

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

#### SANDIMMUN NEORAL

25 mg kapsula, meka

50 mg kapsula, meka

100 mg kapsula, meka

*ciklosporin*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Kapsula 25 mg - Jedna meka kapsula sadrži 25 mg ciklosporina.

Kapsula 50 mg - Jedna meka kapsula sadrži 50 mg ciklosporina.

Kapsula 100 mg - Jedna meka kapsula sadrži 100 mg ciklosporina.

#### Pomoćne supstance sa poznatim učinkom:

Sandimmun Neoral meke kapsule sadrže:

Etanol: 11,8% v/v etanol (9,4 % m/v) (25 mg, 50 mg, 100 mg kapsule).

Propilen glikol: 46,42 mg/kapsuli (25 mg kapsule); 90,36 mg/kapsuli (50 mg kapsule); 148,31 mg/kapsuli (100 mg kapsule).

Makrogol glicerol hidroksistearat/Polioksil 40 hidrogenirano ricinusovo ulje: 101, 25 mg/kapsuli (25 mg kapsule), 202,5 mg/kapsuli (50 mg kapsule), 405,9 mg/kapsuli (100 mg kapsule).

Cjelokupna lista pomoćnih supstanci navedena je u odjeljku 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sandimmun Neoral kapsula, meka.

Sandimmun Neoral 25 mg meke kapsule su ovalne, plavo-sive, meke kapsule s oznakom "NVR" i "25 mg".

Sandimmun Neoral 50 mg meke kapsule su duguljaste, žuto-bijele, meke kapsule s oznakom "NVR" i "50 mg".

Sandimmun Neoral 100 mg meke kapsule su duguljaste, plavo-sive, meke kapsule s oznakom "NVR" i "100 mg".

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### Transplantacijske indikacije

###### *Transplantacija organa*

Prevenција odbacivanja transplantata nakon transplantacije organa.

Terapija ćelijskog odbacivanja transplantata kod pacijenata koji su prethodno dobijali druge imunosupresivne lijekove.

###### *Transplantacija koštane srži*

Prevenција odbacivanja transplantata nakon alogene transplantacije koštane srži i matičnih ćelija.

Prevenција ili terapija reakcije transplantata protiv primatelja (engl. "*graft-versus-host disease*" (GVHD)).

##### Netransplantacijske indikacije

###### *Endogeni uveitis*

Tretman po vid opasnog, intermedijarnog ili posteriornog uveitisa, neinfektivne etiologije, kod pacijenata kod kojih konvencionalna terapija ne djeluje ili izaziva neprihvatljiva neželjena dejstva.

Tretman Bechetovog uveitisa sa ponovljenim inflamatornim napadima koji zahvataju retinu, kod pacijenata koji ne pokazuju neurološke manifestacije.

#### *Nefrotski sindrom*

Sandimmun Neoral meke kapsule su indicirane za liječenje o steroidima ovisnog ili na steroide rezistentnog nefrotskog sindroma, usljed glomerularnih oboljenja poput nefropatije sa minimalnom promjenom, fokalne i segmentalne glomeruloskleroze, ili membranoznog glomerulonefritisa.

Sandimmun Neoral se može koristiti za indukciju remisija i za njihovo održavanje. Može se koristiti i za održavanje steroidima izazvane remisije, dozvoljavajući prekid terapije steroidima.

#### *Reumatoidni artritis*

Sandimmun Neoral meke kapsule su indicirane za liječenje teškog, aktivnog reumatoidnog artritisa.

#### *Psorijaza*

Sandimmun Neoral meke kapsule su indicirane u bolesnika s teškom psorijazom u kojih je konvencionalna terapija neučinkovita ili neodgovarajuća.

#### *Atopijski dermatitis*

Sandimmun Neoral je indiciran kod pacijenata sa teškim atopijskim dermatitisom kada je potrebna sistemska terapija.

## **4.2. Doziranje i način primjene**

### Doziranje

Dozni rasponi za oralnu administraciju su namijenjeni da služe samo kao smjernice.

Dnevne doze Sandimmun Neorala treba davati podijeljene u 2 pojedinačne doze, jednako raspoređene tokom dana. Preporučuje se da se Sandimmun Neoral daje po redovnom rasporedu, sa posebnom pažnjom na vrijeme uzimanja, te na istovremeno uzimanje hrane.

Sandimmun Neoral bi trebali propisivati samo ljekari sa iskustvom u imunosupresivnoj terapiji i/ili transplantaciji organa, ili ljekari koji blisko surađuju sa ovakvim stručnjacima.

### Transplantacijske indikacije

#### *Transplantacija organa*

Liječenje Sandimmun Neoralom treba započeti 12 sati prije operacije u dozi od 10 do 15 mg/kg, podijeljenom u dvije doze.

Ovu dozu treba održavati kao dnevnu dozu tokom jedne do dvije sedmice postoperativno, prije nego se postepeno smanji u skladu sa vrijednostima u krvi datim lokalnim protokolima za imunosupresiju, do postizanja preporučene doze održavanja od 2 do 6 mg/kg, podijeljeno u dvije doze.

Kada se Sandimmun Neoral daje s drugim imunosupresivnim lijekovima (npr. s kortikosteroidima ili kao dio trostruke ili četverostruke terapije), mogu se primjenjivati niže doze (npr. 3 do 6 mg/kg na dan, podijeljeno u dvije doze za inicijalno liječenje).

#### *Transplantacija koštane srži*

Početnu dozu treba dati jedan dan prije operacije. U tu svrhu se u većini slučajeva koristi Sandimmun (i.v.) infuzija; preporučena i.v. doza iznosi 3 do 5 mg/kg na dan. Infuzija se u ovoj dozi nastavlja tokom perioda neposredno nakon transplantacije do 2 sedmice, prije nego što se pređe na oralnu terapiju održavanja sa lijekom Sandimmun Neoral u dnevnoj dozi od oko 12,5 mg/kg, podijeljenoj u dvije doze.

Terapiju održavanja treba nastaviti najmanje 3 mjeseca (po mogućnosti 6 mjeseci), prije nego se doza postepeno ne smanji na nulu, do jedne godine nakon transplantacije.

Ako liječenje započinje lijekom Sandimmun Neoral, preporučena doza iznosi 12,5 do 15 mg/kg na dan, podijeljeno u dvije doze, počevši od dana prije transplantacije.

Više doze Sandimmun Neorala, ili primjena i.v. terapije, mogu biti potrebne u slučaju probavnih poremećaja, koji mogu smanjiti apsorpciju lijeka.

Kod nekih pacijenata GVHD se javlja nakon prestanka primjene Sandimmun Neoral, ali obično povoljno reagira na ponovno uspostavljanje terapije. U takvim slučajevima je potrebno dati početnu oralnu udarnu dozu od 10 do 12,5 mg/kg, a nakon toga nastaviti sa dnevnom oralnom primjenom doze održavanja za koju je prethodno utvrđeno da je odgovarajuća. Za liječenje blagog, hroničnog GVHD-a treba primjenjivati niske doze.

#### Netransplantacijske indikacije

Prilikom korištenja lijeka Sandimmun Neoral u bilo kojoj utvrđenoj netransplantacijskoj indikaciji, potrebno se pridržavati sljedećih opštih pravila:

- Prije započinjanja liječenja potrebno je utvrditi pouzdan početni nivo funkcije bubrega, putem barem dva mjerenja. Procijenjena brzina glomerularne filtracije (eGFR, engl. *estimated glomerular filtration rate*) pomoću MDRD formule može se koristiti za procjenu funkcije bubrega kod odraslih, a odgovarajuća formula bi se trebala koristiti i za određivanje eGFR kod pedijatrijskih pacijenata. Budući da Sandimmun Neoral može narušiti funkciju bubrega, potrebno je često ocjenjivati funkciju bubrega. Ako se eGFR snizi za više od 25% od početne vrijednosti pri više od jednog mjerenja, doza lijeka Sandimmun Neoral bi se trebala smanjiti za 25-50%. Ako smanjenje eGFR od početne vrijednosti pređe 35%, potrebno je razmotriti dalje smanjenje doze. Ove preporuke vrijede čak i ako su vrijednosti još uvijek unutar laboratorijskog normalnog raspona. Ako se eGFR ne popravi unutar mjesec dana, uprkos smanjenju doze, potrebno je obustaviti liječenje Sandimmun Neoralom (vidjeti dio 4.4).
- Potrebno je redovno praćenje krvnog pritiska.
- Određivanje bilirubina i parametara za ocjenjivanje funkcije jetre je potrebno prije započinjanja terapije, te je preporučeno pomno praćenje tokom terapije. Određivanje serumskih lipida, kalija, magnezija i mokraćne kiseline se preporučuje prije liječenja, i periodično tokom liječenja.
- Povremeno praćenje nivoa ciklosporina u krvi može biti relevantno kod netransplantacijskih indikacija, npr. kada se Sandimmun Neoral daje istovremeno sa supstancama koje mogu interferirati sa farmakokinetikom ciklosporina, ili u slučaju neuobičajenog kliničkog odgovora (npr. nedostatak efikasnosti ili povećana tolerancija na lijek, kao što je bubrežna disfunkcija).
- Normalni način primjene je kroz usta. Ako se koristi koncentrat za intravensku infuziju, potrebno je pažljivo razmotriti primjenu adekvatne intravenske doze, koja odgovara oralnoj dozi. Preporučuje se da se posavjetuje sa ljekarom koji ima iskustvo sa primjenom ciklosporina.
- Osim kod pacijenata sa endogenim uveitisom koji ugrožava vid, i kod djece sa nefrotskim sindromom, ukupna dnevna doza nikada ne smije preći 5 mg/kg.
- Za terapiju održavanja je potrebno individualno odrediti najnižu učinkovitu dozu koja se dobro podnosi.
- Kod pacijenata kod kojih se, u datom vremenu (posebne informacije su navedene dolje), nije postigao adekvatan odgovor ili efektivna doza nije kompatibilna sa utvrđenim sigurnosnim smjernicama, liječenje lijekom Sandimmun Neoral treba prekinuti.

#### Endogeni uveitis

Za *indukciju remisije*, u početku se preporučuje davanje 5 mg/kg dnevno, oralno, podijeljeno u 2 pojedinačne doze dok se ne postigne remisija aktivne uvealne inflamacije i poboljšanje vizuelne oštine. Doza se kod upornih slučajeva uveitisa može povećati na 7 mg/kg dnevno tokom ograničenog vremenskog perioda.

Za postizanje početne remisije ili za sprečavanje napada inflamacije oka, može se dodati sistemsko liječenje kortikosteroidima sa dnevnim dozama od 0,2 do 0,6 mg/kg prednizona ili ekvivalentnog lijeka, ukoliko sam Sandimmun Neoral ne može u dovoljnoj mjeri da kontroliše situaciju. Nakon tri mjeseca, doza kortikosteroida se može smanjiti do najniže efektivne doze.

Za *terapiju održavanja* dozu treba polako smanjivati do najnižeg djelotvornog nivoa, koji u fazama remisije ne treba da pređe 5 mg/kg na dan.

Infektivni slučajevi uveitisa bi se trebali isključiti prije nego se upotrijebe imunosupresivi.

### *Nefrotski sindrom*

Preporučena dnevna doza za *indukciju remisije* daje se u 2 pojedinačne oralne doze.

Ukoliko je funkcija bubrega normalna (osim proteinurije), preporučena dnevna doza je sljedeća:

- 5 mg/kg za odrasle i
- 6 mg/kg za djecu.

Kod pacijenata sa poremećenom funkcijom bubrega, početna doza ne treba da pređe 2,5 mg/kg na dan.

Preporučuje se kombinacija lijeka Sandimmun Neoral sa malim dozama oralnih kortikosteroida ukoliko dejstvo samog lijeka Sandimmun Neoral nije zadovoljavajuće, pogotovo kod pacijenata otpornih na steroide.

Vrijeme do poboljšanja varira od 3 do 6 mjeseci, zavisno od tipa glomerulopatije. Ukoliko nakon ovog perioda ne dođe do poboljšanja, treba prekinuti terapiju lijekom Sandimmun Neoral.

Doze treba korigovati individualno u skladu sa efikasnošću (proteinurija) i bezbjednošću, ali ona ne treba da pređe 5 mg/kg na dan kod odraslih i 6 mg/kg na dan kod djece.

Za *terapiju održavanja* dozu treba polako smanjivati do najnižeg djelotvornog nivoa.

### *Reumatoidni artritis*

Preporučena doza za *prvih 6 sedmica* iznosi 3 mg/kg na dan, oralno, podijeljena u 2 pojedinačne doze. Ukoliko je dejstvo nedovoljno, dnevna doza se postepeno može povećavati u skladu sa podnošljivošću, ali ne treba da pređe 5 mg/kg. Može biti potrebno i do 12 sedmica terapije lijekom Sandimmun Neoral da bi se postigla potpuna efikasnost.

Za *terapiju održavanja*, dozu treba individualno titrirati do najnižeg efektivnog nivoa, u skladu sa podnošljivošću.

Sandimmun Neoral se može davati u kombinaciji sa niskodoznim kortikosteroidima i/ili nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima (NSAIL), (pogledati poglavlje 4.4). Sandimmun Neoral se također može kombinovati i sa niskodoznim metotreksatom koji se daje jednom sedmično kod pacijenata koji pokazuju nedovoljan odgovor na sam metotreksat, a u početku se primjenjuje 2,5 mg/kg lijeka Sandimmun Neoral na dan, podijeljeno u 2 pojedinačne doze, uz mogućnost da se doza poveća u skladu sa podnošljivošću.

### *Psorijaza*

Liječenje lijekom Sandimmun Neoral treba započeti ljekar sa iskustvom u dijagnozi i tretmanu psorijaze. Zbog raznolikosti ovog stanja, liječenje treba biti prilagođeno bolesniku. Za *indukciju remisije*, preporučena početna doza je 2,5 mg/kg na dan primijenjena oralno u dvije doze. Ako nema poboljšanja nakon mjesec dana, dnevna se doza može postupno povisiti, ali ne bi trebala prelaziti 5 mg/kg. Liječenje treba prekinuti ako se zadovoljavajući odgovor ne postigne unutar 6 sedmica uz dnevnu dozu od 5 mg/kg, ili ako učinkovita doza nije kompatibilna sa smjernicama za sigurnost primjene navedenim ispod (vidi poglavlje 4.4).

Početne doze od 5 mg/kg na dan su opravdane u bolesnika čije stanje zahtijeva brzo poboljšanje. Može se prestati s primjenom Sandimmun Neorala kada se postigne zadovoljavajući odgovor, a kasniji relaps se liječi ponovnim uvođenjem Sandimmun Neorala s prethodnom učinkovitom dozom. U nekih bolesnika može biti potrebna kontinuirana terapija održavanja.

Za *terapiju održavanja*, dozu Sandimmun Neorala treba individualno titrirati do najnižeg učinkovitog nivoa, a doza ne bi trebala prelaziti 5 mg/kg na dan.

### *Atopijski dermatitis*

Liječenje lijekom Sandimmun Neoral treba započeti ljekar sa iskustvom u dijagnozi i tretmanu atopijskog dermatitisa. Liječenje treba biti individualno zbog promjenljivosti ovog stanja. Preporučeni raspon doza kreće se između 2,5 i 5 mg/kg na dan primijenjeno oralno u dvije doze. Ako se početnom dozom od 2,5 mg/kg na dan ne postigne dobar početni odgovor unutar dvije sedmice, doza se može

brzo povećati do najviše 5 mg/kg na dan. U vrlo teškim slučajevima vjerojatnije je da će se brzo i odgovarajuće kontrolisati bolest s početnom dozom od 5 mg/kg na dan. Kad se postigne zadovoljavajući odgovor, dozu postepeno treba smanjivati i treba, ukoliko je moguće, prekinuti terapiju lijekom Sandimmun Neoral. Recidivi se mogu otkloniti daljim liječenjem lijekom Sandimmun Neoral.

Iako 8-sedmična terapija može biti dovoljna za uklanjanje oboljenja, pokazalo se da je terapija i do 1 godine bila efikasna i dobro podnošljiva, pod uslovom da su se slijedila uputstva za praćenje.

*Prebacivanje sa oralne formulacije lijeka Sandimmun na oralnu formulaciju lijeka Sandimmun Neoral*  
Dostupni podaci upućuju na to da su nakon prebacivanja 1:1 sa oralne formulacije lijeka Sandimmun na oralnu formulaciju lijeka Sandimmun Neoral, najniže koncentracije ciklosporina u punoj krvi usporedive. Kod mnogih pacijenata, međutim, mogu se javiti više vršne koncentracije ( $C_{max}$ ) i povećana izloženost aktivnoj supstanci (AUC). Kod malog postotka pacijenata ove su promjene izraženije i mogu biti klinički značajne. Osim toga, apsorpcija ciklosporina iz oralne formulacije lijeka Sandimmun Neoral je manje varijabilna, a povezanost između najnižih koncentracija ciklosporina i izloženosti (u smislu AUC-a) jača je nego sa lijekom Sandimmun u oralnoj formulaciji.

Budući da prebacivanje sa oralne formulacije lijeka Sandimmun na oralnu formulaciju lijeka Sandimmun Neoral može rezultirati povećanom izloženosti ciklosporinu, moraju se poštovati sljedeća pravila:

- Kod pacijenata koji su imali transplantaciju, primjenu oralno lijeka Sandimmun Neoral treba započeti u istoj dnevnoj dozi u kojoj se prethodno primjenjivao lijek Sandimmun u oralnoj formulaciji. U početku treba pratiti najniže koncentracije ciklosporina u punoj krvi u roku od 4 do 7 dana nakon prebacivanja na oralnu formulaciju lijeka Sandimmun Neoral. Osim toga, parametri kliničke sigurnosti kao što su bubrežna funkcija i krvni pritisak moraju se pratiti tokom prvih 2 mjeseca nakon prebacivanja. Ako su najniže razine ciklosporina u krvi izvan terapijskog raspona, i/ili dođe do pogoršanja parametara kliničke sigurnosti, doza se mora adekvatno prilagoditi.
- Kod bolesnika koji se liječe zbog netransplantacijskih indikacija, oralnu primjenu lijeka Sandimmun Neoral treba započeti pri istoj dnevnoj dozi koja se koristila i za lijek Sandimmun u oralnoj formulaciji. Dvije, 4 i 8 sedmica nakon prebacivanja treba pratiti bubrežnu funkciju i krvni pritisak. Ako krvni pritisak u značajnoj mjeri premaši nivo na kojem je bio prije prebacivanja, ili ako se eGFR smanji za više od 25% ispod vrijednosti izmjerene prije terapije Sandimmunom u oralnoj formulaciji pri više od jednog mjerenja, dozu treba smanjiti (vidjeti također „Dodatna upozorenja“ u dijelu 4.4). U slučaju neočekivane toksičnosti ili neučinkovitosti ciklosporina, potrebno je također pratiti najniže nivoe u krvi.

#### *Prebacivanje između oralnih formulacija ciklosporina*

Prelaz sa jedne oralne formulacije ciklosporina na drugu mora biti proveden pod nadzorom ljekara, što uključuje i praćenje koncentracije ciklosporina u krvi kod pacijenata sa presatkom.

#### *Posebne populacije*

##### *Pacijenti sa oštećenjem bubrega*

Sve indikacije

Ciklosporin podliježe minimalnoj renalnoj eliminaciji i na njegovu farmakokinetiku ne utiče oštećenje bubrega (pogledati poglavlje 5.2). Međutim, usljed njegovog nefrotoksičnog potencijala (pogledati poglavlje 4.8), preporučuje se pažljivo praćenje bubrežne funkcije (pogledati poglavlje 4.4).

##### *Netransplantacijske indikacije*

Pacijenti sa oštećenom renalnom funkcijom, osim onih sa nefrotskim sindromom, ne trebaju primati ciklosporin (pogledati poglavlje 4.4, podpoglavljje 'Upozorenja u netransplantacijskim indikacijama'). Kod pacijenata sa nefrotskim sindromom sa oštećenom renalnom funkcijom početna doza ne treba preći 2,5 mg/kg na dan.

##### *Pacijenti sa oštećenjem jetrene funkcije*

Ciklosporin se ekstenzivno metabolizira putem jetre. Kod pacijenata sa oštećenjem jetre može se primijetiti približno 2 do 3 puta veća izloženost ciklosporinu. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre može biti potrebno smanjenje doze kako bi se nivoi u krvi održali unutar ciljanog raspona (pogledati

poglavlje 4.4 i 5.2). Preporučuje se praćenje nivoa ciklosporina u krvi sve dok se ne dosegnu stabilni nivoi.

#### *Pedijatrijska populacija*

Kliničke studije su uključile djecu od 1 godine starosti. U nekoliko studija, kod pedijatrijskih pacijenata je bila potrebna viša doza ciklosporina po kilogramu tjelesne težine, koja je tolerisana.

Upotreba Sandimmun Neoral-a kod djece za netransplantacijske indikacije, osim nefrotskog sindroma, se ne može preporučiti (pogledati poglavlje 4.4).

#### *Upotreba kod starijih (65 godina i stariji)*

Iskustvo sa Sandimmun Neoralom u starijih osoba je ograničeno.

U kliničkom ispitivanju liječenja reumatoidnog artritisa s oralnom primjenom ciklosporina, kod pacijenata u dobi od 65 godina ili starijih, postojala je veća vjerovatnoća razvoja sistoličke hipertenzije tokom terapije, te veća vjerovatnoća porasta kreatinina u serumu  $\geq 50\%$  iznad početne vrijednosti nakon 3-4 mjeseca terapije.

Odabir doze za starije pacijente treba da se provodi pažljivo, obično započinjujući od nižih doza, zbog veće učestalosti smanjenja funkcije jetre, bubrega ili srca, te konkomitantnih bolesti ili lijekova i povećane podložnosti infekcijama.

#### Način primjene

Oralna primjena.

Kapsule treba progutati cijele.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na ciklosporin ili na bilo koji drugi ekscipijens lijeka Sandimmun Neoral (navedeni u poglavlju 6.1).

Kombinacija sa proizvodima koji sadrže *Hypericum perforatum* (kantaron) (vidjeti poglavlje 4.5).

Kombinacija sa lijekovima koji su supstrati P-glikoproteinskog efluksnog transportera za više lijekova (P-gp) ili organskih anion transportnih proteina (OATP), i sa lijekovima čija je povišena koncentracija u plazmi povezana sa ozbiljnim i/ili životno ugrožavajućim stanjima, npr. bosentan, dabigatran eteksilat i aliskiren (vidjeti poglavlje 4.5).

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka**

#### Ljekarski nadzor

Sandimmun Neoral treba da propiše samo ljekar koji ima iskustva sa terapijom imunosupresivima i može da pruži adekvatnu kontrolu, uključujući i redovan i kompletan ljekarski pregled, mjerenje krvnog pritiska i kontrolu laboratorijskih parametara bezbjednosti. Pacijente sa transplantatom koji dobijaju ovaj lijek treba liječiti u ustanovama sa adekvatnom laboratorijskom i pomoćnom medicinskom opremom. Ljekar zadužen za terapiju održavanja treba da dobije potpune informacije o kontroli pacijenta.

#### Limfomi i ostali maligniteti

Ciklosporin, kao i drugi imunosupresivi, povećava rizik od pojave limfoma i drugih maligniteta, posebno maligniteta kože. Povećan rizik je izgleda više povezan sa stepenom i trajanjem imunosupresije nego sa upotrebom specifičnih lijekova.

Zato uz oprez treba primjenjivati režim liječenja koji sadrži više imunosupresiva (uključujući ciklosporin) pošto to može dovesti do limfoproliferativnih poremećaja i tumora organa, a neki su imali fatalan ishod.

Zbog rizika od maligniteta kože, pacijenti koji primaju lijek Sandimmun Neoral, posebno oni koji se liječe od psorijaze ili atopijskog dermatitisa, moraju se upozoriti da izbjegavaju povećano nezaštićeno izlaganje suncu, te da izbjegavaju istovremeno izlaganje ultraljubičastom B zračenju ili PUVA fotohemoterapiji.

### Infekcije

Kao i drugi immunosupresivi, i ciklosporin razvija predispoziciju pacijenata za dobijanje raznih bakterijskih, gljivičnih, parazitskih i virusnih infekcija, često izazvanih oportunističkim patogenima. Aktivacija latentne infekcije poliomavirusom koja može dovesti do poliomavirus vezane nefropatije (PVAN), posebno do BK virus nefropatije (BKVN) ili do JC virus vezane progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) je zapažena kod pacijenata koji primaju ciklosporin. Ova stanja su obično povezana sa visokim ukupnim opterećenjem immunosupresivima i trebaju se uzeti u razmatranje u diferencijalnoj dijagnozi kod pacijenata na immunosupresiji sa oštećenjem bubrežne funkcije ili neurološkim simptomima. Zabilježeni su ozbiljni i/ili fatalni ishodi. Treba primijeniti efikasne preventivne i terapijske mjere, naročito kod pacijenata na dugotrajnoj višestrukoj terapiji immunosupresivima.

### Nefrotoksičnost

Česta i potencijalno ozbiljna komplikacija, povećanje nivoa kreatinina i uree u serumu, može se javiti tokom terapije lijekom Sandimmun Neoral. Ove funkcionalne promjene su dozno zavisne i u početku reverzibilne, i obično dobro odgovaraju na smanjenje doze. Kod nekih pacijenata se tokom dugotrajnog liječenja mogu javiti strukturalne promjene u bubrezima (npr. intersticijalna fibroza), koja se kod pacijenata sa transplantiranim bubregom mora razlikovati od promjena usljed hroničnog odbacivanja organa. Potrebno je pažljivo praćenje parametara za procjenu bubrežne funkcije, prema lokalnim smjernicama za određenu indikaciju (vidjeti poglavlja 4.2 i 4.8).

### Hepatotoksičnost

Sandimmun Neoral može izazvati i dozno zavisna, reverzibilna povećanja bilirubina u serumu i enzima jetre (pogledati poglavlje 4.8). Kod pacijenata liječenih ciklosporinom zabilježeni su zahtjevani i spontani posmarketinški izvještaji o hepatotoksičnosti i oštećenju jetre uključujućiolestazu, žuticu, hepatitis i zatajenje jetre. Većina izvještaja je uključivala pacijente sa značajnim komorbiditetima, postojećim stanjima ili drugim mješovitim faktorima, uključujući komplikacije infekcije i korištenje drugih lijekova sa hepatotoksičnim potencijalom. U nekim slučajevima, većinom kod pacijenata sa transplantom, zabilježeni su smrtni ishodi (pogledati poglavlje 4.8). Potrebno je pažljivo pratiti parametre koji određuju funkciju jetre. Abnormalne vrijednosti mogu zahtijevati smanjivanje doze (pogledati poglavlje 4.2 i 5.2).

### Stariji pacijenti (65 godina i stariji)

Kod starijih pacijenata, bubrežna funkcija se mora posmatrati s posebnim oprezom.

### Praćenje nivoa ciklosporina (vidjeti poglavlje 4.2)

Kada se Sandimmun Neoral koristi kod pacijenata sa transplantatima, važna sigurnosna mjera je rutinsko praćenje nivoa ciklosporina u krvi. Za praćenje nivoa ciklosporina u punoj krvi najviše se koristi specifično monoklonsko antitijelo (mjerenje izvorne supstance); može se koristiti i HPLC metoda, koja također mjeri izvornu supstancu. Ukoliko se koristi plazma ili serum, treba se pridržavati standardnog protokola separacije (vrijeme i temperatura). Za početno praćenje pacijenata sa transplantiranom jetrom može se koristiti ili specifično monoklonsko antitijelo ili paralelno mjerenje, ili treba izvršiti paralelna mjerenja korištenjem specifičnog monoklonskog antitijela i nespecifičnog monoklonskog antitijela kako bi se obezbijedila doza koja pruža adekvatnu immunosupresiju.

Kod pacijenata koji se liječe zbog netransplantacijskih indikacija, preporučuje se povremeno praćenje nivoa ciklosporina u krvi, npr. kada se Sandimmun Neoral istovremeno daje sa supstancama koje mogu interferirati sa farmakokinetikom ciklosporina, ili u slučaju neuobičajenog kliničkog odgovora (npr. nedostatak efikasnosti ili povećana intolerancija na lijek, kao što je disfunkcija bubrega).

Mora se imati na umu da je koncentracija ciklosporina u krvi, plazmi ili serumu samo jedan od mnogih faktora koji utiču na klinički status pacijenta. Rezultati zato treba da posluže samo kao smjernice za određivanje doze u vezi sa drugim kliničkim i laboratorijskim parametrima.

### Hipertenzija

Tokom terapije lijekom Sandimmun Neoral potrebno je redovno praćenje krvnog pritiska. Ukoliko se javi hipertenzija, treba uvesti odgovarajuću antihipertenzivnu terapiju. Prednost treba dati lijeku koji ne interferira sa farmakokinetikom ciklosporina, npr. izradipin (pogledati poglavlje 4.5).

### Povećan nivo lipida u krvi

Budući da je prijavljeno da Sandimmun Neoral izaziva neznatno reverzibilno povećanje nivoa lipida u krvi, preporučuje se da se prije terapije i nakon prvog mjeseca terapije izvrši test lipida. U slučaju da se otkrije povećan nivo lipida, treba razmotriti redukciju masnoća koje se unose hranom i, ukoliko je moguće, smanjivanje doze.

#### Hiperkalijemija

Ciklosporin povećava rizik od hiperkalijemije, naročito kod pacijenata sa disfunkcijom bubrega. Oprez je neophodan i kad se ciklosporin daje zajedno sa lijekovima koji štede kalijum (npr. diuretici koji štede kalijum, inhibitori enzima koji konvertuju angiotenzin, antagonisti receptora angiotenzina II) ili lijekovima koji sadrže kalijum, kao i kod pacijenata na ishrani bogatoj kalijumom. U ovim situacijama se savjetuje kontrola nivoa kalijuma.

#### Hipomagnezijemija

Ciklosporin povećava klirens magnezijuma. To može dovesti do simptomatske hipomagnezijemije, naročito u peritransplantacionom periodu. Stoga se u peritransplantacionom periodu preporučuje kontrola nivoa magnezijuma u serumu, naročito u prisustvu neuroloških simptoma/znakova. Ukoliko se smatra neophodnim, treba dati suplemente magnezijuma.

#### Hiperurikemija

Oprez je potreban u liječenju pacijenata sa hiperurikemijom.

#### Žive-oslabljene vakcine

Vakcinacija može biti manje efikasna tokom liječenja ciklosporinom. Trebalo bi izbjegavati žive-oslabljene vakcine (pogledati poglavlje 4.5).

#### Interakcije

Poseban oprez se preporučuje kada se ciklosporin daje skupa sa lijekovima koji u većoj mjeri povećavaju ili smanjuju koncentracije ciklosporina u plazmi, kroz inhibiciju ili indukciju CYP3A4 i/ili P-gp (vidjeti poglavlje 4.5).

Bubrežnu toksičnost treba pratiti kada se započinje liječenje ciklosporinom zajedno s aktivnim tvarima koje povećavaju nivo ciklosporina, ili s tvarima koje pokazuju nefrotoksičnu sinergiju (pogledati poglavlje 4.5). Kliničko stanje pacijenata se treba pažljivo pratiti. Može biti potrebno praćenje nivoa ciklosporina u krvi i prilagođavanje doze ciklosporina.

Istovremenu primjenu ciklosporina i takrolimusa treba izbjegavati (pogledati poglavlje 4.5).

Ciklosporin je inhibitor CYP3A4, P-gp, efluksnog transportera za protok više lijekova i organskih anionskih transportnih proteina (OATP), te može povećati nivo istovremeno primijenjenih lijekova u plazmi, koji su supstrati ovog enzima i/ili transportera. Potreban je oprez kod istovremene primjene ciklosporina s takvim lijekovima ili izbjegavanje istovremene primjene (pogledati poglavlje 4.5). Ciklosporin povećava izloženost inhibitorima HMG-CoA reduktaze (statinima). Kada se primjenjuju istovremeno sa ciklosporinom, dozu statina treba smanjiti u skladu s preporukama u uputi, ili treba izbjegavati istovremenu primjenu određenih statina. Terapiju statinima treba privremeno ili trajno prekinuti kod bolesnika sa znakovima i simptomima miopatije, ili kod onih koji imaju faktore rizika zbog kojih su predisponirani za tešku ozljedu bubrega, uključujući zatajenje bubrega uslijed rhabdomiolize (vidjeti poglavlje 4.5).

Nakon istovremene primjene ciklosporina i *lerkanidipina*, AUC lerkandipina povećao se tri puta, a AUC ciklosporina povećao se za 21%. Stoga, istovremenu kombinaciju ciklosporina i lerkandipina treba izbjegavati. Primjena ciklosporina 3 sata nakon lerkandipina nije uzrokovala nikakvu promjenu u AUC lerkandipina, ali AUC ciklosporina povećao se za 27%. Tu kombinaciju stoga treba davati oprezno, u intervalu od najmanje 3 sata.

#### Dodatne mjere opreza kod netransplantacijskih indikacija

Ciklosporin ne treba da primaju pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega (osim pacijenata sa nefrotskim sindromom sa dozvoljenim stepenom oštećenja bubrega), nekontrolisanom hipertenzijom, nekontrolisanim infekcijama ili bilo kojom vrstom maligniteta.



Prije započinjanja liječenja, potrebno je pouzdano ustanoviti početnu bubrežnu funkciju, pomoću najmanje dva mjerenja eGFR. Bubrežna funkcija se mora često ocjenjivati tokom terapije, da bi se mogla adekvatno prilagoditi doza (vidjeti poglavlje 4.2).

#### Dodatne mjere opreza kod endogenog uveitisa

Sandimmun Neoral treba sa oprezom primjenjivati kod pacijenata sa neurološkim Bechetovim sindromom. Potrebno je pažljivo pratiti neurološki status takvih pacijenata.

Postoje samo ograničena iskustva sa upotrebom lijeka Sandimmun Neoral kod djece sa endogenim uveitisom.

#### Dodatne mjere opreza kod nefrotskog sindroma

Pacijente sa abnormalnom početnom funkcijom bubrega treba u početku liječiti sa 2,5 mg/kg na dan, i treba ih veoma pažljivo posmatrati.

Kod nekih pacijenata može biti teško otkriti disfunkciju bubrega izazvanu lijekom Sandimmun Neoral zbog promjena u funkciji bubrega povezanih sa samim nefrotskim sindromom. To objašnjava zašto su strukturalne promjene bubrega udružene sa Sandimmun Neoralom u rijetkim slučajevima bile primijećene bez povećanja kreatinina u serumu. Treba razmotriti biopsiju bubrega kod pacijenata sa nefropatijom sa minimalnim promjenama koja zavisi od steroida, kod kojih se terapija lijekom Sandimmun Neoral održava više od 1 godine.

Povremeno je bila prijavljivana pojava maligniteta (uključujući i Hodgkin-ov limfom) kod pacijenata sa nefrotskim sindromom koji su liječeni imunosupresivima (uključujući i ciklosporin).

#### Dodatne mjere opreza kod reumatoidnog artritisa

Nakon 6 mjeseci terapije, bubrežnu funkciju treba ocjenjivati svakih 4-8 sedmica, u zavisnosti od stabilnosti bolesti, istovremene primjene drugih lijekova i prisustva drugih oboljenja. Češće provjere su neophodne kada su povećane doze lijeka Sandimmun Neoral ili kad se uvodi istovremeno liječenje nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima ili se poveća njegova doza. Prekid terapije lijekom može biti neophodan i ukoliko se tokom terapije javi hipertenzija koja se ne može kontrolisati odgovarajućom antihipertenzivnom terapijom.

Kao i kod drugih dugotrajnih liječenja imunosupresivima, treba imati na umu povećan rizik od limfoproliferativnih poremećaja. Treba biti posebno oprezan ukoliko se Sandimmun Neoral koristi u kombinaciji sa metotreksatom, zbog nefrotoksične sinergije.

#### Dodatne mjere opreza kod psorijaze

Prekid terapije Sandimmun Neoralom se preporučuje i ukoliko se hipertenzija nastala tokom liječenja Sandimmun Neoralom ne može kontrolisati odgovarajućom terapijom.

Starije pacijente treba liječiti samo u prisustvu psorijaze koja onemogućava normalan život, a funkciju bubrega treba pratiti uz poseban oprez.

Postoje samo ograničena iskustva sa lijekom Sandimmun Neoral kod djece sa psorijazom.

Prijavljena je pojava maligniteta (naročito kože) kod pacijenata sa psorijazom koji su primali ciklosporin, kao i kod onih na konvencionalnoj terapiji imunosupresivima. Prije započinjanja liječenja lijekom Sandimmun Neoral treba izvršiti biopsiju lezija na koži koje nisu tipične za psorijazu, ali za koje se sumnja da su maligne ili premaligne prirode. Pacijente sa malignim i premalignim promjenama na koži treba liječiti lijekom Sandimmun Neoral tek nakon odgovarajućeg liječenja tih lezija i ukoliko ne postoji druga opcija za uspješnu terapiju.

Limfoproliferativni poremećaji su se javili kod nekoliko pacijenata sa psorijazom liječenih lijekom Sandimmun Neoral. Oni su reagovali na hitni prekid liječenja lijekom Sandimmun Neoral.

Bolesnici koji se liječe lijekom Sandimmun Neoral ne treba da istovremeno primaju ultraljubičasto B zračenje ili PUVA fotohemoterapiju.

#### Dodatne mjere opreza kod atopijskog dermatitisa

Prekid liječenja može također biti potreban ako se hipertenzija, koja se razvija tokom terapije Sandimmun Neoralom, ne može kontrolisati odgovarajućom antihipertenzivnom terapijom.

Iskustvo sa lijekom Sandimmun Neoral kod djece sa atopijskim dermatitisom je ograničeno.

Starije pacijente treba liječiti samo u prisustvu atopijskog dermatitisa koji onemogućava normalan život, a funkciju bubrega treba pratiti uz poseban oprez.

Benigna limfadenopatija se obično povezuje sa zahvaćenim površinama kod atopijskog dermatitisa i uvijek ili spontano nestaje ili se povlači sa opštim poboljšanjem bolesti.

Limfadenopatiju primijećenu tokom liječenja ciklosporinom treba redovno pratiti.

Pregled limfadenopatije koja je uporna, uprkos poboljšanju bolesti, treba obaviti biopsijom, kao preventivnom mjerom, da bi se isključilo postojanje limfoma.

Aktivne herpes simplex infekcije trebale bi se otkloniti prije početka liječenja Sandimmun Neoralom, no ako se jave tokom liječenja one ne bi trebale biti isključivi razlog za prekid primjene lijeka, osim ako se ne radi o infekcijama ozbiljnog karaktera.

Infekcije kože bakterijom *Staphylococcus aureus* nisu apsolutna kontraindikacija za liječenje lijekom Sandimmun Neoral, ali ih je potrebno kontrolisati odgovarajućim antibakterijskim agensom. Treba izbjegavati oralno uzimanje eritromicina, jer je poznata njegova sposobnost da povećava koncentracije ciklosporina u krvi (vidi poglavlje 4.5). Ako nema alternative, preporučuju se pažljive kontrole nivoa ciklosporina u krvi, bubrežne funkcije ili neželjenih reakcija ciklosporina.

Bolesnici koji se liječe Sandimmun Neoralom ne treba da istovremeno primaju ultraljubičasto B zračenje ili PUVA fotohemoterapiju.

#### Pedijatrijska primjena kod netransplantacijskih indikacija

Osim za liječenje nefrotskog sindroma, nema odgovarajućeg iskustva sa lijekom Sandimmun Neoral. Njegova primjena kod djece mlađe od 16 godina za netransplantacijske indikacije, osim nefrotskog sindroma, ne može se preporučiti.

#### Posebni ekscipijensi: Polioksil 40 hidrogenirano ricinusovo ulje

Sandimmun Neoral sadrži polioksil 40 hidrogenirano ricinusovo ulje, koje može uzrokovati stomachne tegobe i dijareju.

#### Posebni ekscipijensi: Etanol

Lijek Sandimmun Neoral sadrži 25, 50, 100 mg alkohola (etanola) u svakoj 25, 50, 100 mg Sandimmun Neoral kapsule, što je ekvivalentno 11,8 % v/v. Doza Sandimmun Neorala od 500 mg sadrži 500 mg etanola, što je približno jednako 13 ml pive ili 5 ml vina. Mala količina alkohola u lijeku neće imati nikakav vidan uticaj.

#### Posebni ekscipijensi: Natrijum

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol Natrijuma (23 mg) u svakoj kapsuli od 25, 50, 100 mg t.j. suštinski rečeno "bez natrijuma".

### **4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija**

#### Interakcije sa lijekovima

Od mnogih lijekova za koje je zabilježeno da imaju interakciju sa ciklosporinom, oni za koje su interakcije adekvatno objašnjene i za koje se smatra da imaju kliničke implikacije su nabrojane u tekstu dolje.

Za mnoge lijekove se zna da ili povećavaju ili smanjuju nivo ciklosporina u plazmi ili punoj krvi obično inhibicijom ili indukcijom enzima koji su uključeni u metabolizam ciklosporina, naročito CYP3A4.

Ciklosporin je također inhibitor CYP3A4 i P-gp, efluksnog transportera za protok više lijekova i organskih anionskih transportnih proteina (OATP), te može povećati nivoe u plazmi istovremeno primijenjenih lijekova koji su supstrati ovih enzima i/ili transportera.

Lijekovi za koje se zna da smanjuju ili povećavaju bioraspoloživost ciklosporina:

- Kod *pacijenata sa transplantatom*, često mjerenje nivoa ciklosporina i, po potrebi, podešavanje doze ciklosporina, naročito tokom uvođenja ili obustavljanja primjene istovremeno primijenjenog lijeka.
- Kod *netransplantacijskih pacijenata*, veza između nivoa u krvi i kliničkih efekata je slabije utvrđena. Ukoliko se istovremeno daju lijekovi za koje se zna da povećavaju nivo ciklosporina, česta procjena bubrežne funkcije i pažljivo praćenje neželjenih dejstava povezanih sa ciklosporinom može biti prikladnija nego mjerenje nivoa u krvi.

#### Lijekovi koji smanjuju nivo ciklosporina

Svi lijekovi koji induciraju CYP3A4 i/ili P-gp mogu smanjiti nivoe ciklosporina. Primjeri lijekova koji smanjuju nivoe ciklosporina su: *Barbiturati, karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin; nafcilin, sulfadimidin i.v., probukol, orlistat, hypericum perforatum (kantaron), tiklopidin, sulfinpirazon, terbinafin, bosentan*.

Proizvodi koji sadrže *Hypericum perforatum* (kantaron) ne smiju se koristiti istovremeno sa lijekom Sandimmun Neoral, zbog rizika od smanjenog nivoa ciklosporina u krvi, te njegovog smanjenog učinka (vidjeti poglavlje 4.3).

*Rifampicin* inducira metabolizam ciklosporina u crijevima i jetri. Doze ciklosporina će možda trebati povećati 3 do 5 puta tokom istovremene primjene.

*Oktreotid* smanjuje apsorpciju ciklosporina u slučaju oralne primjene, pa bi moglo biti potrebno povećanje doze ciklosporina za 50%, ili prebacivanje na intravensku primjenu.

#### Lijekovi koji povećavaju nivo ciklosporina

Svi inhibitori CYP3A4 i/ili P-gp mogu dovesti do povećanja nivoa ciklosporina.

Primjeri su: *Nikardipin, metoklopramid, oralni kontraceptivi, metilprednizolon (visoke doze), alopurinol, holna kiselina i derivati, inhibitori proteaza, imatinib, kolhicin, nefazodon*.

*Makrolidni antibiotici*. *Eritromicin* može povećati izloženost ciklosporinu 4 do 7 puta, što nekad može dovesti do nefrotoksičnosti. Zabilježeno je da klaritromicin udvostručuje izloženost ciklosporinu. *Azitromicin* povećava nivoe ciklosporina za oko 20%.

*Azolni antimikotici*: *ketokonazol, flukonazol, itrakonazol i vorikonazol* mogu više nego udvostručiti izloženost ciklosporinu.

*Verapamil* povećava koncentracije ciklosporina u krvi za 2 do 3 puta.

Istovremena primjena s *telaprevirom* rezultirala je povećanjem od otprilike 4,64 puta u normaliziranoj izloženosti dozi ciklosporina (AUC).

*Amiodaron* znatno povećava koncentraciju ciklosporina u plazmi, istovremeno povišujući nivo serumskog kreatinina. Ta se interakcija može javiti dugo vremena nakon izbacivanja amiodarona, zbog njegovog vrlo dugog poluživota (oko 50 dana).

Zabilježeno je da *danazol* povećava koncentracije ciklosporina u krvi za oko 50%.

*Diltiazem* (u dozama od 90 mg/dan) može povećati koncentracije ciklosporina u plazmi za do 50%.

*Imatinib* bi mogao povećati izloženost ciklosporinu i  $C_{max}$  za oko 20%.

*Kanabidiol (P-gp inhibitor)*: Bilo je izvještaja o povećanju nivoa u krvi drugog inhibitora kalcineurina tokom istovremene primjene s kanabidiolom. Do ove interakcije može doći zbog inhibicije intestinalnog efluksa P-gp, što dovodi do povećane bioraspoloživosti inhibitora kalcineurina. Stoga ciklosporin i

kanabidiol treba istovremeno primjenjivati s oprezom, pažljivo pratiti radi neželjenih reakcija. Kod primatelja transplantata, pratiti najnižu koncentraciju ciklosporina u punoj krvi i po potrebi prilagoditi dozu ciklosporina. Kod pacijenata bez transplantacije treba razmotriti praćenje nivoa ciklosporina u krvi, uz prilagođavanje doze ako je potrebno (pogledati poglavlje 4.2 i 4.4).

#### Interakcije sa hranom

Zabilježeno je da istovremeno uzimanje grejpfruta i soka od grejpfruta povećava biološku raspoloživost ciklosporina.

#### Interakcije koje rezultiraju potencijalno povećanom nefrotoksičnošću

Oprez je potreban kad se ciklosporin koristi zajedno s drugim lijekovima koji pokazuju nefrotoksični sinergizam, kao što su: *aminoglikozidi (uključujući gentamicin, tobramicin), amfotericin B, ciprofloksacin, vankomicin, trimetoprim (+ sulfametoksazol), derivati fibrinske kiseline (npr. bezafibrat, fenofibrat), nesteroidni protivupalni lijekovi (uključujući diklofenak, naproksen, sulindak); melfalan histaminski antagonisti H<sub>2</sub>-receptora (npr. cimetidin, ranitidin), metotreksat (vidjeti poglavlje 4.4).*

Tokom istovremene primjene lijeka koji može pokazivati nefrotoksičnu sinergiju, potrebno je pažljivo pratiti bubrežnu funkciju. Ako dođe do značajnog oštećenja bubrežne funkcije, dozu istovremeno primjenjivanog lijeka treba smanjiti, ili razmotriti drugi oblik liječenja.

Treba izbjegavati istovremenu upotrebu sa takrolimusom zbog povećanog potencijala za pojavu nefrotoksičnosti i farmakokinetičke interakcije putem CYP3A4 i/ili P-gp (vidjeti poglavlje 4.4).

#### Uticaj DAA terapije

Na farmakokinetiku ciklosporina mogu uticati promjene u funkciji jetre tokom DAA terapije, povezane s klirensom HCV virusa. Potrebno je pažljivo praćenje i moguće prilagođavanje doze ciklosporina kako bi se osigurala kontinuirana učinkovitost.

#### Uticaj ciklosporina na druge lijekove

Ciklosporin je također inhibitor CYP3A4 i P-gp, efluksnog transportera za protok više lijekova i organskog anion transportnog proteina (OATP). Istovremena primjena lijekova koji su supstrati CYP3A4, P-gp i OATP sa ciklosporinom, može dovesti do povećanja nivoa istovremeno primijenjenih lijekova koji su supstrati ovih enzima i/ili transportera.

Neki primjeri su navedeni u nastavku:

Ciklosporin može smanjiti klirens *digoksina, kolhicina, inhibitora HMG-CoA reduktaze (statina) i etoposida*. Ako se bilo koji od ovih lijekova koristi istovremeno sa ciklosporinom, potrebno je pažljivo kliničko promatranje da bi se mogle rano uočiti toksične manifestacije lijekova, nakon čega će uslijediti smanjenje doze ili ustezanje lijeka. Kada se primjenjuju istovremeno sa ciklosporinom, dozu statina treba smanjiti, a istovremenu primjenu određenih statina izbjegavati u skladu s preporukama u uputi. Promjene izloženosti često korištenih statina s ciklosporinom navedene su u Tabeli 1. Terapiju statinima treba privremeno ustezati ili prekinuti kod bolesnika sa znakovima i simptomima miopatije, ili kod onih s faktorima rizika koji ih predisponiraju za teško oštećenje bubrega, što uključuje zatajenje bubrega uslijed rabdomiolize.

**Tabela 1      Sažetak promjena u izloženosti za statine često korištene sa ciklosporinom**

<b>Statin</b>	<b>Dostupne doze</b>	<b>Koliko puta se mijenja izloženost sa 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

Preporučuje se oprez kada se ciklosporin primjenjuje istodobno s lerkanidipinom (vidjeti poglavlje 4.4).

Nakon istovremene primjene ciklosporina i *aliskirena*, supstrata Pgp-a,  $C_{max}$  aliskirena povećao se za otprilike 2,5 puta, a AUC za otprilike 5 puta. Međutim, farmakokinetički profil ciklosporina se nije značajno promijenio. Istovremena primjena ciklosporina i aliskirena se ne preporučuje (vidjeti poglavlje 4.3).

Istovremena primjena dabigatran eteksilata se ne preporučuje zbog inhibicijskog efekta ciklosporina na P-gp (vidjeti poglavlje 4.3).

Istovremena primjena *nifedipina* s ciklosporinom može rezultirati povišenom stopom hiperplazije gingive, u poređenju sa stopom uočenom kada se ciklosporin daje sam.

Otkriveno je da istovremena primjena *diklofenaka* i ciklosporina rezultira značajnim povećanjem bioraspoloživosti diklofenaka, uz moguću posljedicu reverzibilnog oštećenja bubrežne funkcije. Povećanje bioraspoloživosti diklofenaka najvjerojatnije je uzrokovano smanjenjem njegovog efekta prvog prolaza. Ako se NSAIL-ovi s niskim efektom prvog prolaza (npr. acetilsalicilna kiselina) daju zajedno s ciklosporinom, ne očekuje se nikakvo povećanje njihove bioraspoloživosti.

Povećanje nivoa kreatinina u serumu je primijećeno u ispitivanjima koja su koristila everolimus ili sirolimus u kombinaciji sa punom dozom ciklosporina za mikroemulzije. Ovaj efekat je često reverzibilan uz smanjenje doze ciklosporina. Everolimus i sirolimus su imali tek mali uticaj na farmakokinetiku ciklosporina. Davanje zajedno sa ciklosporinom znatno povećava nivo everolimusa i sirolimusa u krvi.

Potreban je oprez kod istovremene primjene *lijekova koji štede kalij* (npr. *diuretika koji štede kalij*, *ACE inhibitora*, *antagonista angiotenzin II receptora*) ili *lijekova koji sadrže kalij* budući da oni mogu dovesti do značajnih povišenja kalija u serumu (vidjeti poglavlje 4.4).

Ciklosporin može povećati koncentraciju *repaglinida* u plazmi, i time povećati rizik od hipoglikemije.

Istovremena primjena *bosentana* i ciklosporina je kod zdravih dobrovoljaca rezultirala približno dvostrukim povećanjem nivoa bosentana i 35%-tnom smanjenju nivoa ciklosporina. Istovremena primjena ciklosporina i bosentana se ne preporučuje (pogledati podpoglavlje 'Lijekovi koji smanjuju nivo ciklosporina' i poglavlje 4.3).

Primjena višestrukih doza *ambrisentana* i ciklosporina kod zdravih dobrovoljaca je rezultirala približno dvostrukim povećanjem nivoa ambrisentana, dok je nivo ciklosporina bio marginalno povećan (približno 10%).

Značajan porast nivoa *antraciklinskih antibiotika* (npr. *doksorubicin*, *mitoksantron*, *daunorubicin*) je zabilježen kod onkoloških pacijenata sa istovremenom intravenskom primjenom antraciklinskih antibiotika i veoma visokih doza ciklosporina.

Tokom liječenja ciklosporinom vakcina bi mogla biti manje učinkovita, a upotrebu živih atenuiranih vakcina bi trebalo izbjegavati.

#### *Interakcije sa posljedičnim smanjenjem nivoa drugih lijekova*

Istovremena primjena ciklosporina i mikofenolat natrijuma ili mofetil mikofenolata kod transplantiranih pacijenata može smanjiti srednju vrijednost izloženosti mikofenolatom kiselinu za 20-50% u poređenju s drugim imunosupresivima. Potrebno je uzeti ovu informaciju u obzir posebno u slučaju privremenog ili trajnog prekida terapije ciklosporinom.

Istovremena primjena jednokratne doze ciklosporina (200 mg ili 600 mg) s jednokratnom dozom eltrombopaga (50 mg) smanjila je vrijednost AUC<sub>inf</sub> eltrombopaga u plazmi za 18% do 24% i  $C_{max}$  za 25% do 39%. Prilagođavanje doze eltrombopaga je dopuštena tokom terapije na osnovu broja trombocita svakog pojedinog pacijenta. Potrebno je pratiti broj trombocita najmanje jednom sedmično tokom 2 do 3 sedmice kada se eltrombopag primjenjuje istovremeno sa ciklosporinom. Možda će biti potrebno povećati dozu eltrombopaga na osnovu tog broja trombocita.

## Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo kod odraslih osoba.

### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Nema odgovarajućih ili dobro kontrolisanih kliničkih studija primjene ciklosporina kod trudnica. Postoji umjerena količina podataka o upotrebi ciklosporina u trudnica iz postmarketinškog iskustva, uključujući transplantacijske registre i objavljenu literaturu s većinom slučajeva dostupnih od primatelja transplantacije. Rizik od preranog porođaja (manje od 37 sedmica) je povećan kod trudnica primalaca transplantata koje se liječe imunosupresivima, uključujući ciklosporin i režime koji sadrže ciklosporin.

Studije o embrio-fetalnom razvoju (EFD) na pacovima i zečevima sa ciklosporinom su pokazale embrio-fetalnu toksičnost pri nivoima doza ispod najveće preporučene doze kod ljudi (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD) na osnovu površine tijela (engl. *body surface area*, BSA) (vidjeti dio 5.3). Sandimmun Neoral stoga ne treba koristiti tokom trudnoće, osim ako potencijalna korist za majku ne nadmašuje potencijalni rizik za plod. Kod trudnica treba uzeti u obzir sadržaj etanola u sastavu formulacije Sandimmun Neoral (pogledati poglavlje 4.4).

Objavljeni podaci iz Nacionalnog registra trudnoće kod transplantacije (engl. *National Transplantation Pregnancy Registry*, NTPR) opisali su ishode trudnoće u bolesnica s bubrežnim (482), jetrenim (97) i srčanim (43) transplantatom koje su primale ciklosporin. Podaci su pokazali uspješne trudnoće sa stopom nataliteta od 76%, 76,9% i 64% u bolesnica sa bubrežnim, jetrenim, odnosno srčanim transplantatom. Prijevremeni porod (< 37 sedmica) prijavljen je u 52%, 35% i 35% bolesnica sa bubrežnim, jetrenim, odnosno srčanim transplantatom.

Stope pobačaja i velikih urođenih mana prijavljene su kao usporedive sa stopama uočenim u opštoj populaciji. Potencijalni direktni efekat ciklosporina na hipertenziju, preeklampsiju, infekcije ili šećernu bolest majke ne može se isključiti uz ograničenja inherentna za registre i sigurnosne prijave nakon stavljanja lijeka u promet.

Dostupan je ograničeni broj zapažanja kod djece izložene ciklosporinu *in utero*, do dobi od otprilike 7 godina. Bubrežna funkcija i krvni pritisak kod te djece su bili normalni.

#### Dojenje

Ciklosporin se izlučuje u majčino mlijeko. Majke koje se liječe ciklosporinom ne trebaju dojiti, obzirom na potencijal lijeka da izazove ozbiljna neželjena dejstva kod novorođenčadi/dojenčadi. Potrebno je donijeti odluku o prekidu dojenja ili korištenja lijeka, uzimajući u obzir **korist dojenja za novorođenčad/dojenčad** i korist lijeka za majku.

Ograničeni podaci pokazuju da je omjer koncentracije ciklosporina u mlijeku naspram krvi majke u rasponu od 0,17 do 1,4. Na temelju unosa mlijeka dojenčeta, najviša procijenjena doza ciklosporina koju može unijeti potpuno dojeno dijete bila je približno 2% doze prilagođene tjelesnoj težini majke.

Sadržaj etanola u formulacijama Sandimmun Neoral također treba uzeti u obzir kod žena koje doje (vidjeti dio 4.4).

#### Plodnost

Ograničeni su podaci o uticaju lijeka na plodnost (pogledati poglavlje 5.3). Nije bilo uočenih neželjenih dejstava na plodnost do 15 mg/kg/dan (ispod MRHD na temelju BSA) u mužjaka i ženki pacova (vidjeti dio 5.3).

### **4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama**

Sandimmun Neoral može uzrokovati neurološke i vidne smetnje (vidjeti dio 4.8). Sandimmun Neoral

može umjereno uticati na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada na mašinama. Potreban je oprez prilikom upravljanja vozilima i rada na mašinama.

Nisu provedena ispitivanja uticaja Sandimmun Neoral na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada sa mašinama.

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### Sažetak sigurnosnog profila

Glavne neželjene reakcije zabilježene u kliničkim studijama i povezane sa primjenom ciklosporina uključuju renalnu difunkciju, tremor, hirsutizam, hipertenziju, dijareju, anoreksiju, mučninu i povraćanje.

Mnoga neželjena dejstva povezana s terapijom ciklosporinom ovise o dozi i reagiraju na smanjenje doze. U raznim indikacijama opšti spektar neželjenih dejstava je zapravo isti, ali postoje razlike u učestalosti i težini. Kao posljedica viših početnih doza i duže terapije održavanja potrebne nakon transplantacije, neželjena dejstva su češća i obično teža u transplantiranih bolesnika, nego u bolesnika liječenih zbog drugih indikacija.

##### Infekcije i infestacije

Bolesnici koji se liječe imunosupresivima, uključujući ciklosporin i režime koji sadrže ciklosporin, su u povećanom riziku za infekcije (virusne, bakterijske, gljivične, parazitarne) (vidjeti poglavlje 4.4). Mogu se pojaviti i opšte i lokalizirane infekcije. Također se mogu pogoršati već postojeće infekcije, pa reaktivacija infekcije polyoma virusom može dovesti do nefropatije vezane za polyoma virus (PVAN) ili progresivne multifokalne leukoencefalopatije uzrokovane JC virusom. Prijavljeni su ozbiljni i/ili smrtni slučajevi.

##### Benigne, maligne i nespecifične neoplazme (uključujući ciste i polipe)

Pacijenti koji se liječe imunosupresivima, uključujući ciklosporin i režime koji sadrže ciklosporin, imaju povećani rizik za razvoj limfoma i limfoproliferativnih poremećaja i ostalih maligniteta, naročito kože. Učestalost maligniteta se povećava sa intenzitetom i trajanjem terapije (vidi poglavlje 4.4). Neki maligniteti mogu biti fatalni.

##### Tabelarni sažetak neželjenih reakcija iz kliničkih ispitivanja

Neželjena dejstva iz kliničkih studija (Tabela 2) su navedena u skladu sa klasifikacijom organskih sistema prema MedDRA sistemu. Unutar svakog sistema organa, neželjena dejstva su poredana prema učestalosti, sa najčešćim neželjenim dejstvom navedenim prvim. Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su poredana prema opadajućoj ozbiljnosti. Dodatno, odgovarajuća kategorija učestalosti korištenjem sljedeće konvencije (CIOMS III) je također navedena za svaku neželjenu reakciju:

Unutar svake grupe učestalosti neželjena dejstva su prikazana u padajućem nizu prema učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tabela 2** Neželjena dejstva iz kliničkih ispitivanja

<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	
Često	Leukopenija
Manje često	Trombocitopenija, anemija
Rijetko	Hemolitički uremijski sindrom, mikroangiopatska hemolitička anemija
Nepoznato *	Trombotska mikroangiopatija, trombotska trombocitoenijska purpura
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Veoma često	Hiperlipidemija
Često	Hiperglikemija, anoreksija, hiperurikemija, hiperkalijemija, hipomagnezijemija
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	
Veoma često	Tremor, glavobolja
Često	Konvulzije, parestezije

Manje često	Encefalopatija uključujući posteriorni reverzibilni encefalopatski sindrom (PRES), znakovi i simptomi kao što su konvulzije, konfuzija, dezorijentiranost, smanjena reaktivnost, agitacija, nesanica, poremećaji vida, kortikalna sljepoća, koma, pareza i cerebralna ataksija
Rijetko	Motorna polineuropatija
Vrlo rijetko	Edemi optičkog diska uključujući papiloedeme, s mogućim poremećajima vida, sekundarno usljed benigne intrakranijalne hipertenzije
Nepoznato*	Migrena
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
Nepoznato*	Oštećenje sluha #
<b>Krvožilni poremećaji</b>	
Veoma često	Hipertenzija
Često	Crvenilo uz osjećaj vrućine
<b>Poremećaji probavnog sistema</b>	
Često	Mučnina, povraćanje, nelagoda/bol u truhu, proljev, hiperplazija gingive, peptički ulkus
Rijetko	Pankreatitis
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
Često	Abnormalna funkcija jetre (vidjeti poglavlje 4.4)
Nepoznato*	Hepatotoksičnost i ozljeda jetre, uključujući holestazu, žuticu, hepatitis i zatajenje jetre, nekad uz fatalni ishod (vidjeti poglavlje 4.4)
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Veoma često	Hirsutizam
Često	Akne, hipertrichoza
Manje često	Alergijski osipi
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	
Često	Mijalgija, grčevi u mišićima
Rijetko	Mišićna slabost, miopatija
Nepoznato*	Bol u donjim ekstremitetima
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</b>	
Veoma često	Disfunkcija bubrega (vidjeti poglavlje 4.4).
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>	
Rijetko	Menstrualni poremećaji, ginekomastija
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Često	Pireksija, umor
Manje često	Edemi, porast tjelesne težine
* Štetni događaji zabilježeni nakon stavljanja lijeka u promet, pri čemu je učestalost neželjenih dejstava nepoznata zbog neutvrđene populacije.	
# Oštećenje sluha je prijavljeno u postmarketinškoj fazi kod pacijenata sa visokim novoima ciklosporina.	

#### Ostale neželjene reakcije iz postmarketinškog iskustva

Zabilježeni su zahtjevani i spontani posmarketinški izvještaji o hepatotoksičnosti i oštećenju jetre uključujući holestazu, žuticu, hepatitis i zatajenje jetre. Većina izvještaja je uključila pacijente sa značajnim komorbiditetima, postojećim stanjima ili drugim mješovitim faktorima, uključujući infektivne komplikacije i korištenje drugih lijekova sa hepatotoksičnim potencijalom. U nekim slučajevima, uglavnom kod transplantiranih pacijenata, su zabilježeni fatalni ishodi (pogledati poglavlje 4.4).

#### Akutna i hronična nefrotoksičnost

Pacijenti koji primaju terapiju inhibitorima kalcineurina (CNIs), uključujući ciklosporin i režime koji sadrže ciklosporin, imaju povećan rizik od akutne ili hronične nefrotoksičnosti. Postoje izvještaji iz kliničkih istraživanja i postmarketinškog iskustva povezani sa upotrebom lijeka Sandimmun Neoral. U slučajevima akutne toksičnosti su zabilježeni poremećaji homeostaze jona poput hiperkalijemije,



hipomagnezijemije i hiperurikemije. Slučajevi u kojima su zabilježene hronične morfološke promjene su uključivale hijalinozu arteriola, tubularnu atrofiju i intersticijsku fibrozu (pogledati poglavlje 4.4.).

#### Bol u donjim ekstremitetima

Zabilježeni su izolirani slučajevi boli u donjim ekstremitetima povezani sa ciklosporinom. Bol u donjim ekstremitetima zabilježena je i kao dio sindroma boli inducirane inhibitorom kalcineurina (CIPS).

#### Pedijatrijska populacija

Klinička ispitivanja uključivala su djecu u dobi od 1 godine naviše, koja su uzimala doze ciklosporina sa sigurnosnim profilom usporedivim s onim kod odraslih osoba.

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

## **4.9. Predoziranje**

Oralna vrijednost LD<sub>50</sub> ciklosporina kod miševa iznosi 2329 mg/kg, kod pacova 1480 mg/kg i kod zečeva > 1000 mg/kg. Intravenska vrednost LD<sub>50</sub> kod miševa iznosi 148 mg/kg, kod pacova 104 mg/kg i kod zečeva 46 mg/kg.

#### Simptomi

Iskustva sa akutnim predoziranjem lijekom Sandimmun Neoral su ograničena. Oralna doza ciklosporina do 10 g (oko 150 mg/kg) je tolerisana sa relativno malim kliničkim posljedicama, kao što su povraćanje, pospanost, glavobolja, tahikardija i, kod nekih pacijenata, umjereno težak, reverzibilan poremećaj funkcije bubrega. Ipak, ozbiljni simptomi intoksikacije su prijavljeni kod slučajnog parenteralnog predoziranja sa ciklosporinom kod nedonošćadi.

#### Terapija

U svim slučajevima predoziranja, mogu uslijediti opšte pomoćne mjere i simptomatska terapija. Izazivanje povraćanja i ispiranje želuca mogu biti od koristi u prvih nekoliko sati poslije oralnog uzimanja. Ciklosporin se ne može dijalizirati u nekoj većoj mjeri, niti dobro ukloniti hemoperfuzijom sa aktivnim ugljem.

## **5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

### **5.1. Farmakodinamičke karakteristike**

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivi, inhibitori kalcineurina  
ATC kod: L04AD01

Ciklosporin (poznat i kao ciklosporin A) je ciklični polipeptid koji se sastoji od 11 aminokiselina. Snažan je imunosupresivni agens koji u životinja produžuje preživljavanje alogenih presađaka, uključujući kožu, srce, bubreg, gušteraču, rožnicu, koštanu srž, tanko crijevo i pluća.

Ispitivanja pokazuju da ciklosporin inhibira nastanak ćelijski posredovanih reakcija, uključujući i imunitet na nivou alografta, odloženu preosjetljivost kože, eksperimentalni alergijski encefalomijelitis, Freundov adjuvantni artritis, 'graft-versus-host disease' (GVHD), kao i proizvodnju antitijela koja zavisi od T-ćelija. Na ćelijskom nivou inhibira proizvodnju i oslobađanje limfokina uključujući i interleukin 2 (faktor rasta T-ćelija, TCGF). Ciklosporin izgleda blokira preostale limfocite u fazi G<sub>0</sub> ili G<sub>1</sub> ćelijskog ciklusa i aktiviranim T-ćelijama inhibira antigenom pokrenuto oslobađanje limfokina.

Svi raspoloživi dokazi ukazuju da ciklosporin specifično i reverzibilno djeluje na limfocite. On za razliku od citostatika ne djeluje negativno na hemopoezu i ne utiče na funkciju fagocitnih ćelija.

Uspješna transplantacija organa i koštane srži urađena je muškarcu koji je koristio Sandimmun Neoral radi profilakse i terapije odbacivanja organa i GVHD. Ciklosporin se koristi uspješno i kod hepatitis C virus (HCV) pozitivnih pacijenata i kod HCV negativnih pacijenata kojima se vrši presađivanje jetre. Pozitivno dejstvo lijeka Sandimmun Neoral je dokazano i u raznim stanjima za koje se zna ili smatra da su autoimunog porijekla.

Pedijatrijska populacija: Ciklosporin se pokazao efikasnim kod nefrotskog sindroma koji je ovisan o steroidima.

## 5.2. Farmakokinetičke karakteristike

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene Sandimmun Neoral, vršne koncentracije ciklosporina u krvi postižu se u roku od 1-2 sata. Apsolutna oralna bioraspoloživost ciklosporina nakon primjene Sandimmun Neoral iznosi 20 do 50%. Smanjenje od oko 13, odnosno 33% za AUC, odnosno C<sub>max</sub>, uočeno je kada se Sandimmun Neoral primjenjivao uz obrok s visokim udjelom masnoća. Odnos između primijenjene doze i izloženosti (AUC) ciklosporinu je linearan unutar terapijskog raspona doze. Varijabilnost među ispitanicima i u pojedinačnih ispitanika za AUC i C<sub>max</sub> iznosi otprilike 10-20%. Sandimmun Neoral otopina i meke želatinske kapsule su bioekvivalentni.

Kada se daje Sandimmun Neoral, on obezbjeđuje za 59% veću vršnu koncentraciju C<sub>max</sub> i približno za 29% veću bioraspoloživost nego sam lijek Sandimmun. Raspoloživi podaci ukazuju da su slične najniže koncentracije u punoj krvi nakon prelaska sa Sandimmun mekih želatinoznih kapsula na Sandimmun Neoral meke želatinozne kapsule u odnosu 1:1, čime ostaju u okviru granica najnižih željenih terapijskih vrijednosti. Davanje lijeka Sandimmun Neoral dovodi do bolje dozne linearnosti u izloženosti ciklosporinu (AUC<sub>B</sub>). Također, Sandimmun Neoral omogućuje ujednačeniji profil apsorpcije sa manje uticaja istovremene uzete hrane ili svakodnevnog režima u poređenju sa lijekom Sandimmun.

### Distribucija

Ciklosporin se raspodjeljuje široko izvan krvnog volumena, sa prosječnim prividnim volumenom distribucije 3,5 l/kg. U krvi, 33 - 47% je prisutno u plazmi, 4 - 9% u limfocitima, 5 - 12% u granulocitima, te 41 - 58% u eritrocitima. U plazmi se otprilike 90% veže na bjelančevine, uglavnom lipoproteine.

### Biotransformacija

Ciklosporin se u velikoj mjeri metabolizira na približno 15 metabolita. Metabolizam se prvenstveno odvija u jetri, putem citohroma P450 (CYP3A4), a glavni putevi metaboliziranja se sastoje od mono- i dihidroksilacije i N-demetilacije na različitim položajima u molekuli. Svi do sada identificirani metaboliti sadrže netaknutu peptidnu strukturu osnovnog spoja; neki imaju slabu imunosupresivnu aktivnost (do jedne desetine aktivnosti nepromijenjenog spoja).

### Eliminacija

Eliminacija se odvija prvenstveno putem žuči, samo 6% oralne doze izlučuje se mokraćom; samo 0,1% nepromijenjenog lijeka izlučuje se mokraćom kao nepromijenjeni osnovni spoj.

Objavljeni podaci o terminalnom poluvremenu života ciklosporina vrlo variraju ovisno o korištenoj metodi i ispitivanoj populaciji. Terminalno poluvrijeme života kretalo se od 6,3 sata u zdravih dobrovoljaca do 20,4 sata u bolesnika s teškom bolešću jetre (pogledati poglavlja 4.2 i 4.4). Poluživot

eliminacije kod bolesnika sa presatkom bubrega je bilo približno 11 sati, sa rasponom između 4 i 25 sati.

#### Posebne populacije

##### *Pacijenti sa oštećenjem bubrega*

U studiji sa pacijentima sa terminalnim renalnim zatajenjem, sitemski klirens (CL) je bio približno dvije trećine prosječnog sistemskog CL kod pacijenata sa bubrežima koji normalno funkcionišu. Manje od 1% primijenjene doze se odstranjuje dijalizom.

##### *Pacijenti sa oštećenjem jetre*

U bolesnika s oštećenjem jetre može se uočiti povećanje u izloženosti ciklosporinu od otprilike 2 do 3 puta. U studiji sa pacijentima sa ozbiljnom bolešću jetre sa cirozom potvrđenom biopsijom, terminalni poluživot je bio 20.4 sata (raspon između 10.8 i 48.0 sati) u poređenju sa 7.4 do 11.0 sati kod zdravih dobrovoljaca.

#### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički podaci od pedijatrijskih bolesnika koji su primali Sandimmun Neoral ili Sandimmun vrlo su ograničeni. U 15 bolesnika sa bubrežnim presatkom u dobi od 3 -16 godina klirens ciklosporina iz pune krvi nakon intravenske primjene Sandimmuna bio je  $10,6 \pm 3,7$  ml/min/kg (test: Cyclo-trac specifična RIA). U ispitivanju 7 bolesnika sa bubrežnim presatkom u dobi od 2-16 godina, klirens ciklosporina bio je u rasponu od 9,8 do 15,5 ml/min/kg. U 9 bolesnika s jetrenim presatkom u dobi od 0,65-6 godina, klirens je bio  $9,3 \pm 5,4$  ml/min/kg (test: HPLC). U usporedbi s odraslom transplantiranom populacijom, razlike u bioraspoloživosti između Sandimmun Neorala i Sandimmuna u pedijatriji usporedive su s onima uočenima u odraslih osoba.

### **5.3. Preklinički podaci o bezbjednosti lijeka**

Ciklosporin nije dao nikakve dokaze teratogenih učinaka u štakora i zečeva nakon oralne primjene (do 300 mg/kg/dan). Ciklosporin je bio embrio- i fetotoksičan na šta upućuje smanjena fetalna težina zajedno s povezanim retardacijama skeleta. Nivoi kod kojih se ne primjećuje učinak (engl. *No observed effect level*, NOEL) su ispod najveće preporučene doze kod ljudi (MRHD) na osnovu tjelesne površine (BSA). Skotne ženke štakora koje su primale 6 i 12 mg/kg/dan ciklosporina intravenski (ispod MRHD na osnovu BSA) imale su fetuse s povećanom incidencom defekta ventrikularnog septuma.

Zečevi koji su *in utero* bili izloženi ciklosporinu (10 mg/kg/dan subkutano) u dva objavljena istraživanja pokazali su smanjen broj nefrona, hipertrofiju bubrega, sistemsku hipertenziju i progresivnu insuficijenciju bubrega sve do 35 sedmica starosti. Ovi nalazi nisu demonstrirani na drugim vrstama i njihov značaj za ljude nije poznat.

U studiji perinatalnog i postnatalnog razvoja u štakora ciklosporin je povećao preimplantacijski i postimplantacijski mortalitet mladunčadi te smanjio dobijanje tjelesne težine preživjelih mladunaca pri najvišoj dozi od 45 mg/kg/dan. NOEL je ispod MRHD na osnovu BSA.

U ispitivanjima plodnosti kod štakora, nije bilo uočenih štetnih učinaka na plodnost i reprodukciju do 15 mg/kg/dan (ispod MRHD na osnovu BSA) kod mužjaka i ženki štakora.

Ciklosporin je ispitivan u brojnim *in vitro* i *in vivo* testiranjima na genotoksičnost bez dokaza za relevantan klinički mutageni potencijal.

Studije karcinogenosti provedene su u mužjaka i ženki štakora i miševa. U 78-sedmičnoj studiji na miševima u dozama od 1, 4 i 16 mg/kg na dan nađena je statistički značajna tendencija za limfocitne limfome u ženki, a učestalost hepatocelularnih karcinoma u mužjaka sa srednjim nivoom doze značajno je premašila kontrolnu stopu s niskim nivoom doze. U 24-mjesečnoj studiji provedenoj na štakorima s 0,5, 2 i 8 mg/kg na dan, adenomi otočnih stanica gušterače značajno su premašili kontrolnu stopu s niskim nivoom doze. Hepatocelularni karcinomi i adenomi otočnih stanica gušterače nisu ovisili o dozi.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Spisak pomoćnih supstanci**

Sadržaj kapsule:

DL-alfa-tokoferol;  
etanol, anhidrovani;  
propilenglikol;  
monogliceridi, digliceridi i trigliceridi iz ulja kukuruza;  
polioksil-40-hidrogenizovano ricinusovo ulje (NF)/ makrogolglicerol hidrosistearat (Ph.Eur).

Omotač kapsule:

željezo(III)-oksid crni (E 172) (kapsule od 25 i 100 mg);  
titan-dioksid (E 171);  
glicerol 85%;  
propilenglikol;  
želatina.

Boja za graviranje:

karminska kiselina (E 120).  
aluminijum-hlorid heksahidrat  
natrijev hidroksid  
propilen glikol  
hipromeloza / hidrokispropil metilceluloza 2910  
izopropanol / izopropil alkohol

## 6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

## 6.3. Rok upotrebe

2 godine.

## 6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju lijeka

Ne čuvati iznad 25°C. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage. Povremeno povećanje temperature do 30°C do ukupno 3 mjeseca ne utiče na kvalitet proizvoda.

Kapsule Sandimmun Neoral treba ostaviti u blister pakovanju dok ne budu potrebne za upotrebu. Kada se otvori blister pakovanje, osjeti se karakterističan miris. To je normalno i ne znači da nešto nije u redu sa kapsulama.

## 6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

PA/Al/PVC-aluminijumski blister.

Veličina pakovanja: 50 (10x5) kapsula.

## 6.6. Upute za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

Svaki neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba odložiti u skladu s lokalnim zahtjevima.

## 6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

## 7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Novartis Pharma Services AG  
Lichtstrasse 35, 4056 Bazel, Švicarska

## **Proizvođač gotovog lijeka**

Novartis Farmaceutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes  
764, 08013 Barcelona Španija

## **Nosilac dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

Novartis BA d.o.o.  
Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

## **8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Kapsula, meka, 50 x 25 mg: 04-07.3-2-7156/21 od 02.11.2022. godine.  
Kapsula, meka, 50 x 50 mg: 04-07.3-2-7157/21 od 02.11.2022. godine.  
Kapsula, meka, 50 x 100 mg: 04-07.3-2-7158/21 od 02.11.2022. godine.

## **9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

27.05.2024.godine