevirjem lahko povzroči približno 4,64 - kratno povečanje normalizirane izpostavljenosti ciklosporinu (AUC).

Amiodaron bistveno poveča plazemsko koncentracijo ciklosporina, hkrati s povečanjem vrednosti kreatinina v serumu. Ta interakcija se lahko pojavi dalj časa po ukinitvi amiodarona, zaradi zelo dolge razpolovne dobe amiodarona (približno 50 dni).

Za danazol so poročali, da poveča koncentracije ciklosporina v krvi za približno 50%.

Diltiazem (v odmerkih 90 mg/dan) lahko poveča koncentracije ciklosporina v plazmi do 50 %.

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

Medsebojno delovanje s hrano

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

Uporaba z zdravili, ki povečajo tveganje za nefrotoksičnost

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi ciklosporina z drugimi zdravili, ki povzročajo sinergistično nefrotoksičnost, kot so: aminoglikozidi (vključno z gentamicinom, tobramicinom), amfotericin B, ciprofloksacin, vankomicin, trimetoprim (s sulfometoksazolom), derivati fibrične kisline (npr. bezafibrat, fenofibrat), nesteroidna protivnetna zdravila (vključno z diklofenakom, naproksenom, sulindakom), melfalan, antagonisti histaminskih receptorjev H₂ (npr. cimetidin, ranitidin), metotreksat (glejte poglavje 4.4).

Pri sočasni uporabi zdravila, ki bi lahko povzročilo sinergistično nefrotoksičnost, je treba skrbno spremljati delovanje ledvic. Če pride do pomembne okvare delovanja ledvic, je treba zmanjšati odmerek spremljajočega zdravila ali pa razmisliti o alternativnem zdravljenju.

Potrebno se je izogibati sočasni uporabi ciklosporina in takrolimusa, zaradi tveganja za nefrotoksičnost in farmakokinetičnih interakcij preko CYP3A4 in/ali P-gp (glejte poglavje 4.4).

Učinki ciklosporina na druga zdravila

Ciklosporin je zaviralec CYP3A4, prenašalca P-glikoproteina (P-gp), preko katerega poteka aktivni transport za več zdravilnih učinkovin in proteinskih prenašalcev organskih anionov (OATP). Sočasna uporaba zdravil, ki so substrati CYP3A4, P-gp in OATP s ciklosporinom, lahko zviša plazemske koncentracije sočasno uporabljenih zdravil, ki so substrati navedenega encima in/ali prenašalca.

Nekaj primerov je navedenih spodaj:

Ciklosporin lahko zmanjša očistek digoksina, kolhicina, inhibitorjev reduktaze HMG-CoA (statinov) in etopozida. Če katero koli od teh zdravil dajemo sočasno s ciklosporinom, je potrebno natančno klinično opazovanje, da lahko zgodaj odkrijemo toksične pojave zdravil, čemur sledi zmanjšanje odmerjanja ali njegova ukinitve. Pri sočasni uporabi statinov s ciklosporinom, je treba odmerjanje statinov zmanjšati in se izogibati sočasni uporabi nekaterih statinov v skladu s priporočili, navedenimi v navodilih za uporabo. Spremembe izpostavljenosti pogosto uporabljenih statinov s ciklosporinom so povzete 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 težko ledvično okvaro, vključno z ledvično odpovedjo zaradi rabiomiolize.

Preglednica 1: Povzetek sprememb izpostavljenosti pogosto uporabljenih statinov s ciklosporinom

Statin	Odmerki, ki so na voljo	Stopnja spremembe v izpostavljenosti s ciklosporinom
atorvastatin	10-80 mg	8-10
simvastatin	10-80 mg	6-8
fluvastatin	20-80 mg	2-4
lovastatin	20-40 mg	5-8
pravastatin	20-80 mg	5-10
rosuvastatin	5-40 mg	5-10
pitavastatin	1-4 mg	4-6

Pri sočasnem dajanju ciklosporina in lerkanidipina je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Pri sočasni uporabi ciklosporina in aliskirena, ki je substrat P-glikoproteina, se je C_{max} aliskirena zvišala približno 2,5-krat in AUC povečala približno 5-krat. Pri tem se farmakokinetični profil ciklosporina ni bistveno spremenil. Sočasna uporaba ciklosporina in aliskirena ni priporočljiva (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba dabigatran eteksilata ni priporočljiva, zaradi zaviralnega delovanja ciklosporina na P-gp (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba nifedipina s ciklosporinom lahko povzroči večjo pogostnost hiperplazije dlesni v primerjavi s pogostnostjo pri uporabi samega 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 (npr. 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 opazovali zvečanje koncentracije kreatinina v serumu. Ta učinek je ob zmanjšanju odmerka ciklosporina pogosto reverzibilen. Everolimus in sirolimus sta le malo vplivala na farmakokinetiko ciklosporina. Sočasna uporaba ciklosporina pomembno zveča koncentracije everolimusa in sirolimusa v krvi.

Potrebna je previdnost pri sočasni uporabi zdravil, ki varčujejo s kalijem (na primer diuretikov, ki varčujejo s kalijem, zaviralcev angiotenzinske konvertaze, antagonistov angiotenzinskih receptorjev tipa II) ali zdravil, ki vsebujejo kalij, ker lahko pride do pomembnega zvečanja koncentracije kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

Ciklosporin lahko zveča koncentracije repaglinida v plazmi in tako poveča tveganje za pojav hipoglikemije.

Sočasna uporaba bosentana in ciklosporina pri zdravih prostovoljcih nekajkratno povečuje izpostavljenost bosentanu in zmanjša izpostavljenost ciklosporinu za 35%. Sočasna uporaba ciklosporina z bosentanom ni priporočljiva (glejte zgornji odstavek "Zdravila, ki zmanjšajo koncentracije ciklosporina" in poglavje 4.3).

Večkratni odmerki ambrisentana in ciklosporina so pri zdravih prostovoljcih povzročili približno 2-krat večjo izpostavljenost ambrisentanu, medtem ko je bila izpostavljenost ciklosporinu neznatno povečana (približno 10%).

Pomembno večjo izpostavljenost antraciklinskim antibiotikom (npr. doksorubicinu, mitoksantronu, daunorubicinu) so opazili pri onkoloških bolnikih, ob sočasni intravenski uporabi antraciklinskih antibiotikov in zelo visokih odmerkov ciklosporina.

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

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja pri podganah in kuncih.

Izkušnje s ciklosporinom pri nosečnicah so omejene. Pri nosečnicah, ki so po presaditvi prejemale imunosupresivno zdravljenje, vključno s ciklosporinom in režimi, ki vsebujejo ciklosporin, obstaja tveganje za prezgodnji porod (< 37 tednov).

Na voljo je omejeno število opazovanj pri otrocih, ki so bili izpostavljeni ciklosporinu *in utero*, do starosti približno 7 let. Delovanje ledvic in krvni tlak pri teh otrocih sta bila normalna. Vendar pa niso opravili zadostnih in dobro kontroliranih študij pri nosečnicah, zato se ciklosporina med nosečnostjo ne sme

uporabljati, razen če morebitna korist za mater upravičuje morebitno tveganje za plod. Pri nosečnicah je potrebno upoštevati vsebnost etanola v formulacijah ciklosporina (glejte poglavje 4.4).

Dojenje

Ciklosporin prehaja v materino mleko. Vsebnost etanola v formulacijah ciklosporina je potrebno upoštevati pri ženskah, ki dojijo (glejte poglavje 4.4). Matere, ki se zdravijo s ciklosporinom, ne smejo dojiti, ker obstaja možnost, da ciklosporin povzroči resne neželene učinke pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih. Odločiti se je treba ali naj se odpovejo dojenju ali pa naj se vzdržijo uporabe zdravila, pri čemer je treba upoštevati pomembnost zdravila za mater.

Plodnost

Na voljo so omejeni podatki o učinku ciklosporina na plodnost pri človeku (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni podatkov o vplivu ciklosporina na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Glavni neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih študijah in so povezani z jemanjem ciklosporina vključujejo ledvično disfunkcijo, tremor, hirutizem, visok krvni tlak, drisko, izgubo apetita, navzeo in bruhanje.

Mnogi neželeni učinki povezani z zdravljenjem s ciklosporinom so odvisni od odmerka in odzivni na zmanjšanje odmerka. Neželeni učinki so na splošno enaki pri različnih indikacijah, vendar so razlike v incidenci in resnosti. Zaradi večjega začetnega odmerka in daljšega vzdrževalnega zdravljenja, ki sta potrebna po presaditvi, so neželeni učinki pogostejši in običajno hujši pri bolnikih po presaditvi kot pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi drugih indikacij.

Po intravenski aplikaciji so opazili anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.4).

Infekcijske in parazitske bolezni

Pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje, vključno s ciklosporinom in režimi zdravljenja, ki vsebujejo ciklosporin, obstaja povečano tveganje za okužbe (virusne, bakterijske, glivične, 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 (PVAN) ali z virusom JC povezano progresivno multifokalno levkopatijo (PML). Poročali so tudi o resnih primerih in/ali primerih s smrtnim izidom.

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

Pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje, vključno s ciklosporinom in režimi zdravljenja, ki vsebujejo ciklosporin, obstaja povečano tveganje za razvoj limfoma ali limfoproliferativnih bolezni in drugih malignih obolenj, zlasti kože. Pogostnost malignih obolenj narašča z intenzivnostjo in trajanjem zdravljenja (glejte poglavje 4.4). Nekatera maligna obolenja so lahko smrtna.

Povzetek neželenih učinkov zdravila iz kliničnih študij

Neželeni učinki zdravila iz kliničnih študij (seznam 1) so razvrščeni po MedDRA klasifikaciji organskih sistemov. Znotraj vsakega organskega sistema so neželeni učinki razvrščeni po pogostnosti, najprej so navedeni najbolj pogosti. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Poleg tega ustrezna kategorija pogostnosti vsakega neželenega učinka zdravila temelji na naslednjem dogovoru (CIOMS III): zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$, $<1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), redki ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), zelo redki ($<1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Seznam 1: Neželeni učinki zdravila iz kliničnih študij**Bolezni krvi in limfatičnega sistema**

pogosti:	levkopenija
občasni:	anemija, trombocitopenija
redki:	mikroangiopatična hemolitična anemija, hemolitični uremični sindrom
neznana:*	trombotična mikroangiopatija, trombotična trombocitopenična purpura

Presnovne in prehranske motnje

zelo pogosti:	hiperlipidemija
pogosti:	hiperglikemija, anoreksija, hiperurikemija, hiperkaliemija, hipomagnezemija

Bolezni živčevja

zelo pogosti:	tremor, glavobol
pogosti:	konvulzije, parestezija
občasni:	encefalopatija, vključno s sindromom posteriorne reverzibilne encefalopatije, znaki in simptomi kot so konvulzije, zmedenost, dezorientacija, zmanjšana odzivnost, vznemirjenost, nespečnost, motnje vida, kortikalna slepota, koma, pareza in možganska ataksija
redki:	motorična polinevropatija
zelo redki:	edem optičnega diskusa, vključno s papiledemom z možnimi motnjami vida, sekundarno, zaradi benigne intrakranialne hipertenzije
neznana:*	migrena

Žilne bolezni

zelo pogosti:	hipertenzija
pogosti:	zardevanje

Bolezni prebavil

pogosti:	navzea, bruhanje, abdominalno nelagodje/bolečina, diareja, hiperplazija dlesni, peptični ulkus
redki:	pankreatitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

pogosti:	nenormalno delovanje jeter (glejte poglavje 4.4)
neznana:*	hepatotoksičnost in poškodbe jeter, vključno s holestazo, zlatenico, hepatitisom in odpovedjo jeter z nekaterimi smrtnimi izidi (glejte poglavje 4.4)

Bolezni kože in podkožja

zelo pogosti:	hirzutizem
pogosti:	akne, hipertrihoza
občasni:	alergijski izpuščaji

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

pogosti:	mišični krči, mialgija
redki:	mišična oslabelost, miopatija

Bolezni sečil

zelo pogosti:	motnje v delovanju ledvic (glejte poglavje 4.4)
---------------	---

Motnje reprodukcije in dojk

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

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

pogosti:	pireksija, utrujenost
občasni:	edem, povečanje telesne mase

*Neželeni učinki pridobljeni po prihodu zdravila na trg z neznano pogostnostjo, zaradi pomanjkanja pravega imenovalca.

Drugi neželeni učinki poročani po prihodu zdravila na trg

Pri bolnikih, ki so prejeli ciklosporin, obstajajo sistematično zbrana in spontana poročila o hepatotoksičnem delovanju in poškodbah jeter, vključno s holestazo, zlatenico, hepatitisom in odpovedjo jeter. Večina poročil je vključevala bolnike s pomembnimi komorbidnimi boleznimi, osnovnimi boleznimi in drugimi dejavniki tveganja, vključno z zapleti zaradi okužbe in sočasnim jemanjem drugih zdravil z možnim hepatotoksičnim delovanjem. V nekaterih primerih, predvsem pri bolnikih s presajenim organom, so poročali o smrtnih izidih (glejte poglavje 4.4).

Akutna in kronična nefrotoksičnost

Bolniki, ki prejemajo zdravljenje z zaviralci kalcinevrina (CNI - *calcineurin inhibitor*), vključno s ciklosporinom oz. so vključeni v programe, ki vključujejo zdravljenje s ciklosporinom, imajo povečano tveganje za akutno ali kronično nefrotoksičnost. V kliničnih študijah in po prihodu zdravila na trg obstajajo poročila povezana z uporabo ciklosporina. V primerih akutne nefrotoksičnosti so poročali o motnjah ionske homeostaze, kot so hiperkaliemija, hipomagneziemija in hiperurikemija. V primerih kroničnih morfoloških sprememb so poročali o hialinozi arteriol, atrofiji tubulov in intersticijski fibrozi (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Varnostni profil pri kliničnih študijah, v katere so bili vključeni otroci starejši od 1 leta, ki so dobili ciklosporin v standardnih odmerkih, je primerljiv z varnostnim 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 Univerzitetni klinični center, ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Peroralna LD₅₀ ciklosporina je 2329 mg/kg pri miših; 1480 mg/kg pri podganah in > 1000 mg/kg pri kuncih. Intravenska LD₅₀ je 148 mg/kg pri miših, 104 mg/kg pri podganah in 46 mg/kg pri kuncih.

Simptomi

Izkušnje z akutnim prevelikim odmerjanjem ciklosporina so omejene. 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 se je pojavila zmerno huda, reverzibilna motnja v delovanju ledvic. Vendar pa so o resnih simptomih zastrupitve poročali po nenamernem parenteralnem vnosu prevelikega odmerka ciklosporina nedonošenčkom.

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 z aktivnim ogljem.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Ciklosporin (znan tudi kot ciklosporin A) je ciklični polipeptid, sestavljen iz 11 aminokislin. Je močno imunosupresivno sredstvo, ki pri živalih podaljša preživetje alogenih presadkov kože, srca, ledvic, trebušne slinavke, kostnega mozga, tankega črevesja ali pljuč. Raziskave kažejo, da ciklosporin zavira razvoj celično posredovanih reakcij, vključno z imunsko reakcijo alogenega presadka, pozno kožno preobčutljivostjo, eksperimentalni alergijski encefalomielitis, Freundov adjuvantni artritis, reakcijo presadka proti prejemniku (GVHD) in tudi od T celic odvisno izdelavo protiteles. Na celični ravni zavira nastajanje in sproščanje limfokinov, vključno z interleukinom-2 (rastni dejavnik celic T, TCGF). Zdi se, da ciklosporin blokira mirujoče limfocite v G₀ ali G₁ fazi celičnega cikla in zavira sproščanje limfokinov iz aktiviranih celic T v odziv na stik z antigenom.

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

Uspešne presaditve čvrstih organov in kostnega mozga so bile izvedene pri ljudeh, pri katerih so za preprečevanje in zdravljenje zavrtnitve in GVHD uporabili ciklosporin. 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 so opazili tudi pri vrsti bolezni, za katere vemo ali menimo, da so avtoimunskega izvora.

Pediatrična populacija

Za ciklosporin se je izkazalo, da je učinkovit pri od steroidov odvisnem nefrotskem sindromu.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni aplikaciji ciklosporina so največje krvne koncentracije (C_{max}) dosežene po 1 do 2 urah. Absolutna biološka uporabnost ciklosporina po peroralni aplikaciji je 20 do 50 %. Približno 13 in 33% zmanjšanje AUC in C_{max} so opazili, ko je bil ciklosporin uporabljen s hrano z visoko vsebnostjo maščob. Povezava med zaužitim odmerkom in izpostavljenostjo (AUC) ciklosporinu je linearna v terapevtskem območju odmerjanja. Inter- in intraindividualna variabilnost farmakokinetike je približno 10 do 20 % za AUC in C_{max}. Raztopina ciklosporina in mehke kapsule so bioekvivalentne.

Uporaba ciklosporina v obliki mikroemulzije je pokazala za 59% večji C_{max} in približno 29% večjo biološko uporabnost kot pri ciklosporinu. Razpoložljivi podatki kažejo, da so po prehodu 1:1 s ciklosporina na ciklosporin v obliki mikroemulzije najnižje koncentracije v polni krvi primerljive in ostanejo v zelenem terapevtskem območju. Uporaba ciklosporina v obliki mikroemulzije izboljša linearnost med odmerkom in izpostavljenostjo ciklosporinu (AUC_B). Zagotavlja bolj konstanten profil absorpcije in nanj le zanemarljivo vpliva sočasno uživanje hrane ali vsakodnevni ritem v primerjavi s ciklosporinom.

Porazdelitev

Ciklosporin se porazdeljuje pretežno zunaj krvnega obtoka s srednjim navideznim porazdelitvenim prostorom 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 je približno 90 % ciklosporina vezanega na beljakovine, predvsem na lipoproteine.

Biotransformacija

Ciklosporin se v velikem obsegu presnavlja v približno 15 presnovkov. Presnova poteka predvsem v jetrih preko citokroma P450 3A4 (CYP3A4), poglobitve presnovne poti so mono- in dihidroksilacija in N-demetilacija na različnih molekularnih mestih. Vsi presnovki, ki so jih doslej identificirali, vsebujejo intaktno peptidno zgradbo nespremenjenega zdravila; nekateri imajo šibko imunosupresivno delovanje (do 10 % tistega, ki ga ima nespremenjeno zdravilo).

Izločanje

Izločanje poteka primarno predvsem preko žolča, medtem ko se samo 6 % peroralnega odmerka izloči s sečem; le 0,1 % se ga izloči s sečem v obliki nespremenjenega zdravila.

Številke za končni razpolovni čas odstranjevanja ciklosporina iz telesa znatno variirajo, odvisno od uporabljene metode določanja in od zajetih preiskovancev. Končna biološka razpolovna doba se spreminja od 6,3 ure pri zdravih prostovoljcih do 20,4 ure pri bolnikih s hudo jetrno boleznijo (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Razpolovna doba izločanja pri bolnikih s presajenimi ledvicami je bila približno 11 ur, v razponu med 4 in 25 ur.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic

V študiji, opravljeni pri bolnikih z odpovedjo ledvic v terminalni fazi, je bil sistemski očistek približno dve tretjini povprečnega sistema očistka bolnikov z normalno delujočimi ledvicami. Z dializo se odstrani manj kot 1 % zaužitega odmerka.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter se lahko pojavi približno 2 - do 3- krat večja izpostavljenost ciklosporinu. V študiji opravljeni pri bolnikih s hudo boleznijo jeter, ki so jim cirozo dokazali z biopsijo, je bil končni razpolovni čas 20,4 ur (razpon med 10,8 do 48,0 ur), v primerjavi z razponom 7,4 do 11,0 ur pri zdravih osebah.

Pediatrična populacija

Farmakokinetični podatki pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli ciklosporin so zelo omejeni. Pri 15 bolnikih s presajeno ledvico starih od 3 -16 let je bil očistek ciklosporina po njegovi intravenski uporabi v polni krvi $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg (metoda: Cyclo - trac specifična RIA). V študiji pri 7 bolnikih s presajeno ledvico, starih od 2-16 let, je očistek ciklosporina znašal od 9,8 do 15,5 ml/min/kg. Pri 9 bolnikih s presajenimi jetri, starih od 0,65-6 let, je bil očistek $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (metoda: HPLC). V primerjavi z odraslimi bolniki s presajenimi organi, so razlike v biološki uporabnosti med peroralni formulacijami ciklosporina pri pediatričnih bolnikih primerljive s tistimi pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ciklosporin ni učinkoval mutageno ali teratogeno v standardnih poskusnih sistemih s peroralno uporabo (podgane do 17 mg/kg in kunci do 30 mg/kg/dan peroralno). Toksično je deloval na zarodek in plod pri peroralnih odmerkih 30 mg/kg/dan pri podganah in 100 mg/kg/dan telesne teže pri kuncih. Toksični učinek se je pokazal s povečano smrtnostjo pred kotitvijo in po njej ter zmanjšanjem plodove teže, skupaj z zastojem v razvoju skeleta.

V dveh objavljenih raziskovalnih študijah so kunci, izpostavljeni ciklosporinu *in utero* (10 mg/kg/dan subkutano), kazali zmanjšano število nefronov, hipertrofijo ledvic, sistemsko hipertenzijo in progresivno insuficienco ledvic do 35. tedna starosti. Breje podgane, ki so prejemale po 12 mg/kg/dan ciklosporina intravensko (dvakrat večji odmerek od priporočenega intravenskega odmerka za človeka), so imele zarodke z zvečano incidenco defekta prekatnega pretina. Teh ugotovitev pri drugih živalskih vrstah niso pokazali in njihov pomen za ljudi ostaja neznan. V raziskavah na podganjih samcih in samicah niso dokazali zmanjšane plodnosti.

Ciklosporin, je bil preizkušen v številnih *in vitro* in *in vivo* testih genotoksičnosti, brez dokazov za klinično pomemben mutageni potencial.

Raziskave o 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 pomembno pogostost pojavljanja limfocitnih limfomov pri samicah ter hepatocelularnega karcinoma, ki je bila pri samcih, ki so dobivali povprečne odmerke, signifikantno večja 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 telesne teže na dan, so bili adenomi pankreasnih otočkov v skupini, ki je dobivala majhne odmerke, signifikantno pogostejši kot v kontrolni skupini. Hepatocelularni karcinom in adenom pankreasnih otočkov nista bila odvisna od velikosti odmerka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsul:

makroglicerol hidroksistearat
glicerilmonolinoleat
dietilenglikolmonoetileter
etanol, brezvodni
vseracemni-alfa-tokoferol

10 mg

Ovoj kapsule:

želatina
glicerol, 85 odstotna raztopina
sorbitol, tekoči (nekristalizirajoči) (E420)
glicin
titanov dioksid (E171)
parafin, redko tekoči

25 mg in 50 mg

Ovoj kapsule:

želatina
glicerol, 85 odstotna raztopina
sorbitol, tekoči (nekristalizirajoči) (E420)
glicin
titanov dioksid (E171)
železov oksid, rumeni (E172)
parafin, redko tekoči

100 mg

Ovoj kapsule:

želatina
glicerol, 85 odstotna raztopina
sorbitol, tekoči (nekristalizirajoči) (E420)
glicin
titanov dioksid (E171)
železov oksid, rjavi (E172)
parafin, redko tekoči

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

OPA/Alu/PVC – aluminijasti pretisni omoti.

(10 mg, 25 mg in 50 mg)

Velikost pakiranj po 20, 30, 50, 50x1, 60, 90 in 100 mehkih kapsul.

(100 mg)

Velikost pakiranj po 20, 30, 30x1, 50, 50x1, 60, 90 in 100 mehkih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

H/13/00386/001-029

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 03.12.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

01.07.2016