

### **PRILOGA III**

#### **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

Opozorilo:

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, Označevanja in Navodilo za uporabo so podani v različici, ki je veljavna v času, ko Odbor izda odločbo.

Po tem, ko Odbor izda odločbo, bodo pristojne nacionalne agencije po potrebi dopolnjevale informacije o zdravilu.

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Sandimmun in povezana imena (glejte Prilogo I) 25 mg mehke kapsule  
Sandimmun in povezana imena (glejte Prilogo I) 50 mg mehke kapsule  
Sandimmun in povezana imena (glejte Prilogo I) 100 mg mehke kapsule  
[glejte Prilogo I - izpolni država članica]

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 25 mg ciklosporina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Etanol: 25 mg na kapsulo. Sandimmun mehke kapsule vsebujejo 12,8 % volumnskega deleža etanola (kar je 10,2 % masnega deleža).

Ena kapsula vsebuje 50 mg ciklosporina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Etanol: 50 mg na kapsulo. Sandimmun mehke kapsule vsebujejo 12,8 % volumnskega deleža etanola (kar je 10,2 % masnega deleža).

Ena kapsula vsebuje 100 mg ciklosporina.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Etanol: 100 mg na kapsulo. Sandimmun mehke kapsule vsebujejo 12,8 % volumnskega deleža etanola (kar je 10,2 % masnega deleža).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapsula, mehka

Mehke želatinske kapsule rožnate barve in ovalne oblike.

Mehke želatinske kapsule koruzno rumene barve in podolgovate oblike.

Mehke želatinske kapsule zamolklo rožnate barve in podolgovate oblike.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Indikacije pri presaditvah

*Presaditev čvrstih organov*

Preprečevanje zavračanja presadka po presaditvi čvrstega organa.

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

*Presaditev kostnega mozga*

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

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

Indikacije, ki niso povezane s presaditvijo

*Endogeni uveitis*

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

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

#### *Nefrotski sindrom*

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

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

#### *Revmatoidni artritis*

Zdravljenje hudega aktivnega revmatoidnega artritisa.

#### *Psoriaza*

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

#### *Atopijski dermatitis*

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

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

### Odmerjanje

Okviri odmerjanja za peroralno uporabo so navedeni le kot smernice.

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

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

### Presaditev

#### *Presaditev čvrstih organov*

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

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

#### *Presaditev kostnega mozga*

Prvi odmerek je treba dati na dan pred presaditvijo. V večini primerov je za to najbolje uporabiti Sandimmun koncentrat za raztopino za infundiranje, pri čemer je priporočeni intravenski odmerek 3 do 5 mg/kg na dan. S takim odmerkom v intravenski infuziji je v obdobju takoj po presaditvi

priporočeno nadaljevati do 2 tedna, nato pa preiti na peroralno vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Sandimmun v dnevnem odmerku približno 12,5 mg/kg v dveh deljenih odmerkih.

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

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

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

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

#### Indikacije, ki niso povezane s presaditvijo

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

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

Potrebne so redne meritve krvnega tlaka.

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

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

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

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

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

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

#### *Endogeni uveitis*

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

Če samo z zdravilom Sandimmun ni mogoče umiriti vnetja v zadostni meri, je mogoče za doseganje začetne remisije ali za preprečevanje napadov očesnega vnetja dodati sistemske kortikosteroide, in sicer od 0,2 do 0,6 mg/kg prednizona dnevno ali enakovreden odmerek drugega ustreznega zdravila. Po 3 mesecih je mogoče odmerek kortikosteroida postopoma znižati do najnižjega še učinkovitega odmerka.

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

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

#### *Nefrotski sindrom*

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Revmatoidni artritis*

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

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

Zdravilo Sandimmun je mogoče odmerjati v kombinaciji z nizkimi odmerki kortikosteroidov in/ali z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih z nezadostnim odzivom na

zdravljenje samo z metotreksatom je mogoče zdravilo Sandimmun kombinirati z nizkimi odmerki metotreksata tedensko, in sicer naj taki bolniki v začetku prejemajo 2,5 mg/kg zdravila Sandimmun na dan v dveh deljenih odmerkih, kasneje pa je ta odmerek mogoče zvišati v skladu s prenašanjem zdravila.

#### *Psoriaza*

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

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

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

#### *Atopijski dermatitis*

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

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

#### *Prehod z ene peroralne oblike ciklosporina na drugo*

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

#### *Posebne skupine bolnikov*

##### *Bolniki z okvaro ledvic*

Vse indikacije

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

Indikacije, ki niso povezane s presaditvijo

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

##### *Bolniki z okvaro jeter*

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

#### *Pediatrična populacija*

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

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

#### *Populacija starejših (starih 65 let ali več)*

Izkušnje z zdravilom Sandimmun pri starejših bolnikih so omejene.

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

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

#### Način uporabe

Peroralna uporaba

Sandimmun kapsule je treba pogoltniti cele.

### **4.3 Kontraindikacije**

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

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

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

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Zdravniški nadzor

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

#### Linfomi in druge maligne bolezni

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

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

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

#### Okužbe

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

#### Toksično delovanje na ledvice

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

#### Toksično delovanje na jetra

Med dolgotrajnim zdravljenjem lahko zdravilo Sandimmun povzroči tudi od odmerka odvisno reverzibilno zvišanje koncentracije bilirubina in jetrnih encimov (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki so prejeli ciklosporin, obstajajo sistematično zbrana in spontana poročila o toksičnem delovanju na jetra in okvarah jeter, vključno s holestazo, z ikterusom, s hepatitisom in z odpovedjo jeter. Večina poročil je vključevala bolnike s pomembnimi sočasnimi boleznimi, osnovnimi boleznimi in drugimi begajočimi dejavniki, vključno z zapleti zaradi okužbe in s sočasnim jemanjem zdravil z možnostjo toksičnega delovanja na jetra. V nekaterih primerih so zlasti pri bolnikih po presaditvi poročali o smrtnem izidu (glejte poglavje 4.8). Parametre za oceno jetrne funkcije je treba skrbno spremljati, v primeru patoloških vrednosti pa je lahko potrebno znižanje odmerka (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### Populacija starejših (starih 65 let ali več)

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

#### Spremljanje koncentracije ciklosporina (glejte poglavje 4.2)

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

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

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

#### Hipertenzija

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

#### Zvišane koncentracije lipidov v krvi

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

#### Hiperkaliemija

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

#### Hipomagneziemija

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

#### Hiperurikemija

Pri zdravljenju bolnikov s hiperurikemijo je potrebna previdnost.

#### Živa atenuirana cepiva

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

#### Interakcije

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

Toksično delovanje na ledvice je treba spremljati na začetku uporabe ciklosporina skupaj z učinkovinami, ki zvišujejo koncentracijo ciklosporina, ali s snovmi s sinergističnim toksičnim delovanjem na ledvice (glejte poglavje 4.5).

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

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

in/ali encima. Pri sočasnem dajanju takih zdravil in ciklosporina je potrebna previdnost ali pa se je sočasni uporabi z njimi treba povsem izogniti (glejte poglavje 4.5). Ciklosporin povečuje izpostavljenost zaviralcem HMG-CoA reduktaze (statinom). Pri sočasnem uporabi s ciklosporinom je treba odmerke statinov znižati, sočasni uporabi določenih statinov pa se je treba v celoti izogniti v skladu s priporočili v označevanju teh zdravil. Zdravljenje s statini je treba začasno ali dokončno prekiniti pri bolnikih z znaki in simptomi miopatije in pri tistih z dejavniki tveganja, ki povečujejo dovzetnost za hudo ledvično okvaro, vključno z ledvično odpovedjo zaradi rabdomiolize (glejte poglavje 4.5).

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

Posebne pomožne snovi: makrogolglicerol hidroksistearat

Zdravilo Sandimmun vsebuje makrogolglicerol hidroksistearat, ki lahko draži želodec in povzroča diarejo.

Posebne pomožne snovi: etanol

Zdravilo Sandimmun vsebuje 12 vol. % etanola. 500-miligramski odmerek zdravila Sandimmun vsebuje 500 mg etanola, kar ustreza skoraj 15 ml piva ali 5 ml vina. To je lahko škodljivo za bolnike, ki so odvisni od alkohola, pozornost pa je potrebna tudi pri nosečnicah in doječih materah, bolnikih z boleznijo jeter ali epileksijo in v primeru, da je bolnik še otrok.

Posebne pomožne snovi: sorbitol

Če imate intoleranco za fruktozo, pred začetkom jemanja zdravila o tem obvestite svojega zdravnika, saj zdravilo vsebuje sorbitol.

Dodatna opozorila pri indikacijah, ki niso povezane s presaditvijo

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

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

Dodatna opozorila pri endogenem uveitisu

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

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

Dodatna opozorila pri nefrotskem sindromu

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

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

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

#### Dodatna opozorila pri revmatoidnem artritisu

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

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

#### Dodatna opozorila pri psoriaz

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

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

Izkušenj z uporabo zdravila Sandimmun pri otrocih s psoriaz

je malo. Pri bolnikih s psoriaz

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

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

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

#### Dodatna opozorila pri atopijskem dermatitisu

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Interakcije z zdravili

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

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

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

Zdravila, za katera je znano, da zmanjšujejo ali povečujejo biološko uporabnost ciklosporina: Pri prejemnikih presadkov je potrebno pogosto določanje koncentracije ciklosporina in po potrebi prilagajanje odmerjanja ciklosporina, zlasti v obdobju uvajanja ali ukinjanja sočasnega zdravila. Pri drugih bolnikih, ki niso prejemniki presadkov, povezanost med koncentracijo v krvi in kliničnim učinkom ni tako dobro opredeljena. Ob sočasnem jemanju zdravil, za katere je znano, da zvišujejo koncentracijo ciklosporina, je morda namesto določanja koncentracije ciklosporina v krvi bolj primerno pogosto ocenjevanje ledvične funkcije in skrbno spremljanje bolnika glede morebitnih neželenih učinkov ciklosporina.

#### Zdravila, ki znižujejo koncentracijo ciklosporina

Zniževanje koncentracije ciklosporina je mogoče pričakovati pri vseh induktorjih CYP3A4 in/ali P-glikoproteina. Primeri zdravil, ki znižujejo koncentracijo ciklosporina, so: *barbiturati*, *karbamazepin*, *okskarbazepin*, *fenitoin*, *nafcilin*, *intravenski sulfadimidin*, *probukol*, *orlistat*, *Hypericum perforatum* (šentjanževka), *tiklopidin*, *sulfinpirazon*, *terbinafin* in *bosentan*.

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

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

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

#### Zdravila, ki zvišujejo koncentracijo ciklosporina

Vsi zaviralci CYP3A4 in/ali P-glikoproteina lahko povzročajo zvišano koncentracijo ciklosporina.

Primeri takih učinkovin so:

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

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

**Azolni antibiotiki:** *Ketokonazol, flukonazol, itraconazol in vorikonazol* lahko več kot podvojijo izpostavljenost ciklosporinu.

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

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

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

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

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

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

#### Interakcije s hrano

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

#### Kombinacije s povečanim tveganjem za toksično delovanje na ledvice

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

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

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

#### Vpliv ciklosporina na druga zdravila

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

plazemsko koncentracijo sočasno uporabljanih zdravil, ki so substrati navedenih prenašalcev in/ali encima.

Nekaj primerov takih zdravil je navedenih spodaj:

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

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

| Statin       | Razpoložljivi odmerki | Večkratnik spremembe izpostavljenosti pri sočasni uporabi s ciklosporinom |
|--------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| atorvastatin | 10-80 mg              | 8-10                                                                      |
| simvastatin  | 10-80 mg              | 6-8                                                                       |
| fluvastatin  | 20-80 mg              | 2-4                                                                       |
| lovastatin   | 20-40 mg              | 5-8                                                                       |
| pravastatin  | 20-80 mg              | 5-10                                                                      |
| rosuvastatin | 5-40 mg               | 5-10                                                                      |
| pitavastatin | 1-4 mg                | 4-6                                                                       |

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

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

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

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

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

V študijah, v katerih so uporabljali *everolimus* ali *sirolimus* v kombinaciji s ciklosporinom v mikroemulziji v polnem odmerku, so opazili zvišanje koncentracije kreatinina v serumu. Ta učinek je po znižanju odmerka ciklosporina pogosto reverzibilen. Everolimus in sirolimus sta le malo vplivala

na farmakokinetiko ciklosporina. Sočasna uporaba ciklosporina pomembno zviša koncentraciji everolimusa in sirolimusa v krvi.

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

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

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

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

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

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

#### Pediatrična populacija

Interakcijske študije so izvajali samo pri odraslih.

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

#### Nosečnost

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

Izkušnje z zdravilom Sandimmun pri nosečnicah je malo. Pri nosečnicah, ki so po presaditvi prejemale imunosupresivno zdravljenje, vključno s ciklosporinom in shemami, ki vsebujejo ciklosporin, obstaja tveganje za prezgodnji porod (pred dopolnjenim 37. tednom nosečnosti).

Na voljo je omejeno število opazovanj do starosti približno 7 let pri otrocih, ki so bili izpostavljeni ciklosporinu *in utero*. Delovanje ledvic in krvni tlak pri teh otrocih sta bila normalna. Pri nosečnicah pa niso opravili primernih in ustrezno kontroliranih študij, zato se zdravila Sandimmun med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen v primeru, da pričakovana možna korist za mater presega potencialno tveganje za plod. Pri uporabi zdravila pri nosečnicah je treba upoštevati tudi vsebnost etanola v formulaciji zdravila Sandimmun (glejte poglavje 4.4).

#### Dojenje

Ciklosporin prehaja v materino mleko. Treba je upoštevati tudi vsebnost etanola v formulaciji zdravila Sandimmun (glejte poglavje 4.4). Matere, ki prejemajo zdravilo Sandimmun, naj ne dojijo, saj zdravilo Sandimmun lahko povzroča resne neželene učinke pri dojenem novorojenčku/otroku. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja ali prenehanjem zdravljenja z zdravilom, pri čemer je treba pretehtati prednosti zdravljenja za mater.

#### Plodnost

Na voljo je le malo podatkov o vplivu zdravila Sandimmun na plodnost pri ljudeh (glejte poglavje 5.3).

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

O vplivu zdravila Sandimmun na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji ni nobenih podatkov.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

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

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

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

### Infekcijske in parazitske bolezni

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

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

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

### Tabelaričen prikaz neželenih učinkov iz kliničnih študij

Neželeni učinki zdravila iz kliničnih študij (preglednica 1) so navedeni po organskih sistemih MedDRA klasifikacije. V okviru vsakega organskega sistema so neželeni učinki razvrščeni po skupinah glede na pogostnost, najpogostejši najprej. V okviru posamezne kategorije pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Ustrezna kategorija pogostnosti pri posameznem neželenem učinku temelji na naslednjem dogovoru (CIOMS III): zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

### **Preglednica 1: Neželeni učinki zdravila iz kliničnih študij**

#### **Bolezni krvi in limfatičnega sistema**

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

#### **Presnovne in prehranske motnje**

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

#### **Bolezni živčevja**

|              |                  |
|--------------|------------------|
| zelo pogosti | tremor, glavobol |
|--------------|------------------|

|                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| pogosti<br>občasni                                                                                                                                                                  | konvulzije, parestezije<br>encefalopatija, vključno s sindromom posteriorne reverzibilne encefalopatije (angl. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) ter z znaki in simptomi, kot so konvulzije, zmedenost, dezorientiranost, zmanjšana odzivnost, agitacija, nespečnost, motnje vida, kortikalna slepota, koma, pareza in cerebelarna ataksija |
| redki<br>zelo redki                                                                                                                                                                 | motorična polinevropatija<br>edem optičnega živca, vključno s papiledemom z možnimi motnjami vida zaradi benigne intrakranialne hipertenzije                                                                                                                                                                                                                  |
| pogostnost neznana*                                                                                                                                                                 | migrena                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Žilne bolezni</b>                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| zelo pogosti                                                                                                                                                                        | hipertenzija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| pogosti                                                                                                                                                                             | navali rdečice                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Bolezni prebavil</b>                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| pogosti                                                                                                                                                                             | navzea, bruhanje, neprijeten občutek/bolečine v trebuhu, diareja, hiperplazija dlesni, peptični ulkus                                                                                                                                                                                                                                                         |
| redki                                                                                                                                                                               | pankreatitis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| pogosti                                                                                                                                                                             | nenormalno delovanje jeter (glejte poglavje 4.4)                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| pogostnost neznana*                                                                                                                                                                 | toksično delovanje na jetra in okvara jeter, vključno solestazo, z ikterusom, s hepatitisom in z odpovedjo jeter z nekaj primeri smrtnih izidov (glejte poglavje 4.4)                                                                                                                                                                                         |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| zelo pogosti                                                                                                                                                                        | hirzutizem                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| pogosti                                                                                                                                                                             | akna, hipertrichoza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| občasni                                                                                                                                                                             | alergijski izpuščaji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| pogosti                                                                                                                                                                             | mialgija, mišični krči                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| redki                                                                                                                                                                               | mišična šibkost, miopatija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Bolezni sečil</b>                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| zelo pogosti                                                                                                                                                                        | ledvična okvara (glejte poglavje 4.4)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Motnje reprodukcije in dojk</b>                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| redki                                                                                                                                                                               | menstrualne motnje, ginekomastija                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| pogosti                                                                                                                                                                             | zvišana telesna temperatura, utrujenost                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| občasni                                                                                                                                                                             | edemi, povečanje telesne mase                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| * neželeni dogodki, o katerih so poročali na podlagi izkušenj v obdobju trženja zdravila in pri katerih pogostnost ni znana, ker ni mogoče določiti velikosti dejanskega imenovalca |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

#### Drugi neželeni učinki zdravila iz izkušenj v obdobju trženja zdravila

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

#### Akutno in kronično toksično delovanje na ledvice

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

#### Pediatrična populacija

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

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

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

#### Simptomi

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

#### Zdravljenje

V vseh primerih prevelikega odmerjanja je treba izvajati splošne podporne ukrepe in simptomatsko zdravljenje. Izzivanje bruhanja in izpiranje želodca sta lahko koristna v prvih nekaj urah po zaužitju. Ciklosporina ni mogoče v večji meri odstraniti iz telesa niti z dializo niti s hemoperfuzijo preko aktivnega oglja.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

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

Ciklosporin (znan tudi pod imenom ciklosporin A) je ciklični polipeptid, sestavljen iz 11 aminokislin. To je močno imunosupresivno sredstvo, za katerega so v raziskavah na živalih dokazali, da podaljša preživetje alogenih presadkov kože, srca, ledvic, trebušne slinavke, kostnega mozga, tankega črevesa in pljuč. Raziskave kažejo, da ciklosporin zavira razvoj reakcij, ki jih posredujejo celice, med drugim imunske reakcije alogenega presadka, pozno kožno preobčutljivost, eksperimentalni alergijski encefalomielitis, Freundov adjuvantni artritis, reakcijo presadka proti prejemniku (GVHD) in od T celic odvisno izdelavo protiteles. Ciklosporin na celični ravni zavira nastajanje in sproščanje limfokinov, med drugim tudi interleukina 2 (rastnega dejavnika celic T, angl. T-cell growth factor, TCGF). Kaže, da ciklosporin ustavi mirujoče limfocite v fazi G<sub>0</sub> ali G<sub>1</sub> fazi celičnega cikla in zavira sproščanje limfokinov iz aktiviranih celic T v odziv na stik z antigenom.

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

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

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

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Po peroralnem odmerjanju zdravila Sandimmun doseže ciklosporin najvišjo koncentracijo v krvi v 1-6 urah. Absolutna peroralna biološka uporabnost ciklosporina po odmerjanju zdravila Sandimmun je 20 do 50 %. Absorpcija ciklosporina je variabilna in nanjo lahko vpliva uživanje hrane. Pri odmerjanju zdravila Sandimmun skupaj z obrokom z veliko vsebnostjo maščob so opažali povečanje AUC  $C_{max}$  za približno 37 %. V okviru terapevtskih odmerkov sta najvišja koncentracija in površina pod krivuljo časovnega poteka koncentracije v plazmi sorazmerni z danim odmerkom, razmerje v polni krvi pa ni linearno. Sandimmun peroralna raztopina in mehke želatinske kapsule so med seboj biološko enakovredne. Interindividualna in intraindividualna variabilnost se gibljeta od 18 do 74 %.

### Porazdelitev

Ciklosporin se porazdeljuje pretežno po ekstravaskularnem prostoru s povprečnim navideznim volumnom porazdelitve 3,5 l/kg. V krvi je 33 do 47 % ciklosporina prisotnega v plazmi, 4 do 9 % v limfocitih, 5 do 12 % v granulocitih in 41 do 58 % v eritrocitih. V plazmi se približno 90 % ciklosporina veže na beljakovine, večinoma na lipoproteine.

### Biotransformacija

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

### Izločanje

Podatki za končni razpolovni čas izločanja ciklosporina iz telesa znatno variirajo, odvisno od uporabljene metode določanja in od zajetih preiskovancev. Segajo od 6,3 ure pri zdravih prostovoljcih do 20,4 ure pri bolnikih s hudo boleznijo jeter. Zdravilo se odstranjuje primarno z žolčem. Samo 6 % peroralnega odmerka se izloči z urinom in manj kot 1 % v obliki nespremenjenega zdravila (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri bolnikih po presaditvi ledvice je bil razpolovni čas izločanja približno 11 ur, v obsegu od 4 do 25 ur.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Bolniki z okvaro ledvic*

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

#### *Bolniki z okvaro jeter*

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

### Pediatrična populacija

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

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Ciklosporin ni učinkoval mutageno ali teratogeno v standardnih poskusnih sistemih s peroralno uporabo (podgane do 17 mg/kg/dan in kunci do 30 mg/kg/dan peroralno). V toksičnih odmerkih (peroralno 30 mg/kg/dan pri podganah in 100 mg/kg/dan pri kuncih) je ciklosporin toksično deloval na zarodek in plod, kar se je odražalo s povečano prenatalno in postnatalno umrljivostjo ter z zmanjšanjem plodovemase, skupaj z zastojem v rasti in razvoju skeleta.

V dveh objavljenih raziskovalnih študijah so pri kuncih, izpostavljenih ciklosporinu *in utero* (10 mg/kg/dan subkutano) ugotavljali zmanjšano število nefronov, hipertrofijo ledvic, sistemsko hipertenzijo in progresivno insuficienco ledvic do 35. tedna starosti. 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 opazili in njihov pomen za ljudi ostaja neznan. Rezultati študij na podganah niso pokazali nikakršnega vpliva na plodnost samcev ali samic.

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

Raziskave kancerogenosti so opravili na mišjih in podganjih samcih in samicah. V raziskavi na miših, ki je trajala 78 tednov in pri kateri so živalim dajali 1, 4 in 16 mg/kg/dan, so ugotovili statistično značilen trend pojavljanja limfocitnega limfoma pri samicah in statistično značilno večjo pogostost pojavljanja hepatocelularnega karcinoma pri samcih, ki so dobivali srednje visoke odmerke, kot v kontrolni skupini. V raziskavi na podganah, ki je trajala 24 mesecev in pri kateri so živalim dajali 0,5 mg, 2 mg in 8 mg/kg/dan, so bili adenomi pankreasnih otočkov pri uporabi nizkih odmerkov statistično značilno pogostejši kot v kontrolni skupini. Hepatocelularni karcinom in adenom pankreasnih otočkov pri poskusnih živalih nista bila odvisna od višine odmerka.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### Vsebina kapsule

brezvodni etanol  
interesterificirano koruzno olje  
rafinirano koruzno olje

#### Ovojnica kapsule

rdeči železov oksid (E172)  
titanov dioksid (E171)  
glicerol 85-odstotni  
poseben sorbitol sirup  
želatina

#### Vsebina kapsule

brezvodni etanol  
interesterificirano koruzno olje  
rafinirano koruzno olje

#### Ovojnica kapsule

rumeni železov oksid (E172)  
titanov dioksid (E171)  
glicerol 85-odstotni  
poseben sorbitol sirup  
želatina

#### Vsebina kapsule

brezvodni etanol  
interesterificirano koruzno olje  
rafinirano koruzno olje

Ovojnica kapsule

rdeči železov oksid (E172)  
titanov dioksid (E171)  
glicerol 85-odstotni  
poseben sorbitol sirup  
želatina

## 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

## 6.3 Rok uporabnosti

3 leta

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Kapsule Sandimmun je treba vzeti iz pretisnega omota šele tik pred uporabo in jih shranjevati pri temperaturi do 30 °C. Značilni vonj, ki se pojavi pri odpiranju pretisnega omota, je normalen in ne pomeni, da bi bilo kaj narobe s kapsulami.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz obojestranske aluminijaste folije, in sicer je ena folija na spodnji, druga pa na zgornji strani pretisnega omota.

[izpolni država članica]

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

Ni posebnih zahtev.

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

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[glejte Prilogo I - izpolni država članica]

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-pošta}>

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

[izpolni država članica]

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

[izpolni država članica]

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

[izpolni država članica]

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani {Ime države članice/Agencije}.

## 1. IME ZDRAVILA

Sandimmun in povezana imena (glejte Prilogo I) 100 mg/ml peroralna raztopina  
[glejte Prilogo I - izpolni država članica]

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml peroralne raztopine vsebuje 100 mg ciklosporina.

### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Etanol: 100 mg/ml. Sandimmun peroralna raztopina vsebuje 12,6 % volumskega deleža etanola (kar je 10,0 % masnega deleža).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

Bistra rumena do rjavo rumena tekočina z manjšo količino zelo fine usedline.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Indikacije pri presaditvah

##### *Presaditev čvrstih organov*

Preprečevanje zavračanja presadka po presaditvi čvrstega organa.

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

##### *Presaditev kostnega mozga*

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

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

#### Indikacije, ki niso povezane s presaditvijo

##### *Endogeni uveitis*

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

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

##### *Nefrotski sindrom*

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

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

#### *Revmatoidni artritis*

Zdravljenje hudega aktivnega revmatoidnega artritisa.

#### *Psoriaza*

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

#### *Atopijski dermatitis*

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

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

### Odmerjanje

Okviri odmerjanja za peroralno uporabo so navedeni le kot smernice.

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

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

### Presaditev

#### *Presaditev čvrstih organov*

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

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

#### *Presaditev kostnega mozga*

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

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

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

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

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

#### Indikacije, ki niso povezane s presaditvijo

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

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

Potrebne so redne meritve krvnega tlaka.

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

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

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

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

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

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

#### *Endogeni uveitis*

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

Če samo z zdravilom Sandimmun ni mogoče umiriti vnetja v zadostni meri, je mogoče za doseganje začetne remisije ali za preprečevanje napadov očesnega vnetja dodati sistemske kortikosteroide, in sicer od 0,2 do 0,6 mg/kg prednizona dnevno ali enakovreden odmerek drugega ustreznega zdravila. Po 3 mesecih je mogoče odmerek kortikosteroida postopoma znižati do najnižjega še učinkovitega odmerka.

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

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

#### *Nefrotski sindrom*

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Revmatoidni artritis*

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

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

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

#### *Psoriza*

Zdravljenje z zdravilom Sandimmun lahko uvede samo zdravnik, ki ima izkušnje z diagnostiko in zdravljenjem psorize. Zaradi raznolikosti oblik te bolezni je treba zdravljenje prilagoditi posameznemu bolniku. Za indukcijo remisije je priporočeni začetni odmerek 2,5 mg/kg/dan peroralno v dveh deljenih odmerkih. Če po enem mesecu ne pride do izboljšanja, je mogoče dnevni odmerek postopoma zviševati, vendar ne sme preseči 5 mg/kg. Če po 6 tednih zdravljenja z odmerkom

5 mg/kg/dan ne pride do zadostnega odziva psoriatičnih lezij ali če učinkoviti odmerek ne ustreza uveljavljenim varnostnim smernicam, je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.4).

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

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

#### *Atopijski dermatitis*

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

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

#### *Prehod z ene peroralne oblike ciklosporina na drugo*

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

#### *Posebne skupine bolnikov*

##### *Bolniki z okvaro ledvic*

Vse indikacije

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

Indikacije, ki niso povezane s presaditvijo

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

##### *Bolniki z okvaro jeter*

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

#### *Pediatrična populacija*

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

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

### *Populacija starejših (starih 65 let ali več)*

Izkušnje z zdravilom Sandimmun pri starejših bolnikih so omejene.

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

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

### Način uporabe

#### Peroralna uporaba

Peroralno raztopino Sandimmun je treba tik pred zaužitjem razredčiti v steklenem (ne plastičnem) kozarcu s hladnim čokoladnim napitkom, mlekom, sadnim sokom ali kolo, jo dobro premešati in takoj izpiti. Zaradi možnosti medsebojnega delovanja z encimskim sistemom s citokromom P450 zdravila ni primerno razredčiti z grenivkinim sokom (glejte poglavje 4.5). Brizga ne sme priti v stik s tekočino za razredčenje. Kozarec je treba dobro izprati z dodatno količino tekočine in jo zaužiti, s čimer je mogoče zagotoviti vnos celotnega odmerka. Brizge se ne sme izpirati, primerno pa je s suho krpo obrisati kapljice raztopine, ki ostanejo na zunanji strani brizge (glejte poglavje 6.6).

### *Previdnostni ukrepi potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila*

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

## **4.3 Kontraindikacije**

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

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

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

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Zdravniški nadzor

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

### Limfomi in druge maligne bolezni

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

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

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

#### Okužbe

Tako kot drugi imunosupresivi tudi ciklosporin poveča nagnjenost bolnikov k razvoju različnih bakterijskih, glivičnih, parazitskih in virusnih okužb, pogosto z oportunističnimi patogeni. Pri bolnikih, ki so prejeli ciklosporin, so opažali aktivacijo latentne okužbe s poliomavirusom, ki lahko povzroča s poliomavirusom povezano nefropatijo (Polyomavirus associated nephropathy - PVAN), in zlasti z virusom BK povezano nefropatijo (BK virus nephropathy - BKVN) ali z virusom JC povezano progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (progressive multifocal leukoencephalopathy - PML). Te bolezni so pogosto povezane z visoko skupno obremenitvijo z imunosupresivnim zdravljenjem in pri bolnikih z zmanjšano imunsko odzivnostjo in s poslabšanjem delovanja ledvic ali z nevrološkimi simptomi je treba pomisliti tudi na možnost navedenih bolezni. Poročali so tudi o resnih in/ali smrtnih primerih. Poskrbeti je treba za preventivne in terapevtske ukrepe, še posebno pri bolnikih, ki dolgotrajno prejema imunosupresivno zdravljenje z več imunosupresivi (glejte poglavje 4.8).

#### Toksično delovanje na ledvice

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

#### Toksično delovanje na jetra

Med dolgotrajnim zdravljenjem lahko zdravilo Sandimmun povzroči tudi od odmerka odvisno reverzibilno zvišanje koncentracije bilirubina in jetrnih encimov (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki so prejeli ciklosporin, obstajajo sistematično zbrana in spontana poročila o toksičnem delovanju na jetra in okvarah jeter, vključno s holestazo, z ikterusom, s hepatitisom in z odpovedjo jeter. Večina poročil je vključevala bolnike s pomembnimi sočasnimi boleznimi, osnovnimi boleznimi in drugimi begajočimi dejavniki, vključno z zapleti zaradi okužbe in s sočasnim jemanjem zdravil z možnostjo toksičnega delovanja na jetra. V nekaterih primerih so zlasti pri bolnikih po presaditvi poročali o smrtnem izidu (glejte poglavje 4.8). Parametre za oceno jetrne funkcije je treba skrbno spremljati, v primeru patoloških vrednosti pa je lahko potrebno znižanje odmerka (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### Populacija starejših (starih 65 let ali več)

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

#### Spremljanje koncentracije ciklosporina (glejte poglavje 4.2)

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

Pri bolnikih z indikacijami, ki niso povezane s presaditvijo, je priporočeno občasno spremljanje koncentracije ciklosporina v krvi, kadar na primer prejema zdravilo Sandimmun sočasno z učinkovinami, ki lahko vplivajo na farmakokinetiko ciklosporina, ali v primeru neobičajnega

kliničnega odziva (na primer neučinkovitosti zdravila ali povečane intolerance za zdravilo, kot je ledvična disfunkcija).

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

#### Hipertenzija

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

#### Zvišane koncentracije lipidov v krvi

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

#### Hiperkaliemija

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

#### Hipomagneziemija

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

#### Hiperurikemija

Pri zdravljenju bolnikov s hiperurikemijo je potrebna previdnost.

#### Živa atenuirana cepiva

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

#### Interakcije

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

Toksično delovanje na ledvice je treba spremljati na začetku uporabe ciklosporina skupaj z učinkovinami, ki zvišujejo koncentracijo ciklosporina, ali s snovmi s sinergističnim toksičnim delovanjem na ledvice (glejte poglavje 4.5).

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

Ciklosporin je zaviralec CYP3A4, efluksnega prenašalca za več zdravil P-glikoproteina in organskega anionskega prenašalnega polipeptida (angl. organic anion-transporting polypeptide - OATP) in lahko zviša plazemsko koncentracijo sočasno uporabljenih zdravil, ki so substrati navedenih prenašalcev in/ali encima. Pri sočasnem dajanju takih zdravil in ciklosporina je potrebna previdnost ali pa se je sočasni uporabi z njimi treba povsem izogniti (glejte poglavje 4.5). Ciklosporin povečuje izpostavljenost zaviralcem HMG-CoA reduktaze (statinom). Pri sočasni uporabi s ciklosporinom je

treba odmerke statinov znižati, sočasni uporabi določenih statinov pa se je treba v celoti izogniti v skladu s priporočili v označevanju teh zdravil. Zdravljenje s statini je treba začasno ali dokončno prekiniti pri bolnikih z znaki in simptomi miopatije in pri tistih z dejavniki tveganja, ki povečujejo dovzetnost za hudo ledvično okvaro, vključno z ledvično odpovedjo zaradi rhabdomiolize (glejte poglavje 4.5).

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

#### Posebne pomožne snovi: makrogolglicerol hidroksistearat

Zdravilo Sandimmun vsebuje makrogolglicerol hidroksistearat, ki lahko draži želodec in povzroča diarejo.

#### Posebne pomožne snovi: etanol

Zdravilo Sandimmun vsebuje 12 vol. % etanola. 500-miligramski odmerek zdravila Sandimmun vsebuje 500 mg etanola, kar ustreza skoraj 15 ml piva ali 5 ml vina. To je lahko škodljivo za bolnike, ki so odvisni od alkohola, pozornost pa je potrebna tudi pri nosečnicah in doječih materah, bolnikih z boleznijo jeter ali epilepsijo in v primeru, da je bolnik še otrok.

#### Dodatna opozorila pri indikacijah, ki niso povezane s presaditvijo

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

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

#### Dodatna opozorila pri endogenem uveitisu

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

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

#### Dodatna opozorila pri nefrotskem sindromu

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

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

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

#### Dodatna opozorila pri revmatoidnem artritisu

Po 6 mesecih zdravljenja je treba ledvično funkcijo ocenjevati vsake 4 do 8 tednov, glede na stabilnost bolezni, sočasno zdravljenje z drugimi zdravili in druge sočasne bolezni. Pogostejše meritve so potrebne v času višanja odmerka zdravila Sandimmun ali uvajanja sočasnega zdravljenja z

nesteroidnim protivnetnim zdravilom oziroma višanja njegovega odmerka. Prekinitev zdravljenja z zdravilom Sandimmun je lahko potrebna tudi v primeru, da med zdravljenjem pride do hipertenzije, ki je z ustreznimi zdravili ni mogoče urediti.

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

#### Dodatna opozorila pri psoriazi

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

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

Izkušenj z uporabo zdravila Sandimmun pri otrocih s psoriazo je malo.

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

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

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

#### Dodatna opozorila pri atopijskem dermatitisu

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

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

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

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

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

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

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

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

natančno spremljanje koncentracije ciklosporina v krvi, delovanja ledvic in neželenih učinkov ciklosporina.

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

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

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

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

#### Interakcije z zdravili

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

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

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

Zdravila, za katera je znano, da zmanjšujejo ali povečujejo biološko uporabnost ciklosporina: Pri prejemnikih presadkov je potrebno pogosto določanje koncentracije ciklosporina in po potrebi prilagajanje odmerjanja ciklosporina, zlasti v obdobju uvajanja ali ukinjanja sočasnega zdravila. Pri drugih bolnikih, ki niso prejemniki presadkov, povezanost med koncentracijo v krvi in kliničnim učinkom ni tako dobro opredeljena. Ob sočasnem jemanju zdravil, za katere je znano, da zvišujejo koncentracijo ciklosporina, je morda namesto določanja koncentracije ciklosporina v krvi bolj primerno pogosto ocenjevanje ledvične funkcije in skrbno spremljanje bolnika glede morebitnih neželenih učinkov ciklosporina.

#### Zdravila, ki znižujejo koncentracijo ciklosporina

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

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

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

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

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

#### Zdravila, ki zvišujejo koncentracijo ciklosporina

Vsi zaviralci CYP3A4 in/ali P-glikoproteina lahko povzročajo zvišano koncentracijo ciklosporina.

Primeri takih učinkovin so:

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

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

*Azolni antibiotiki:* Ketokonazol, flukonazol, itraconazol in vorikonazol lahko več kot podvojijo izpostavljenost ciklosporinu.

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

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

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

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

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

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

#### Interakcije s hrano

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

#### Kombinacije s povečanim tveganjem za toksično delovanje na ledvice

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi zdravil, ki bi lahko povzročala sinergistično toksično delovanje na ledvice, kot so: *aminoglikozidi* (vključno z *gentamicinom* in *s tobramicinom*), *amfotericin B*, *ciprofloksacin*, *vankomicin*, *trimetoprim* (s *sulfometoksazolom*); *derivati fibrične kisline* (na primer *bezafibrat*, *fenofibrat*); *nesteroidna protivnetna zdravila* (vključno z *diklofenakom*, *naproksenom* in *sulindakom*); *melfalan*, *antagonisti histaminskih receptorjev H<sub>2</sub>* (na primer *cimetidin* in *ranitidin*); *metotreksat* (glejte poglavje 4.4).

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

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

#### Vpliv ciklosporina na druga zdravila

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

Nekaj primerov takih zdravil je navedenih spodaj:

Ciklosporin lahko zmanjša očistek *digoksina*, *kolchicina*, *zaviralcev reduktaze HMG-CoA (statinov)* in etopozida. Pri sočasni uporabi katere od navedenih učinkovin skupaj s ciklosporinom je potrebno natančno klinično opazovanje, s čimer je mogoče zgodaj odkriti toksično delovanje zdravila in nato znižati odmerjanje ali ukiniti zdravilo. Pri sočasni uporabi s ciklosporinom je treba odmerke statinov znižati, sočasni uporabi določenih statinov pa se je treba v celoti izogniti v skladu s priporočili v

označevanju teh zdravil. Spremembe izpostavljenosti nekaterih pogosto uporabljenih statinov pri sočasni uporabi s ciklosporinom so prikazane v preglednici 1. Zdravljenje s statini je treba začasno ali dokončno prekiniti pri bolnikih z znaki in simptomi miopatije in pri tistih z dejavniki tveganja, ki povečujejo dovzetnost za hudo ledvično okvaro, vključno z ledvično odpovedjo zaradi rhabdomiolize.

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

| Statin       | Razpoložljivi odmerki | Večkratnik spremembe izpostavljenosti pri sočasni uporabi s ciklosporinom |
|--------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| atorvastatin | 10-80 mg              | 8-10                                                                      |
| simvastatin  | 10-80 mg              | 6-8                                                                       |
| fluvastatin  | 20-80 mg              | 2-4                                                                       |
| lovastatin   | 20-40 mg              | 5-8                                                                       |
| pravastatin  | 20-80 mg              | 5-10                                                                      |
| rosuvastatin | 5-40 mg               | 5-10                                                                      |
| pitavastatin | 1-4 mg                | 4-6                                                                       |

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Pediatrična populacija

Interakcijske študije so izvajali samo pri odraslih.

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

#### Nosečnost

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

Izkušnje z zdravilom Sandimmun pri nosečnicah je malo. Pri nosečnicah, ki so po presaditvi prejemale imunosupresivno zdravljenje, vključno s ciklosporinom in shemami, ki vsebujejo ciklosporin, obstaja tveganje za prezgodnji porod (pred dopolnjenim 37. tednom nosečnosti).

Na voljo je omejeno število opazovanj do starosti približno 7 let pri otrocih, ki so bili izpostavljeni ciklosporinu *in utero*. Delovanje ledvic in krvni tlak pri teh otrocih sta bila normalna. Pri nosečnicah pa niso opravili primernih in ustrezno kontroliranih študij, zato se zdravila Sandimmun med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen v primeru, da pričakovana možna korist za mater presega potencialno tveganje za plod. Pri uporabi zdravila pri nosečnicah je treba upoštevati tudi vsebnost etanola v formulaciji zdravila Sandimmun (glejte poglavje 4.4).

#### Dojenje

Ciklosporin prehaja v materino mleko. Treba je upoštevati tudi vsebnost etanola v formulaciji zdravila Sandimmun (glejte poglavje 4.4). Matere, ki prejemajo zdravilo Sandimmun, naj ne dojijo, saj zdravilo Sandimmun lahko povzroča resne neželene učinke pri dojenem novorojenčku/otroku. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja ali prenehanjem zdravljenja z zdravilom, pri čemer je treba pretehtati prednosti zdravljenja za mater.

#### Plodnost

Na voljo je le malo podatkov o vplivu zdravila Sandimmun na plodnost pri ljudeh (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

O vplivu zdravila Sandimmun na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji ni nobenih podatkov.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

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

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

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

#### Infekcijske in parazitske bolezni

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

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

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

#### Tabelaričen prikaz neželenih učinkov iz kliničnih študij

Neželeni učinki zdravila iz kliničnih študij (preglednica 1) so navedeni po organskih sistemih MedDRA klasifikacije. V okviru vsakega organskega sistema so neželeni učinki razvrščeni po skupinah glede na pogostnost, najpogostejši najprej. V okviru posamezne kategorije pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Ustrezna kategorija pogostnosti pri posameznem neželenem učinku temelji na naslednjem dogovoru (CIOMS III): zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

#### **Preglednica 1: Neželeni učinki zdravila iz kliničnih študij**

##### **Bolezni krvi in limfatičnega sistema**

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

##### **Presnovne in prehranske motnje**

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

##### **Bolezni živčevja**

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

##### **Žilne bolezni**

|                                              |                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| zelo pogosti                                 | hipertenzija                                                                                                                                                          |
| pogosti                                      | navali rdečice                                                                                                                                                        |
| <b>Bolezni prebavil</b>                      |                                                                                                                                                                       |
| pogosti                                      | navzea, bruhanje, neprijeten občutek/bolečine v trebuhu, diareja, hiperplazija dlesni, peptični ulkus                                                                 |
| redki                                        | pankreatitis                                                                                                                                                          |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b> |                                                                                                                                                                       |
| pogosti                                      | nenormalno delovanje jeter (glejte poglavje 4.4)                                                                                                                      |
| pogostnost neznana*                          | toksično delovanje na jetra in okvara jeter, vključno solestazo, z ikterusom, s hepatitisom in z odpovedjo jeter z nekaj primeri smrtnih izidov (glejte poglavje 4.4) |

#### **Bolezni kože in podkožja**

|              |                      |
|--------------|----------------------|
| zelo pogosti | hirzutizem           |
| pogosti      | akna, hipertrichoza  |
| občasni      | alergijski izpuščaji |

#### **Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva**

|         |                            |
|---------|----------------------------|
| pogosti | mialgija, mišični krči     |
| redki   | mišična šibkost, miopatija |

#### **Bolezni sečil**

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

#### **Motnje reprodukcije in dojk**

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

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

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

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

#### Drugi neželeni učinki zdravila iz izkušenj v obdobju trženja zdravila

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

#### Akutno in kronično toksično delovanje na ledvice

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

#### Pediatrična populacija

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

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

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

#### Simptomi

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

#### Zdravljenje

V vseh primerih prevelikega odmerjanja je treba izvajati splošne podporne ukrepe in simptomatsko zdravljenje. Izzivanje bruhanja in izpiranje želodca sta lahko koristna v prvih nekaj urah po zaužitju. Ciklosporina ni mogoče v večji meri odstraniti iz telesa niti z dializo niti s hemoperfuzijo preko aktivnega oglja.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

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

Ciklosporin (znan tudi pod imenom ciklosporin A) je ciklični polipeptid, sestavljen iz 11 aminokislin. To je močno imunosupresivno sredstvo, za katerega so v raziskavah na živalih dokazali, da podaljša preživetje alogenih presadkov kože, srca, ledvic, trebušne slinavke, kostnega mozga, tankega črevesa in pljuč. Raziskave kažejo, da ciklosporin zavira razvoj reakcij, ki jih posredujejo celice, med drugim imunske reakcije alogenega presadka, pozno kožno preobčutljivost, eksperimentalni alergijski encefalomielitis, Freundov adjuvantni artritis, reakcijo presadka proti prejemniku (GVHD) in od T celic odvisno izdelavo protiteles. Ciklosporin na celični ravni zavira nastajanje in sproščanje limfokinov, med drugim tudi interleukina 2 (rastnega dejavnika celic T, angl. T-cell growth factor, TCGF). Kaže, da ciklosporin ustavi mirujoče limfocite v fazi G<sub>0</sub> ali G<sub>1</sub> fazi celičnega cikla in zavira sproščanje limfokinov iz aktiviranih celic T v odziv na stik z antigenom.

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

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

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

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### Absorpcija

Po peroralnem odmerjanju zdravila Sandimmun doseže ciklosporin najvišjo koncentracijo v krvi v 1-6 urah. Absolutna peroralna biološka uporabnost ciklosporina po odmerjanju zdravila Sandimmun je 20 do 50 %. Absorpcija ciklosporina je variabilna in nanjo lahko vpliva uživanje hrane. Pri odmerjanju zdravila Sandimmun skupaj z obrokom z veliko vsebnostjo maščob so opazili povečanje AUC C<sub>max</sub> za približno 37 %. V okviru terapevtskih odmerkov sta najvišja koncentracija in površina pod krivuljo časovnega poteka koncentracije v plazmi sorazmerni z danim odmerkom, razmerje v polni krvi pa ni linearno. Sandimmun peroralna raztopina in mehke želatinske kapsule so med seboj biološko enakovredne. Interindividualna in intraindividualna variabilnost se giblje od 18 do 74 %.

#### Porazdelitev

Ciklosporin se porazdeljuje pretežno po ekstravaskularnem prostoru s povprečnim navideznim volumnom porazdelitve 3,5 l/kg. V krvi je 33 do 47 % ciklosporina prisotnega v plazmi, 4 do 9 % v limfocitih, 5 do 12 % v granulocitih in 41 do 58 % v eritrocitih. V plazmi se približno 90 % ciklosporina veže na beljakovine, večinoma na lipoproteine.

#### Biotransformacija

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

#### Izločanje

Podatki za končni razpolovni čas izločanja ciklosporina iz telesa znatno variirajo, odvisno od uporabljene metode določanja in od zajetih preiskovancev. Segajo od 6,3 ure pri zdravih prostovoljcih do 20,4 ure pri bolnikih s hudo boleznijo jeter. Zdravilo se odstranjuje primarno z žolčem. Samo 6 % peroralnega odmerka se izloči z urinom in manj kot 1 % v obliki nespremenjenega zdravila (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri bolnikih po presaditvi ledvice je bil razpolovni čas izločanja približno 11 ur, v obsegu od 4 do 25 ur.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Bolniki z okvaro ledvic*

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

##### *Bolniki z okvaro jeter*

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

#### Pediatrična populacija

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

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Ciklosporin ni učinkoval mutageno ali teratogeno v standardnih poskusnih sistemih s peroralno uporabo (podgane do 17 mg/kg/dan in kuni do 30 mg/kg/dan peroralno). V toksičnih odmerkih (peroralno 30 mg/kg/dan pri podganah in 100 mg/kg/dan pri kuncih) je ciklosporin toksično deloval na zarodek in plod, kar se je odražalo s povečano prenatalno in postnatalno umrljivostjo ter z zmanjšanjem plodove mase, skupaj z zastojem v rasti in razvoju skeleta.

V dveh objavljenih raziskovalnih študijah so pri kuncih, izpostavljenih ciklosporinu *in utero* (10 mg/kg/dan subkutano) ugotavljali zmanjšano število nefronov, hipertrofijo ledvic, sistemsko hipertenzijo in progresivno insuficienco ledvic do 35. tedna starosti. 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 opažali in njihov pomen za ljudi ostaja neznan. Rezultati študij na podganah niso pokazali nikakršnega vpliva na plodnost samcev ali samic.

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

Raziskave kancerogenosti so opravili na mišjih in podganih samcih in samicah. V raziskavi na miših, ki je trajala 78 tednov in pri kateri so živalim dajali 1, 4 in 16 mg/kg/dan, so ugotovili statistično značilen trend pojavljanja limfocitnega limfoma pri samicah in statistično značilno večjo pogostost pojavljanja hepatocelularnega karcinoma pri samcih, ki so dobivali srednje visoke odmerke, kot v kontrolni skupini. V raziskavi na podganah, ki je trajala 24 mesecev in pri kateri so živalim dajali 0,5 mg, 2 mg in 8 mg/kg/dan, so bili adenomi pankreasnih otočkov pri uporabi nizkih odmerkov statistično značilno pogostejši kot v kontrolni skupini. Hepatocelularni karcinom in adenom pankreasnih otočkov pri poskusnih živalih nista bila odvisna od višine odmerka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

brezvodni etanol  
interesterificirano koruzno olje  
rafinirano koruzno olje

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

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

Peroralne raztopine se ne sme shranjevati v hladilniku. Shranjevati jo je mogoče pri sobni temperaturi, ki ne presega 30 °C. Med shranjevanjem se lahko pojavi manjša količina usedline, vendar ta ne vpliva na učinkovitost in varnost zdravila. Po odprtju steklenice je treba vsebino porabiti v 2 mesecih.

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

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

[izpolni država članica]

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

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

### Prva uporaba peroralne raztopine Sandimmun

1. Dvignite poklopec na sredini kovinskega tesnilnega obroča.



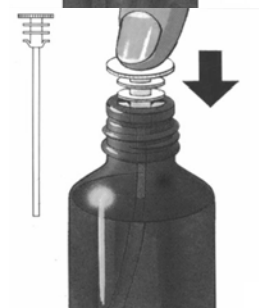
2. Popolnoma odtrgajte zaščitni obroč.



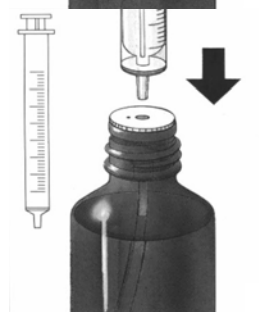
3. Odstranite črn zamašek in ga zavržite.



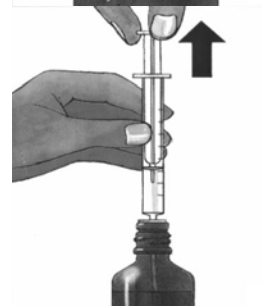
4. Čvrsto potisnite potopno cevko z belim čepom v vrat steklenice.



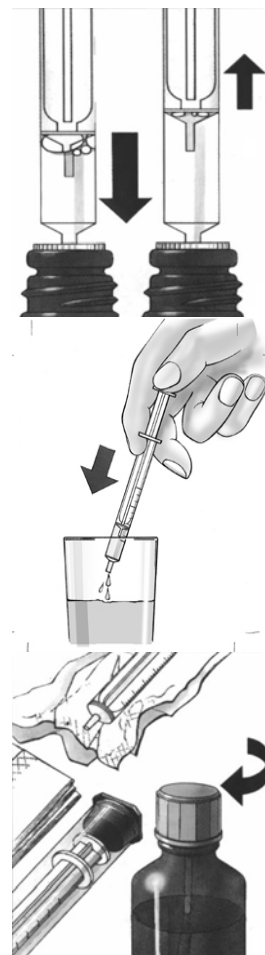
5. Glede na višino predpisanega odmerka izberite brizgo za odmerjanje. Če morate odmeriti volumen, ki je manjši ali enak 1 ml, uporabite 1-mililitrsko brizgo. Če morate odmeriti volumen, ki je večji od 1 ml, uporabite 4-mililitrsko brizgo. Nastavek brizge vstavite v bel čep.



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



7. Odstranite morebitne velike mehurčke, tako da bat nekajkrat potisnete gor in dol, preden odstranite brizgo, ki vsebuje predpisano količino raztopine, iz steklenice. Prisotnost nekaj majhnih mehurčkov je nepomembna in nikakor ne bo vplivala na velikost odmerka.
8. Iztisnite zdravilo iz brizge v majhen kozarec z nekaj tekočine (vendar ne v sok grenivke). Pri tem se z brizgo ne smete dotakniti tekočine v kozarcu. Zdravilo lahko zmešate tik preden ga zaužijete. Premešajte in takoj spijte celotno mešanico. Zdravilo je treba zaužiti takoj po tem, ko je pripravljeno.
9. Po uporabi obrišite brizgo samo na zunanji strani s suho krpo in jo spravite nazaj v tulec. Bel čep s potopno cevko naj ostane v steklenici. Zaprite steklenico s priloženo zaporko.



### **Ponovna uporaba**

Začnite pri 5. koraku.

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

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

[glejte Prilogo I - izpolni država članica]

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-pošta}>

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

[izpolni država članica]

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

[izpolni država članica]

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

[izpolni država članica]

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani {Ime države članice/Agencije}

## 1. IME ZDRAVILA

Sandimmun in povezana imena (glejte Prilogo I) 50 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje [glejte Prilogo I - izpolni država članica]

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožne snovi z znanim učinkom:

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

Makroglicerol ricinolat: 650 mg/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bister, rjavo rumen oljni koncentrat.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Indikacije pri presaditvah

*Presaditev čvrstih organov*

Preprečevanje zavračanja presadka po presaditvi čvrstega organa.

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

*Presaditev kostnega mozga*

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

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

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Naslednji okviri odmerjanja naj služijo le kot smernice.

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

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

Presaditev

### *Presaditev čvrstih organov*

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

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

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

### *Presaditev kostnega mozga*

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

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

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

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

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

### *Posebne skupine bolnikov*

#### *Bolniki z okvaro ledvic*

Vse indikacije

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

#### *Bolniki z okvaro jeter*

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

#### *Pediatrična populacija*

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

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

#### *Populacija starejših (starih 65 let ali več)*

Izkušnje z zdravilom Sandimmun pri starejših bolnikih so omejene.

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

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

#### Način uporabe

intravenska uporaba

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

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

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

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

#### Previdnostni ukrepi, potrebni pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

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

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

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

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Zdravniški nadzor

Zdravilo Sandimmun smejo predpisovati samo zdravniki, ki imajo izkušnje z imunosupresivnim zdravljenjem in lahko zagotovijo ustrezno spremljanje bolnika, kar vključuje redne preglede celega telesa, merjenje krvnega tlaka in laboratorijske preiskave varnostnih parametrov. Bolnike, ki prejemajo to zdravilo zaradi presaditve, je treba zdraviti v ustanovah, ki imajo ustrezno laboratorijsko in podporno

medicinsko opremo. Zdravnik, odgovoren za vzdrževalno zdravljenje, mora prejeti vse informacije, ki so potrebne za nadaljnje spremljanje bolnika.

#### Makrogolglicerol ricinolat in anafilaktoidne reakcije

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

#### Limfomi in druge maligne bolezni

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

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

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

#### Okužbe

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

#### Toksično delovanje na ledvice

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

#### Toksično delovanje na jetra

Med dolgotrajnim zdravljenjem lahko zdravilo Sandimmun povzroči tudi odmerka odvisno reverzibilno zvišanje koncentracije bilirubina in jetrnih encimov (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki so prejeli ciklosporin, obstajajo sistematično zbrana in spontana poročila o toksičnem delovanju na jetra in okvarah jeter, vključno s holestazo, z ikterusom, s hepatitisom in z odpovedjo jeter. Večina poročil je vključevala bolnike s pomembnimi sočasnimi boleznimi, osnovnimi boleznimi in drugimi begajočimi dejavniki, vključno z zapleti zaradi okužbe in s sočasnim jemanjem zdravil z možnostjo toksičnega delovanja na jetra. V nekaterih primerih so zlasti pri bolnikih po presaditvi poročali o smrtnem izidu (glejte poglavje 4.8). Parametre za oceno jetrne funkcije je treba skrbno spremljati, v primeru patoloških vrednosti pa je lahko potrebno znižanje odmerka (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### Populacija starejših (starih 65 let ali več)

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

#### Spremljanje koncentracije ciklosporina (glejte poglavje 4.2)

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

#### Hipertenzija

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

#### Zvišane koncentracije lipidov v krvi

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

#### Hiperkaliemija

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

#### Hipomagneziemija

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

#### Hiperurikemija

Pri zdravljenju bolnikov s hiperurikemijo je potrebna previdnost.

#### Živa atenuirana cepiva

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

### Interakcije

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

Toksično delovanje na ledvice je treba spremljati na začetku uporabe ciklosporina skupaj z učinkovinami, ki zvišujejo koncentracijo ciklosporina, ali s snovmi s sinergističnim toksičnim delovanjem na ledvice (glejte poglavje 4.5).

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

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

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

### Posebne pomožne snovi: makrogolglicerol hidroksistearat

Zdravilo Sandimmun vsebuje makrogolglicerol hidroksistearat, ki lahko draži želodec in povzroča diarejo.

### Posebne pomožne snovi: etanol

Zdravilo Sandimmun vsebuje 12 vol. % etanola. 500-miligramski odmerek zdravila Sandimmun vsebuje 500 mg etanola, kar ustreza skoraj 15 ml piva ali 5 ml vina. To je lahko škodljivo za bolnike, ki so odvisni od alkohola, pozornost pa je potrebna tudi pri nosečnicah in doječih materah, bolnikih z boleznijo jeter ali epilepsijo in v primeru, da je bolnik še otrok.

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

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

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

### Interakcije z zdravili

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

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

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

Zdravila, za katera je znano, da zmanjšujejo ali povečujejo biološko uporabnost ciklosporina: Pri prejemnikih presadkov je potrebno pogosto določanje koncentracije ciklosporina in po potrebi prilagajanje odmerjanja ciklosporina, zlasti v obdobju uvajanja ali ukinjanja sočasnega zdravila. Pri drugih bolnikih, ki niso prejemniki presadkov, povezanost med koncentracijo v krvi in kliničnim učinkom ni tako dobro opredeljena. Ob sočasnem jemanju zdravil, za katere je znano, da zvišujejo koncentracijo ciklosporina, je morda namesto določanja koncentracije ciklosporina v krvi bolj primerno pogosto ocenjevanje ledvične funkcije in skrbno spremljanje bolnika glede morebitnih neželenih učinkov ciklosporina.

#### Zdravila, ki znižujejo koncentracijo ciklosporina

Zniževanje koncentracije ciklosporina je mogoče pričakovati pri vseh induktorjih CYP3A4 in/ali P-glikoproteina. Primeri zdravil, ki znižujejo koncentracijo ciklosporina, so: *barbiturati, karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, nafcilin, intravenski sulfadimidin, probukol, orlistat, Hypericum perforatum* (šentjanževka), *tiklopidin, sulfinpirazon, terbinafin in bosentan*.

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

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

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

#### Zdravila, ki zvišujejo koncentracijo ciklosporina

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

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

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

**Azolni antibiotiki:** *Ketokonazol, flukonazol, itraconazol in vorikonazol* lahko več kot podvojijo izpostavljenost ciklosporinu.

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

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

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

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

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

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

#### Interakcije s hrano

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

#### Kombinacije s povečanim tveganjem za toksično delovanje na ledvice

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

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

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

#### Vpliv ciklosporina na druga zdravila

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

Nekaj primerov takih zdravil je navedenih spodaj:

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

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

| Statin | Razpoložljivi odmerki | Večkratnik spremembe izpostavljenosti pri sočasni uporabi s ciklosporinom |
|--------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------|
|        |                       |                                                                           |

|              |          |      |
|--------------|----------|------|
| atorvastatin | 10-80 mg | 8-10 |
| simvastatin  | 10-80 mg | 6-8  |
| fluvastatin  | 20-80 mg | 2-4  |
| lovastatin   | 20-40 mg | 5-8  |
| pravastatin  | 20-80 mg | 5-10 |
| rosuvastatin | 5-40 mg  | 5-10 |
| pitavastatin | 1-4 mg   | 4-6  |

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Pediatrična populacija

Interakcijske študije so izvajali samo pri odraslih.

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

#### Nosečnost

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

Izkušanj z zdravilom Sandimmun pri nosečnicah je malo. Pri nosečnicah, ki so po presaditvi prejemale imunosupresivno zdravljenje, vključno s ciklosporinom in shemami, ki vsebujejo ciklosporin, obstaja tveganje za prezgodnji porod (pred dopolnjenim 37. tednom nosečnosti).

Na voljo je omejeno število opazovanj do starosti približno 7 let pri otrocih, ki so bili izpostavljeni ciklosporinu *in utero*. Delovanje ledvic in krvni tlak pri teh otrocih sta bila normalna. Pri nosečnicah pa niso opravili primernih in ustrezno kontroliranih študij, zato se zdravila Sandimmun med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen v primeru, da pričakovana možna korist za mater presega potencialno tveganje za plod. Pri uporabi zdravila pri nosečnicah je treba upoštevati tudi vsebnost etanola v formulaciji zdravila Sandimmun (glejte poglavje 4.4).

#### Dojenje

Ciklosporin prehaja v materino mleko. Treba je upoštevati tudi vsebnost etanola v formulaciji zdravila Sandimmun (glejte poglavje 4.4). Matere, ki prejemajo zdravilo Sandimmun, naj ne dojijo, saj zdravilo Sandimmun lahko povzroča resne neželene učinke pri dojenem novorojenčku/otroku. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja ali prenehanjem zdravljenja z zdravilom, pri čemer je treba pretehtati prednosti zdravljenja za mater.

#### Plodnost

Na voljo je le malo podatkov o vplivu zdravila Sandimmun na plodnost pri ljudeh (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

O vplivu zdravila Sandimmun na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji ni nobenih podatkov.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

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

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

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

#### Infekcijske in parazitske bolezni

Pri bolnikih, ki prejemajo imunosupresivno zdravljenje, vključno s ciklosporinom in shemami zdravljenja, ki vsebujejo ciklosporin, obstaja povečano tveganje za okužbe (virusne, bakterijske, glivične in parazitske) (glejte poglavje 4.4). Lahko pride tako do generaliziranih kot do lokalnih okužb. Prav tako

lahko pride do poslabšanja že prej prisotnih okužb in do reaktivacije okužb s poliomavirusom, kar lahko povzroča s poliomavirusom povezano nefropatijo (Polyomavirus associated nephropathy - PVAN) ali z virusom JC povezano progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML). Poročali so tudi o resnih in/ali smrtnih primerih.

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

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

#### Tabelaričen prikaz neželenih učinkov iz kliničnih študij

Neželeni učinki zdravila iz kliničnih študij (preglednica 1) so navedeni po organskih sistemih MedDRA klasifikacije. V okviru vsakega organskega sistema so neželeni učinki razvrščeni po skupinah glede na pogostnost, najpogostejši najprej. V okviru posamezne kategorije pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Ustrezna kategorija pogostnosti pri posameznem neželenem učinku temelji na naslednjem dogovoru (CIOMS III): zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

#### **Preglednica 1: Neželeni učinki zdravila iz kliničnih študij**

##### **Bolezni krvi in limfatičnega sistema**

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

##### **Presnovne in prehranske motnje**

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

##### **Bolezni živčevja**

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

##### **Žilne bolezni**

|              |                |
|--------------|----------------|
| zelo pogosti | hipertenzija   |
| pogosti      | navali rdečice |

##### **Bolezni prebavil**

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

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

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

##### **Bolezni kože in podkožja**

|              |            |
|--------------|------------|
| zelo pogosti | hirzutizem |
|--------------|------------|

pogosti akna, hipertrihoza  
občasni alergijski izpuščaji  
**Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva**

pogosti mialgija, mišični krči  
redki mišična šibkost, miopatija

#### **Bolezni sečil**

zelo pogosti ledvična okvara (glejte poglavje 4.4)

#### **Motnje reprodukcije in dojk**

redki menstrualne motnje, ginekomastija

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

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

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

#### Drugi neželeni učinki zdravila iz izkušenj v obdobju trženja zdravila

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

#### Akutno in kronično toksično delovanje na ledvice

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

#### Pediatrska populacija

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

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

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

#### Simptomi

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

#### Zdravljenje

V vseh primerih prevelikega odmerjanja je treba izvajati splošne podpirne ukrepe in simptomatsko zdravljenje. Izzivanje bruhanja in izpiranje želodca sta lahko koristna v prvih nekaj urah po zaužitju. Ciklosporina ni mogoče v večji meri odstraniti iz telesa niti z dializo niti s hemoperfuzijo preko aktivnega oglja.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Ciklosporin (znan tudi pod imenom ciklosporin A) je ciklični polipeptid, sestavljen iz 11 aminokislin. To je močno imunosupresivno sredstvo, za katerega so v raziskavah na živalih dokazali, da podaljša preživetje alogenih presadkov kože, srca, ledvic, trebušne slinavke, kostnega mozga, tankega črevesa in pljuč. Raziskave kažejo, da ciklosporin zavira razvoj reakcij, ki jih posredujejo celice, med drugim imunske reakcije alogenega presadka, pozno kožno preobčutljivost, eksperimentalni alergijski encefalomielitis, Freundov adjuvantni artritis, reakcijo presadka proti prejemniku (GVHD) in od T celic odvisno izdelavo protiteles. Ciklosporin na celični ravni zavira nastajanje in sproščanje limfokinov, med drugim tudi interleukina 2 (rastnega dejavnika celic T, angl. T-cell growth factor, TCGF). Kaže, da ciklosporin ustavi mirujoče limfocite v fazi G<sub>0</sub> ali G<sub>1</sub> fazi celičnega cikla in zavira sproščanje limfokinov iz aktiviranih celic T v odziv na stik z antigenom.

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

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

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

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

#### Porazdelitev

Ciklosporin se porazdeljuje pretežno po ekstravaskularnem prostoru s povprečnim navideznim volumnom porazdelitve 3,5 l/kg. V krvi je 33 do 47 % ciklosporina prisotnega v plazmi, 4 do 9 % v limfocitih, 5 do 12 % v granulocitih in 41 do 58 % v eritrocitih. V plazmi se približno 90 % ciklosporina veže na beljakovine, večinoma na lipoproteine.

#### Biotransformacija

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

#### Izločanje

Podatki za končni razpolovni čas izločanja ciklosporina iz telesa znatno variirajo, odvisno od uporabljene metode določanja in od zajetih preiskovancev. Segajo od 6,3 ure pri zdravih prostovoljcih do 20,4 ure pri bolnikih s hudo boleznijo jeter. Zdravilo se odstranjuje primarno z žolčem. Samo 6 % peroralnega odmerka se izloči z urinom in manj kot 1 % v obliki nespremenjenega zdravila (glejte poglavji 4.2 in 4.4). Pri bolnikih po presaditvi ledvice je bil razpolovni čas izločanja približno 11 ur, v obsegu od 4 do 25 ur.

#### Posebne skupine bolnikov

### *Bolniki z okvaro ledvic*

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

### *Bolniki z okvaro jeter*

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

### Pediatrična populacija

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

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Ciklosporin ni učinkoval mutageno ali teratogeno v standardnih poskusnih sistemih s peroralno uporabo (podgane do 17 mg/kg/dan in kuni do 30 mg/kg/dan peroralno). V toksičnih odmerkih (peroralno 30 mg/kg/dan pri podganah in 100 mg/kg/dan pri kuncih) je ciklosporin toksično deloval na zarodek in plod, kar se je odražalo s povečano prenatalno in postnatalno umrljivostjo ter z zmanjšanjem plodove mase, skupaj z zastojem v rasti in razvoju skeleta.

V dveh objavljenih raziskovalnih študijah so pri kuncih, izpostavljenih ciklosporinu *in utero* (10 mg/kg/dan subkutano) ugotavljali zmanjšano število nefronov, hipertrofijo ledvic, sistemsko hipertenzijo in progresivno insuficienco ledvic do 35. tedna starosti. Breje podgane, ki so prejele 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 opažali in njihov pomen za ljudi ostaja neznan. Rezultati študij na podganah niso pokazali nikakršnega vpliva na plodnost samcev ali samic.

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

Raziskave kancerogenosti so opravili na mišjih in podganjih samcih in samicah. V raziskavi na miših, ki je trajala 78 tednov in pri kateri so živalim dajali 1, 4 in 16 mg/kg/dan, so ugotovili statistično značilen trend pojavljanja limfocitnega limfoma pri samicah in statistično značilno večjo pogostost pojavljanja hepatocelularnega karcinoma pri samcih, ki so dobivali srednje visoke odmerke, kot v kontrolni skupini. V raziskavi na podganah, ki je trajala 24 mesecev in pri kateri so živalim dajali 0,5 mg, 2 mg in 8 mg/kg/dan, so bili adenomi pankreasnih otočkov pri uporabi nizkih odmerkov statistično značilno pogostejši kot v kontrolni skupini. Hepatocelularni karcinom in adenom pankreasnih otočkov pri poskusnih živalih nista bila odvisna od višine odmerka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

brezvodni etanol  
makrogolglicerol ricinolat

## **6.2 Inkompatibilnosti**

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

## **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnine. Vsebino odprte ampule je treba uporabiti takoj. Raztopino je treba uporabiti takoj po pripravi. Če uporabnik raztopine ne uporabi takoj, je za pogoje in čas shranjevanja odgovoren sam, pri čemer čas shranjevanja pri temperaturi od 2 to 8 °C ne sme biti daljši kot 24 ur, razen če je priprava potekala v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

ampule iz neobarvanega stekla (tipa I)  
[izpolni država članica]

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

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

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

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

[glejte Prilogo I - izpolni država članica]

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

[izpolni država članica]

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

[izpolni država članica]

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

[izpolni država članica]

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani {Ime države članice/Agencije}

## **OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Sandimmun in povezana imena (glejte Prilogo I) 25 mg mehke kapsule  
Sandimmun in povezana imena (glejte Prilogo I) 50 mg mehke kapsule  
Sandimmun in povezana imena (glejte Prilogo I) 100 mg mehke kapsule

[glejte Prilogo I - izpolni država članica]

ciklosporin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

ciklosporin

[izpolni država članica]

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje etanol (za več podatkov glejte Navodilo za uporabo).

[izpolni država članica]

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

kapsula, mehka

[izpolni država članica]

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

[izpolni država članica]

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

[izpolni država članica]

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

[izpolni država članica]

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

[izpolni država članica]

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

[izpolni država članica]

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

[izpolni država članica]

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

[Glejte Prilogo I - izpolni država članica]

{Ime in naslov}

{tel.}

{faks}

{e-pošta}

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

[izpolni država članica]

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

[izpolni država članica]

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

[izpolni država članica]

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

[izpolni država članica]

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

[izpolni država članica]

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU**

**PRETISNI OMOTI**

**1. IME ZDRAVILA**

Sandimmun in povezana imena (glejte Prilogo I) 25 mg mehke kapsule

Sandimmun in povezana imena (glejte Prilogo I) 50 mg mehke kapsule

Sandimmun in povezana imena (glejte Prilogo I) 100 mg mehke kapsule

[Glejte prilogo I - izpolni država članica]

ciklosporin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

[Glejte prilogo I - izpolni država članica]

{ime}

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

[Izpolni država članica]

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

[Izpolni država članica]

**5. DRUGI PODATKI**

[Izpolni država članica]

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI****ŠKATLA IN NALEPKA NA STEKLENICI****1. IME ZDRAVILA**

Sandimmun in povezana imena (glejte Prilogo I) 100 mg/ml peroralna raztopina

[glejte Prilogo I - izpolni država članica]

ciklosporin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

En ml vsebuje 100 mg ciklosporina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje etanol (za več podatkov glejte Navodilo za uporabo).

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Peroralna raztopina vsebuje 100 mg ciklosporina na ml.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

peroralna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

[izpolni država članica]

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

[izpolni država članica]

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

[izpolni država članica]

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

[izpolni država članica]

|                                            |
|--------------------------------------------|
| <b>9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE</b> |
|--------------------------------------------|

[izpolni država članica]

|                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[izpolni država članica]

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

[Glejte Prilogo I - izpolni država članica]

{Ime in naslov}

{tel.}

{faks}

{e-pošta}

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET</b> |
|---------------------------------------------------------|

[izpolni država članica]

|                            |
|----------------------------|
| <b>13. ŠTEVILKA SERIJE</b> |
|----------------------------|

[izpolni država članica]

|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA</b> |
|-------------------------------------|

[izpolni država članica]

|                                |
|--------------------------------|
| <b>15. NAVODILA ZA UPORABO</b> |
|--------------------------------|

[izpolni država članica]

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI</b> |
|---------------------------------------|

[izpolni država članica]

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Sandimmun in povezana imena (glejte Prilogo I) 50 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje [glejte Prilogo I - izpolni država članica]

ciklosporin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena ampula vsebuje 50 mg ciklosporina na ml.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi: brezvodni etanol, makrogolglicerol ricinolat.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 50 mg ciklosporina na ml.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

intravenska uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

[izpolni država članica]

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

[izpolni država članica]

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

[izpolni država članica]

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

[izpolni država članica]

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

[izpolni država članica]

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

[izpolni država članica]

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

[Glejte Prilogo I - izpolni država članica]

{Ime in naslov}

{tel.}

{faks}

{e-pošta}

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

[izpolni država članica]

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

[izpolni država članica]

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

[izpolni država članica]

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

[izpolni država članica]

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

[izpolni država članica]

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**NALEPKA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Sandimmun in povezana imena (glejte Prilogo I) 50 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje  
[glejte Prilogo I - izpolni država članica]

ciklosporin  
intravenska uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

[izpolni država članica]

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

[izpolni država članica]

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

[izpolni država članica]

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

[izpolni država članica]

**6. DRUGI PODATKI**

[izpolni država članica]

## **NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>Sandimmun 25 mg mehke kapsule</b>  |
| <b>Sandimmun 50 mg mehke kapsule</b>  |
| <b>Sandimmun 100 mg mehke kapsule</b> |

ciklosporin

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Sandimmun in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sandimmun
3. Kako jemati zdravilo Sandimmun
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Sandimmun
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Sandimmun in za kaj ga uporabljamo

##### Kaj je zdravilo Sandimmun

Vaše zdravilo se imenuje Sandimmun in vsebuje zdravilno učinkovino ciklosporin. Sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo imunosupresivna zdravila. Ta zdravila uporabljamo za zmanjševanje imunskega odziva v telesu.

##### Za kaj uporabljamo zdravilo Sandimmun in kako deluje

- **Če ste prejemnik presajenega organa, kostnega mozga ali presajenih matičnih celic**, je naloga zdravila Sandimmun, da zavira imunski sistem vašega organizma. Zdravilo Sandimmun preprečuje zavrnitev presajenega organa tako, da zavira razvoj posebnih celic, ki bi sicer napadle presajeno tkivo.
- **Če imate avtoimunsko bolezen**, pri kateri vaš lasten imunski odziv napada celice vašega telesa, zdravilo Sandimmun zavira imunsko reakcijo pri taki bolezni. Take avtoimunske bolezni so očesna bolezen, ki ogroža vid (endogeni uveitis, vključno z uveitisom pri Behcetovem sindromu), hude oblike določenih kožnih bolezni (atopijski dermatitis ali ekcem in psoriaza (luskavica)), huda oblika revmatoidnega artritis in bolezen ledvic, ki se imenuje nefrotski sindrom.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sandimmun

Če prejemate zdravilo Sandimmun zaradi presaditve, vam ga lahko predpiše samo zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem pri presaditvah in/ali avtoimunskih boleznih.

Nasveti, ki jih najdete v tem navodilu, so lahko različni glede na to ali jemljete zdravilo zaradi presaditve ali zaradi avtoimunske bolezni.

Skrbno se ravnajte po vseh navodilih vašega zdravnika, tudi če se razlikujejo od splošnih informacij v

tem navodilu za uporabo.

### **Ne jemljite zdravila Sandimmun:**

- če ste alergični na ciklosporin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- skupaj s pripravki, ki vsebujejo *Hypericum perforatum* (šentjanževko);
- skupaj s pripravki, ki vsebujejo *dabigatran eteksilat* (za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov po operaciji) ali *bosentan* in *aliskiren* (za zniževanje visokega krvnega tlaka).

Če zgornje velja za vas, ne jemljite zdravila Sandimmun, ampak to **povejte svojemu zdravniku**. Če ste negotovi, se pred začetkom jemanja zdravila Sandimmun posvetujte s svojim zdravnikom.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

#### **Pred in med zdravljenjem z zdravilom Sandimmun morate takoj obvestiti zdravnika:**

- če imate znake okužbe, kot sta zvišana telesna temperatura ali vneto grlo oziroma žrelo. Zdravilo Sandimmun zavira imunski sistem v telesu in lahko oslabi obrambno sposobnost telesa proti okužbam.
- če imate težave z jetri.
- če imate težave z ledvicami. Zdravnik bo redno izvajal krvne preiskave in vam po potrebi prilagodil odmere zdravila.
- če se vam zviša krvni tlak. Zdravnik vam bo redno meril krvni tlak in vam predpisal zdravilo za zniževanje krvnega tlaka, če bo potrebno.
- če imate znižano koncentracijo magnezija v telesu. Zdravnik vam bo morda svetoval uživanje nadomestkov z magnezijem, zlasti v obdobju takoj po operaciji, če ste prejeli presadek.
- če imate zvišano koncentracijo kalija v krvi.
- če imate protin.
- če morate prejeti cepivo.

Če pred začetkom zdravljenja ali v času zdravljenja z zdravilom Sandimmun pride do katere od zgoraj navedenih težav, takoj obvestite zdravnika.

### **Izpostavljanje sončni svetlobi in zaščita pred soncem**

Zdravilo Sandimmun zavira imunski sistem. To lahko poveča tveganje za razvoj raka, zlasti raka kože in limfatičnega sistema. Izpostavljenost sončni in ultravijolični (UV) svetlobi omejite tako, da:

- nosite ustrezna zaščitna oblačila.
- na kožo pogosto nanašate sredstva z visokim zaščitnim faktorjem.

### **Posvetujte se z zdravnikom, preden začnete jemati zdravilo Sandimmun:**

- če imate ali ste imeli kdaj prej težave z alkoholom,
- če imate epilepsijo,
- če imate kakršnekoli težave z jetri,
- če ste noseči,
- če dojite,
- če je zdravilo predpisano otroku.

Če karkoli od navedenega velja za vas (oziroma če o tem niste prepričani), povejte svojemu zdravniku, preden začnete jemati zdravilo Sandimmun. To je pomembno zato, ker zdravilo vsebuje alkohol (glejte poglavje v nadaljevanju "Zdravilo Sandimmun vsebuje etanol").

### **Preiskave v času zdravljenja z zdravilom Sandimmun**

Vaš zdravnik vam bo pregledoval:

- **koncentracije ciklosporina v krvi**, zlasti pri bolnikih po presaditvi,
- **krvni tlak** pred začetkom zdravljenja in redno v času zdravljenja,
- delovanje **jeter in ledvic**,
- koncentracijo **maščob (lipidov) v krvi**.

Če vas zanima, kako zdravilo Sandimmun deluje ali zakaj so vam predpisali to zdravilo, se obrnite na svojega zdravnika.

**Poleg tega, če prejemate zdravilo Sandimmun zaradi bolezni, ki ni povezana s presaditvijo** (zaradi intermediarnega ali zadajšnjega uveitisa in Behcetovega uveitisa, atopijskega dermatitisa, hude oblike revmatoidnega artritisa ali zaradi nefrotskega sindroma), ne smete jemati zdravila Sandimmun:

- če imate težave z ledvicami, razen nefrotskega sindroma,
- če imate okužbo, ki jo niste pozdravili z zdravili,
- če imate katerokoli vrsto raka.
- če imate visok krvni tlak (hipertenzijo), ki ni urejen z zdravili. Če med zdravljenjem pride do visokega krvnega tlaka, ki se ga ne da urediti, vam mora zdravnik ukiniti zdravljenje z zdravilom Sandimmun.

Če karkoli od navedenega velja za vas, ne jemljite zdravila Sandimmun. Če ste negotovi, se pogovorite s svojim zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete jemati zdravilo Sandimmun.

Če prejemate zdravilo zaradi Behcetovega uveitisa, vas bo zdravnik še posebej skrbno pregledoval glede nevroloških simptomov (kot so: povečana pozabljivost, osebnostne spremembe, ki jih opazite sčasoma, psihiatrične motnje ali motnje razpoloženja, žgoč občutek v okončinah, zmanjšana občutljivost v okončinah, mravljinčenje v okončinah, oslabelost okončin, motnje hoje, glavobol z občutkom slabosti in bruhanjem ali brez njih, motnje vida, vključno z omejeno giblјivostjo očesa).

Zdravnik bo natančno nadzoroval vaše zdravljenje, če ste starejši in se zdravite zaradi luskavice ali zaradi atopijskega dermatitisa. Če se z zdravilom Sandimmun zdravite zaradi luskavice ali atopijskega dermatitisa, se hkrati ne smete zdraviti z ultravijoličnimi žarki B (UVB) ali s fototerapijo.

### **Otroci in mladostniki**

Zdravila Sandimmun se ne sme dajati otrokom z boleznimi, ki niso povezane s presaditvijo organa, razen pri zdravljenju nefrotskega sindroma.

### **Populacija starejših (starih 65 let ali več)**

Izkušenj z uporabo zdravila Sandimmun pri starejših je malo. Zdravnik mora spremljati delovanje vaših ledvic. Če ste stari več kot 65 let in imate luskavico ali atopijski dermatitis, smete prejemati zdravilo Sandimmun samo v primeru, da imate zelo hudo obliko bolezni.

### **Druga zdravila in zdravilo Sandimmun**

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če pred začetkom ali v času jemanja zdravila Sandimmun jemljete katero od naslednjih zdravil:

- zdravila, ki vplivajo na raven kalija, kar vključuje zdravila in nadomestke, ki vsebujejo kalij, diuretike (tablete za odvajanje vode), ki varčujejo s kalijem, in določena zdravila za zniževanje krvnega tlaka,
- metotreksat, ki ga uporabljamo za zdravljenje raka, hude oblike luskavice in hude oblike revmatoidnega artritisa,
- zdravila, ki zvišujejo ali znižujejo koncentracijo ciklosporina (zdravilne učinkovine v zdravilu Sandimmun) v krvi. Zdravnik bo verjetno preveril koncentracijo ciklosporina v vaši krvi, kadar vam bo uvedel ali ukinitel katero od drugih zdravil.
  - zdravila, ki lahko zvišajo koncentracijo zdravila Sandimmun: antibiotiki (na primer eritromicin, azitromicin), protiglivična zdravila (vorikonazol, itraconazol), zdravila za zdravljenje bolezni srca in visokega krvnega tlaka (diltiazem, nikardipin, verapamil, amiodaron), metoklopramid (proti občutku slabosti), peroralni kontraceptivi, danazol (za zdravljenje menstrualnih motenj), zdravila za zdravljenje protina (alopurinol), holna kislina in njeni derivati (za zdravljenje žolčnih kamnov), zaviralci proteaze za zdravljenje okužbe z virusom HIV, imatinib (za zdravljenje levkemije in raka), kolhicin, telaprevir (za zdravljenje hepatitisa C)

- zdravila, ki lahko znižajo koncentracijo ciklosporina v krvi: barbiturati (uspavala), določeni antikonvulzivi (na primer karbamazepin, fenitoin), oktreotid (za zdravljenje akromegalije ali nevroendokrinih tumorjev v črevesju), protibakterijska zdravila za zdravljenje tuberkuloze, orlistat (za zmanjševanje telesne mase), zeliščna zdravila, ki vsebujejo šentjanževko, tiklopidin (ki ga uporabljamo po možganski kapi), določena zdravila, ki znižujejo krvni tlak (bosentan) in terbinafin (protiglivično zdravilo, ki ga uporabljamo za zdravljenje okužb nohtov in med prsti na stopalih),
- zdravila, ki lahko škodljivo vplivajo na ledvice, kot so protibakterijska zdravila (gentamicin, tobramicin, ciprofloksacin), protiglivična zdravila, ki vsebujejo amfotericin B, zdravila za zdravljenje okužbe sečil, ki vsebujejo trimetoprim, zdravila za zdravljenje raka, ki vsebujejo melfalan, zdravila za zmanjševanje količine kisline v želodcu (zaviralci izločanja kisline, kot so zaviralci histaminskih receptorjev H<sub>2</sub>), takrolimus, zdravila proti bolečinam (nesteroidna protivnetna zdravila, kot je diklofenak), derivati fibrične kisline, s katerimi znižujemo raven maščob v krvi
- nifedipin (za zdravljenje visokega krvnega tlaka in bolečin v predelu srca): če v času jemanja ciklosporina jemljete tudi nifedipin, vam lahko otečejo dlesni oziroma se tkivo dlesni razširi preko zob,
- digoksin (za zdravljenje težav s srcem), zdravila za zniževanje ravni holesterola (zaviralce reduktaze HMG-CoA, ki jih imenujemo statini), prednizolon, etopozid (za zdravljenje raka), repaglinid (peroralno zdravilo za sladkorno bolezen), imunosupresivni zdravili (everolimus, sirolimus), ambrisentan in posebna zdravila proti raku, imenovana antraciklini (na primer doksorubicin).

Če karkoli od navedenega velja za vas (ali če o tem niste prepričani), se pogovorite s svojim zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete jemati zdravilo Sandimmun.

### **Sandimmun skupaj s hrano in pijačo**

Zdravila Sandimmun ne jemljite sočasno z grenivko ali s sokom grenivke, ker bi to lahko vplivalo na delovanje zdravila Sandimmun.

### **Nosečnost in dojenje**

Posvetujte se s svojim zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete jemati to zdravilo. Vaš zdravnik vam bo pojasnil možna tveganja, ki so povezana z jemanjem zdravila Sandimmun med nosečnostjo.

- **Zdravniku povejte, če ste noseči ali nameravate zanositi.** Izkušnje z zdravilom Sandimmun v nosečnosti so omejene. Na splošno velja, da zdravila Sandimmun ne smete jemati med nosečnostjo. Če to zdravilo morate jemati, se boste z zdravnikom pogovorili o koristih in možnih tveganjih jemanja tega zdravila med nosečnostjo.
- **Zdravniku povejte, če dojite.** Med zdravljenjem z zdravilom Sandimmun dojenje ni priporočeno, saj ciklosporin, ki je zdravilna učinkovina, prehaja v materino mleko in lahko škoduje vašemu otroku.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Sandimmun vsebuje alkohol, kar bi lahko vplivalo na vašo sposobnost za upravljanje vozil in strojev.

### **Zdravilo Sandimmun vsebuje etanol**

Zdravilo Sandimmun vsebuje približno 12,0 vol. % etanola (alkohola), kar pomeni največ 500 mg na odmerek pri bolnikih s presadkom. Ta količina ustreza približno 15 ml piva oziroma 5 ml vina na odmerek.

Alkohol vam lahko škoduje, če imate težave z uživanjem alkohola, epilepsijo, poškodbo možganov, težave z jetri ali če ste noseči ali dojite. Škodljiv je lahko tudi v primeru, če zdravilo prejema otrok.

### **Zdravilo Sandimmun vsebuje ricinusovo olje**

Zdravilo Sandimmun vsebuje ricinusovo olje, ki lahko povzroča bolečine v želodcu in drisko.

### **Sandimmun vsebuje sorbitol**

Če ne prenašate nekaterih sladkorjev, obvestite svojega zdravnika, preden začnete jemati to zdravilo.

### **3. Kako jemati zdravilo Sandimmun**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Ne jemljite višjih odmerkov zdravila, kot vam jih predpiše zdravnik.

Vaš zdravnik bo prilagodil odmerek zdravila glede na vaše potrebe. Prevelika količina zdravila bi lahko škodovala vašim ledvicam. Redno boste opravljali krvne preiskave in obiskovali svojega zdravnika, zlasti po presaditvi. Tako boste imeli priložnost, da se z zdravnikom pogovorite o zdravljenju in o težavah, če bi do njih prišlo.

#### **Koliko zdravila Sandimmun jemati**

Zdravnik bo izbral pravi odmerek zdravila Sandimmun za vas. Višina odmerka je odvisna o vaše telesne mase in od bolezni, zaradi katere jemljete zdravilo. Zdravnik vam bo tudi povedal, kako pogosto morate jemati zdravilo.

- **Pri odraslih:**

- Presaditev organa, kostnega mozga ali matičnih celic**

- Celotni dnevni odmerek je običajno med 2 in 15 mg na kilogram telesne mase. Dnevni odmerek je treba razdeliti na dva odmerka.
  - Pred presaditvijo in takoj po njej običajno uporabljamo višje odmerke. Nižje odmerke uporabljamo kasneje, ko se presajeni organ ali kostni mozeg stabilizira.
  - Vaš zdravnik vam bo odmerek prilagodil tako, da bo za vas kar najbolj primeren. V ta namen pa morate opraviti nekaj krvnih preiskav.

- Endogeni uveitis**

- Celotni dnevni odmerek je običajno od 5 do 7 mg na kilogram telesne mase v dveh deljenih odmerkih.

- Nefrotski sindrom**

- Celotni dnevni odmerek za odrasle je običajno 5 mg na kilogram telesne mase v dveh deljenih odmerkih. Pri bolnikih, ki imajo težave z ledvicami, naj prvi odmerek, ki ga vzamejo čez dan, ne presega 2,5 mg na kilogram telesne mase.

- Huda oblika revmatoidnega artritis**

- Celotni dnevni odmerek je običajno od 3 do 5 mg na kilogram telesne mase v dveh deljenih odmerkih.

- Psoriza in atopijski dermatitis**

- Celotni dnevni odmerek je običajno od 2,5 do 5 mg na kilogram telesne mase v dveh deljenih odmerkih.

- **Pri otrocih:**

- Nefrotski sindrom**

- Celotni dnevni odmerek za otroke je običajno 6 mg na kilogram telesne mase v dveh deljenih odmerkih. Pri bolnikih, ki imajo težave z ledvicami, naj prvi odmerek, ki ga vzamejo čez dan, ne presega 2,5 mg na kilogram telesne mase.

Natančno upoštevajte zdravnikova navodila in nikdar sami ne spreminjajte odmerkov, ne glede na to, kako dobro se počutite.

#### **Če vam je zdravnik zamenjal eno peroralno obliko ciklosporina za drugo**

Po prehodu z ene peroralne oblike ciklosporina na drugo:

- vas bo zdravnik nekaj časa še bolj natančno pregledoval.
- Morda boste imeli neželene učinke. Če pride do tega, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta. Morda vam bo moral zdravnik znižati odmerek. Odmerka si nikdar ne znižajte sami, če vam tako ne naroči zdravnik.

### **Kdaj jemati zdravilo Sandimmun**

Zdravilo Sandimmun jemljite **vsak dan ob istem času**. To je zelo pomembno za bolnike po presaditvi.

### **Kako jemati zdravilo Sandimmun**

Celoten dnevni odmerek vedno vzemite v dveh deljenih odmerkih.

Kapsule vzemite iz pretisnega omota in jih pogoltnite cele z nekaj vode.

### **Kako dolgo je treba jemati zdravilo Sandimmun**

Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo boste morali jemati zdravilo Sandimmun, kar je odvisno od tega, ali ga jemljete po presaditvi, za zdravljenje hude oblike kožne bolezni, revmatoidnega artritisa, uveitisa ali nefrotskega sindroma. Za zdravljenje hude oblike izpuščaja traja zdravljenje običajno 8 tednov.

Zdravilo Sandimmun jemljite tako dolgo, kot vam naroči zdravnik.

Če vas zanima, kako dolgo je treba jemati zdravilo Sandimmun, se pogovorite s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Sandimmun, kot bi smeli**

Če ste pomotoma vzeli preveč zdravila, takoj obvestite zdravnika ali pojdite v najbližjo bolnišnično enoto nujne medicinske pomoči. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Sandimmun**

- Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite nanj. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, izpustite pozabljeni odmerek in nadaljujte po ustaljenem razporedu.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

### **Če ste prenehali jemati zdravilo Sandimmun**

Ne prenehajte jemati zdravila Sandimmun, razen če vam tako naroči zdravnik.

Tudi če se počutite dobro, nadaljujte z jemanjem zdravila Sandimmun. Prekinitev zdravljenja z zdravilom Sandimmun lahko poveča tveganje za zavrnitev presajenega organa.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Nekateri neželeni učinki so lahko resni**

Če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov, **takoj obvestite zdravnika**:

- kot druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, lahko tudi ciklosporin ovira sposobnost telesa, da se brani pred okužbo, in tako omogoča razvoj tumorjev ali drugih vrsta raka, zlasti kožnega raka; znaka okužbe sta lahko zvišana telesna temperatura in vneta grlo oziroma žrelo;
- če opazite spremembe vida, če svojih gibov ne morete več usklajevati, če postanete nerodni, se vam slabša spomin, če težko govorite ali težko razumete, kar govorijo drugi, ali če vam oslabijo mišice, so to lahko znaki in simptomi možganske okužbe, ki jo imenujemo progresivna multifokalna levkoencefalopatija;
- možganske okvare z znaki, kot so epileptični napad, zmedenost, dezorientiranost, zmanjšana odzivnost, osebnostne spremembe, huda tesnoba z nemirom (agitacija), nespečnost, motnje vida, slepota, koma, ohromelost dela ali celega telesa, trd vrat, izguba koordinacije gibov s prisotnimi ali odsotnimi težavami z govorjenjem ali premikanjem oči;

- otekanje zadajšnjega dela očesa, ki je lahko povezano z zamegljenim vidom, in možnost okvare vida zaradi povečanega pritiska v glavi (benigna intrakranialna hipertenzija);
- težave z jetri in okvara jeter s prisotno ali odsotno rumeno obarvanostjo kože in oči, občutek slabosti, izguba apetita in temno obarvan urin;
- okvara ledvic, zaradi katere lahko pride do močno zmanjšane izločanja urina;
- znižano število eritrocitov ali trombocitov, ki je povezano z bledico, z utrujenostjo, z zadihanostjo, s temno obarvanim urinom (kar so znaki razpadanja eritrocitov), s pojavljanjem podplutb ali s krvavitvami brez očitnega vzroka, z zmedenostjo, z dezorientiranostjo, z zmanjšano stopnjo pozornosti in z ledvičnimi težavami.

**Drugi neželeni učinki vključujejo:**

**Zelo pogosti neželeni učinki:** *Ti neželeni učinki se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 ljudi.*

- težave z ledvicami
- visok krvni tlak
- glavobol
- neobvladljivo tresenje telesa
- prekomerna poraščenost po obrazu in telesu
- zvišana raven lipidov v krvi

Če vas kateri koli od teh učinkov huje prizadene, **obvestite svojega zdravnika.**

**Pogosti neželeni učinki:** *Ti neželeni učinki se lahko pojavijo pri 1 do 10 od 100 ljudi.*

- epileptični napadi
- težave z jetri
- zvišana raven sladkorja v krvi
- utrujenost
- izguba apetita
- navzea (občutek slabosti), bruhanje, bolečine v trebuhu, zaprtje, driska
- prekomerna poraščenost
- akne, vročinski oblivi
- zvišana telesna temperatura
- znižano število levkocitov
- občutek odrevenelosti ali mravljinčenje
- bolečine v mišicah, mišični krči
- želodčni ulkus (razjeda)
- preraščanje tkiva dlesni preko zob
- zvišana raven sečne kisline ali kalija v krvi, znižana raven magnezija v krvi

Če vas kateri koli od teh učinkov huje prizadene, **obvestite svojega zdravnika.**

**Občasni neželeni učinki:** *Ti neželeni učinki se lahko pojavijo pri 1 do 10 od 1.000 ljudi.*

- simptomi možganskih okvar, ki lahko vključujejo nenadne epileptične napade, duševno zmedenost, nespečnost, dezorientiranost, motnje vida, nezavest, občutek šibkosti v okončinah, oteženo premikanje
- izpuščaj
- generaliziran (splošen) edem (oteklina)
- povečanje telesne mase
- znižano število eritrocitov, znižano število trombocitov v krvi, kar lahko poveča možnost krvavitve

Če vas kateri koli od teh učinkov huje prizadene, **obvestite svojega zdravnika.**

**Redki neželeni učinki:** *Ti neželeni učinki se lahko pojavijo pri 1 do 10 od 10.000 ljudi.*

- prizadetost živcev z odrevenelostjo ali mravljinčenjem v prstih rok in nog
- vnetje trebušne slinavke s hudo bolečino v zgornjem delu trebuha
- oslabele mišice, izguba mišične moči, bolečine v mišicah nog, rok ali drugje po telesu

- razpadanje eritrocitov, ki vključuje težave z ledvicami skupaj s simptomi, kot so otekanje v obraz, trebuh, roke in/ali stopala, zmanjšano izločanje vode z urinom, oteženo dihanje, bolečine v prsih, epileptični napadi, nezavest
  - motnje menstrualnega ciklusa, povečanje dojk pri moškem
- Če vas kateri koli od teh učinkov huje prizadene, **obvestite svojega zdravnika.**

**Zelo redki neželeni učinki:** *Ti neželeni učinki se lahko pojavijo pri 1 do 10 od 100.000 ljudi.*

- otekanje na zadnjem delu očesa, ki je lahko povezano s povečanjem tlaka v glavi in motnjami vida

Če vas to huje prizadene, **obvestite svojega zdravnika.**

**Drugi neželeni učinki z neznano pogostnostjo:** Pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

- resne težave z jetri z in brez porumenenja oči ali kože, z navzeo (občutkom slabosti), z izgubo apetita, s temno obarvanim urinom in z otekanjem v obraz, stopala, roke in/ali celo telo
- podkožne krvavitve ali vijolične lise v koži (podplutbe), nenadna krvavitev brez očitnega vzroka
- migrena ali hud glavobol, pogosto z občutkom slabosti (z navzeo), z bruhanjem in s preobčutljivostjo na svetlobo

Če vas kateri koli od teh učinkov huje prizadene, **obvestite svojega zdravnika.**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite morebitne neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

#### **Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih**

Pri otrocih in mladostnikih ni pričakovati dodatnih neželenih učinkov v primerjavi z odraslimi.

### **5. Shranjevanje zdravila Sandimmun**

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnicini.
- Kapsul ne shranjujte na toplem (pri temperaturi nad 30 °C).
- Kapsule pustite v foliji pretisnega omota in jih vzemite iz nje šele tik pred uporabo.
- Pri odpiranju pretisnega omota se pojavi značilen vonj, kar je normalno in ne pomeni, da bi bilo s kapsulami kaj narobe.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

### **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

#### **Kaj vsebuje zdravilo Sandimmun**

- Zdravilna učinkovina je ciklosporin. Ena kapsula vsebuje 25 mg ciklosporina.
- Druge sestavine zdravila so:
  - o vsebina kapsule: brezvodni etanol, interesterificirano koruzno olje, rafinirano koruzno olje;
  - o ovojnica kapsule: rdeči železov oksid (E172), titanov dioksid (E171), glicerol 85-odstotni, poseben sorbitol sirup, želatina
- Zdravilna učinkovina je ciklosporin. Ena kapsula vsebuje 50 mg ciklosporina.
- Druge sestavine zdravila so:
  - o vsebina kapsule: brezvodni etanol, interesterificirano koruzno olje, rafinirano koruzno olje;

- o ovojnica kapsule: rumeni železov oksid (E172), titanov dioksid (E171), glicerol 85-odstotni, poseben sorbitol sirup, želatina.
- Zdravilna učinkovina je ciklosporin. Ena kapsula vsebuje 100 mg ciklosporina.
- Druge sestavine zdravila so:
  - o vsebina kapsule: brezvodni etanol, interesterificirano koruzno olje, rafinirano koruzno olje;
  - o ovojnica kapsule: rdeči železov oksid (E172), titanov dioksid (E171), glicerol 85-odstotni, poseben sorbitol sirup, želatina.

#### **Izgled zdravila Sandimmun in vsebina pakiranja**

Sandimmun 25 mg mehke kapsule so rožnate barve in ovalne oblike.

Sandimmun 50 mg mehke kapsule so koruzno rumene barve in podolgovate oblike.

Sandimmun 100 mg mehke kapsule so zamolklo rožnate barve in podolgovate oblike.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec**

[izpolni država članica]

{Ime in naslov}

{tel.}

{faks}

{e-pošta}

#### **Zdravilo je v državah članicah EGP pridobilo dovoljenje za promet z naslednjimi imeni:**

{Ime države članice} {Ime zdravila}

{Ime države članice} {Ime zdravila}

#### **Navodilo je bilo nazadnje revidirano {MM/LLLL}**

[izpolni država članica]

## Navodilo za uporabo

### Sandimmun 100 mg/ml peroralna raztopina

ciklosporin

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Sandimmun in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sandimmun
3. Kako jemati zdravilo Sandimmun
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Sandimmun
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Sandimmun in za kaj ga uporabljamo

##### Kaj je zdravilo Sandimmun

Vaše zdravilo se imenuje Sandimmun in vsebuje zdravilno učinkovino ciklosporin. Sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo imunosupresivna zdravila. Ta zdravila uporabljamo za zmanjševanje imunskega odziva v telesu.

##### Za kaj uporabljamo zdravilo Sandimmun in kako deluje

- **Če ste prejemnik presajenega organa, kostnega mozga ali presajenih matičnih celic**, je naloga zdravila Sandimmun, da zavira imunski sistem vašega organizma. Zdravilo Sandimmun preprečuje zavrnitev presajenega organa tako, da zavira razvoj posebnih celic, ki bi sicer napadle presajeno tkivo.
- **Če imate avtoimunsko bolezen**, pri kateri vaš lasten imunski odziv napada celice vašega telesa, zdravilo Sandimmun zavira imunsko reakcijo pri taki bolezni. Take avtoimunske bolezni so očesna bolezen, ki ogroža vid (endogeni uveitis, vključno z uveitisom pri Behcetovem sindromu), hude oblike določenih kožnih bolezni (atopijski dermatitis ali ekcem in psoriaza (luskavica)), huda oblika revmatoidnega artritis in bolezen ledvic, ki se imenuje nefrotski sindrom.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Sandimmun

Če prejimate zdravilo Sandimmun zaradi presaditve, vam ga lahko predpiše samo zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem pri presaditvah in/ali avtoimunskih boleznih.

Nasveti, ki jih najdete v tem navodilu, so lahko različni glede na to ali jemljete zdravilo zaradi presaditve ali zaradi avtoimunske bolezni.

Skrbno se ravnajte po vseh navodilih vašega zdravnika, tudi če se razlikujejo od splošnih informacij v tem navodilu za uporabo.

**Ne jemljite zdravila Sandimmun:**

- če ste alergični na ciklosporin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- skupaj s pripravki, ki vsebujejo *Hypericum perforatum* (šentjanževko);
- skupaj s pripravki, ki vsebujejo *dabigatran eteksilat* (za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov po operaciji) ali *bosentan in aliskiren* (za zniževanje visokega krvnega tlaka).

Če zgornje velja za vas, ne jemljite zdravila Sandimmun, ampak to **povejte svojemu zdravniku**. Če ste negotovi, se pred začetkom jemanja zdravila Sandimmun posvetujte s svojim zdravnikom.

**Opozorila in previdnostni ukrepi****Pred in med zdravljenjem z zdravilom Sandimmun morate takoj obvestiti zdravnika:**

- če imate znake okužbe, kot sta zvišana telesna temperatura ali vneto grlo oziroma žrelo. Zdravilo Sandimmun zavira imunski sistem v telesu in lahko oslabi obrambno sposobnost telesa proti okužbam.
- če imate težave z jetri.
- če imate težave z ledvicami. Zdravnik bo redno izvajal krvne preiskave in vam po potrebi prilagodil odmere zdravila.
- če se vam zviša krvni tlak. Zdravnik vam bo redno meril krvni tlak in vam predpisal zdravilo za zniževanje krvnega tlaka, če bo potrebno.
- če imate znižano koncentracijo magnezija v telesu. Zdravnik vam bo morda svetoval uživanje nadomestkov z magnezijem, zlasti v obdobju takoj po operaciji, če ste prejeli presadek.
- če imate zvišano koncentracijo kalija v krvi.
- če imate protin.
- če morate prejeti cepivo.

Če pred začetkom zdravljenja ali v času zdravljenja z zdravilom Sandimmun pride do katere od zgoraj navedenih težav, takoj obvestite zdravnika.

**Izpostavljanje sončni svetlobi in zaščita pred soncem**

Zdravilo Sandimmun zavira imunski sistem. To lahko poveča tveganje za razvoj raka, zlasti raka kože in limfatičnega sistema. Izpostavljenost sončni in ultravijolični (UV) svetlobi omejite tako, da:

- nosite ustrezna zaščitna oblačila.
- na kožo pogosto nanašate sredstva z visokim zaščitnim faktorjem.

**Posvetujte se z zdravnikom, preden začnete jemati zdravilo Sandimmun:**

- če imate ali ste imeli kdaj prej težave z alkoholom,
- če imate epilepsijo,
- če imate kakršnekoli težave z jetri,
- če ste noseči,
- če dojite,
- če je zdravilo predpisano otroku.

Če karkoli od navedenega velja za vas (oziroma če o tem niste prepričani), povejte svojemu zdravniku, preden začnete jemati zdravilo Sandimmun. To je pomembno zato, ker zdravilo vsebuje alkohol (glejte poglavje v nadaljevanju "Zdravilo Sandimmun vsebuje etanol").

**Preiskave v času zdravljenja z zdravilom Sandimmun**

Vaš zdravnik vam bo pregledoval:

- **koncentracije ciklosporina v krvi**, zlasti pri bolnikih po presaditvi,
- **krvni tlak** pred začetkom zdravljenja in redno v času zdravljenja,
- delovanje **jeter in ledvic**,
- koncentracijo **maščob (lipidov) v krvi**.

Če vas zanima, kako zdravilo Sandimmun deluje ali zakaj so vam predpisali to zdravilo, se obrnite na svojega zdravnika.

**Poleg tega, če prejemate zdravilo Sandimmun zaradi bolezni, ki ni povezana s presaditvijo** (zaradi intermediarnega ali zadajšnjega uveitisa in Behcetovega uveitisa, atopijskega dermatitisa, hude oblike revmatoidnega artritisa ali zaradi nefrotskega sindroma), ne smete jemati zdravila Sandimmun:

- če imate težave z ledvicami, razen nefrotskega sindroma,
- če imate okužbo, ki jo niste pozdravili z zdravili,
- če imate katerokoli vrsto raka.
- če imate visok krvni tlak (hipertenzijo), ki ni urejen z zdravili. Če med zdravljenjem pride do visokega krvnega tlaka, ki se ga ne da urediti, vam mora zdravnik ukiniti zdravljenje z zdravilom Sandimmunl.

Če karkoli od navedenega velja za vas, ne jemljite zdravila Sandimmun. Če ste negotovi, se pogovorite s svojim zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete jemati zdravilo Sandimmun.

Če prejemate zdravilo zaradi Behcetovega uveitisa, vas bo zdravnik še posebej skrbno pregledoval glede nevroloških simptomov (kot so: povečana pozabljivost, osebnostne spremembe, ki jih opazite sčasoma, psihiatrične motnje ali motnje razpoloženja, žgoč občutek v okončinah, zmanjšana občutljivost v okončinah, mravljinčenje v okončinah, oslabelost okončin, motnje hoje, glavobol z občutkom slabosti in bruhanjem ali brez njih, motnje vida, vključno z omejeno giblјivostjo očesa).

Zdravnik bo natančno nadzoroval vaše zdravljenje, če ste starejši in se zdravite zaradi luskavice ali zaradi atopijskega dermatitisa. Če se z zdravilom Sandimmun zdravite zaradi luskavice ali atopijskega dermatitisa, se hkrati ne smete zdraviti z ultravijoličnimi žarki B (UVB) ali s fototerapijo.

### **Otroci in mladostniki**

Zdravila Sandimmun se ne sme dajati otrokom z boleznimi, ki niso povezane s presaditvijo organa, razen pri zdravljenju nefrotskega sindroma.

### **Populacija starejših (starih 65 let ali več)**

Izkušenj z uporabo zdravila Sandimmun pri starejših je malo. Zdravnik mora spremljati delovanje vaših ledvic. Če ste stari več kot 65 let in imate luskavico ali atopijski dermatitis, smete prejemati zdravilo Sandimmun samo v primeru, da imate zelo hudo obliko bolezni.

### **Druga zdravila in zdravilo Sandimmun**

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če pred začetkom ali v času jemanja zdravila Sandimmun jemljete katero od naslednjih zdravil:

- zdravila, ki vplivajo na raven kalija, kar vključuje zdravila in nadomestke, ki vsebujejo kalij, diuretike (tablete za odvajanje vode), ki varčujejo s kalijem, in določena zdravila za zniževanje krvnega tlaka,
- metotreksat, ki ga uporabljamo za zdravljenje raka, hude oblike luskavice in hude oblike revmatoidnega artritisa,
- zdravila, ki zvišujejo ali znižujejo koncentracijo ciklosporina (zdravilne učinkovine v zdravilu Sandimmun) v krvi. Zdravnik bo verjetno preveril koncentracijo ciklosporina v vaši krvi, kadar vam bo uvedel ali ukinitel katero od drugih zdravil.
  - zdravila, ki lahko zvišajo koncentracijo zdravila Sandimmunl: antibiotiki (na primer eritromicin, azitromicin), protiglivična zdravila (vorikonazol, itraconazol), zdravila za zdravljenje bolezni srca in visokega krvnega tlaka (diltiazem, nikardipin, verapamil, amiodaron), metoklopramid (proti občutku slabosti), peroralni kontraceptivi, danazol (za zdravljenje menstrualnih motenj), zdravila za zdravljenje protina (alopurinol), holna kislina in njeni derivati (za zdravljenje žolčnih kamnov), zaviralci proteaze za zdravljenje okužbe z virusom HIV, imatinib (za zdravljenje levkemije in raka), kolhicin, telaprevir (za zdravljenje hepatitisa C)

- zdravila, ki lahko znižajo koncentracijo ciklosporina v krvi: barbiturati (uspavala), določeni antikonvulzivi (na primer karbamazepin, fenitoin), oktreotid (za zdravljenje akromegalije ali nevroendokrinih tumorjev v črevesju), protibakterijska zdravila za zdravljenje tuberkuloze, orlistat (za zmanjševanje telesne mase), zeliščna zdravila, ki vsebujejo šentjanževko, tiklopidin (ki ga uporabljamo po možganski kapi), določena zdravila, ki znižujejo krvni tlak (bosentan) in terbinafin (protiglivično zdravilo, ki ga uporabljamo za zdravljenje okužb nohtov in med prsti na stopalih),
- zdravila, ki lahko škodljivo vplivajo na ledvice, kot so protibakterijska zdravila (gentamicin, tobramicin, ciprofloksacin), protiglivična zdravila, ki vsebujejo amfotericin B, zdravila za zdravljenje okužbe sečil, ki vsebujejo trimetoprim, zdravila za zdravljenje raka, ki vsebujejo melfalan, zdravila za zmanjševanje količine kisline v želodcu (zaviralci izločanja kisline, kot so zaviralci histaminskih receptorjev H<sub>2</sub>), takrolimus, zdravila proti bolečinam (nesteroidna protivnetna zdravila, kot je diklofenak), derivati fibrične kisline, s katerimi znižujemo raven maščob v krvi
- nifedipin (za zdravljenje visokega krvnega tlaka in bolečin v predelu srca): če v času jemanja ciklosporina jemljete tudi nifedipin, vam lahko otečejo dlesni oziroma se tkivo dlesni razširi preko zob,
- digoksin (za zdravljenje težav s srcem), zdravila za zniževanje ravni holesterola (zaviralce reduktaze HMG-CoA, ki jih imenujemo statini), prednizolon, etopozid (za zdravljenje raka), repaglinid (peroralno zdravilo za sladkorno bolezen), imunosupresivni zdravili (everolimus, sirolimus), ambrisentan in posebna zdravila proti raku, imenovana antraciklini (na primer doksorubicin).

Če karkoli od navedenega velja za vas (ali če o tem niste prepričani), se pogovorite s svojim zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete jemati zdravilo Sandimmun.

### **Sandimmun skupaj s hrano in pijačo**

Zdravila Sandimmun ne jemljite sočasno z grenivko ali s sokom grenivke, ker bi to lahko vplivalo na delovanje zdravila Sandimmun.

### **Nosečnost in dojenje**

Posvetujte se s svojim zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete jemati to zdravilo. Vaš zdravnik vam bo pojasnil možna tveganja, ki so povezana z jemanjem zdravila Sandimmun med nosečnostjo.

- **Zdravniku povejte, če ste noseči ali nameravate zanositi.** Izkušnje z zdravilom Sandimmun v nosečnosti so omejene. Na splošno velja, da zdravila Sandimmun ne smete jemati med nosečnostjo. Če to zdravilo morate jemati, se boste z zdravnikom pogovorili o koristih in možnih tveganjih jemanja tega zdravila med nosečnostjo.
- **Zdravniku povejte, če dojite.** Med zdravljenjem z zdravilom Sandimmun dojenje ni priporočeno, saj ciklosporin, ki je zdravilna učinkovina, prehaja v materino mleko in lahko škoduje vašemu otroku.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Sandimmun vsebuje alkohol, kar bi lahko vplivalo na vašo sposobnost za upravljanje vozil in strojev.

### **Zdravilo Sandimmun vsebuje etanol**

Zdravilo Sandimmun vsebuje približno 12,0 vol. % etanola (alkohola), kar pomeni največ 500 mg na odmerek pri bolnikih s presadkom. Ta količina ustreza približno 15 ml piva oziroma 5 ml vina na odmerek.

Alkohol vam lahko škoduje, če imate težave z uživanjem alkohola, epilepsijo, poškodbo možganov, težave z jetri ali če ste noseči ali dojite. Škodljiv je lahko tudi v primeru, če zdravilo prejema otrok.

### **Zdravilo Sandimmun vsebuje ricinusovo olje**

Zdravilo Sandimmun vsebuje ricinusovo olje, ki lahko povzroča bolečine v želodcu in drisko.

### 3. Kako jemati zdravilo Sandimmun

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

Ne jemljite višjih odmerkov zdravila, kot vam jih predpiše zdravnik.

Vaš zdravnik bo prilagodil odmerek zdravila glede na vaše potrebe. Prevelika količina zdravila bi lahko škodovala vašim ledvicam. Redno boste opravljali krvne preiskave in obiskovali svojega zdravnika, zlasti po presaditvi. Tako boste imeli priložnost, da se z zdravnikom pogovorite o zdravljenju in o težavah, če bi do njih prišlo.

#### Koliko zdravila Sandimmun jemati

Zdravnik bo izbral pravi odmerek zdravila Sandimmun za vas. Višina odmerka je odvisna o vaše telesne mase in od bolezni, zaradi katere jemljete zdravilo. Zdravnik vam bo tudi povedal, kako pogosto morate jemati zdravilo.

- **Pri odraslih:**

- Presaditev organa, kostnega mozga ali matičnih celic**

- Celotni dnevni odmerek je običajno med 2 in 15 mg na kilogram telesne mase. Dnevni odmerek je treba razdeliti na dva odmerka.
  - Pred presaditvijo in takoj po njej običajno uporabljamo višje odmerke. Nižje odmerke uporabljamo kasneje, ko se presajeni organ ali kostni mozeg stabilizira.
  - Vaš zdravnik vam bo odmerek prilagodil tako, da bo za vas kar najbolj primeren. V ta namen pa morate opraviti nekaj krvnih preiskav.

- Endogeni uveitis**

- Celotni dnevni odmerek je običajno od 5 do 7 mg na kilogram telesne mase v dveh deljenih odmerkih.

- Nefrotski sindrom**

- Celotni dnevni odmerek za odrasle je običajno 5 mg na kilogram telesne mase v dveh deljenih odmerkih. Pri bolnikih, ki imajo težave z ledvicami, naj prvi odmerek, ki ga vzamejo čez dan, ne presega 2,5 mg na kilogram telesne mase.

- Huda oblika revmatoidnega artritisa**

- Celotni dnevni odmerek je običajno od 3 do 5 mg na kilogram telesne mase v dveh deljenih odmerkih.

- Psoriza in atopijski dermatitis**

- Celotni dnevni odmerek je običajno od 2,5 do 5 mg na kilogram telesne mase v dveh deljenih odmerkih.

- **Pri otrocih:**

- Nefrotski sindrom**

- Celotni dnevni odmerek za otroke je običajno 6 mg na kilogram telesne mase v dveh deljenih odmerkih. Pri bolnikih, ki imajo težave z ledvicami, naj prvi odmerek, ki ga vzamejo čez dan, ne presega 2,5 mg na kilogram telesne mase.

Natančno upoštevajte zdravnikova navodila in nikdar sami ne spreminjajte odmerkov, ne glede na to, kako dobro se počutite.

#### Če vam je zdravnik zamenjal eno peroralno obliko ciklosporina za drugo

Po prehodu z ene peroralne oblike ciklosporina na drugo:

- vas bo zdravnik nekaj časa še bolj natančno pregledoval.
- Morda boste imeli neželene učinke. Če pride do tega, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta. Morda vam bo moral zdravnik znižati odmerek. Odmerka si nikdar ne znižajte sami, če vam tako ne naroči zdravnik.

#### Kdaj jemati zdravilo Sandimmun

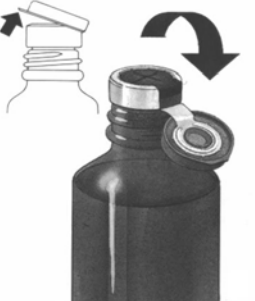
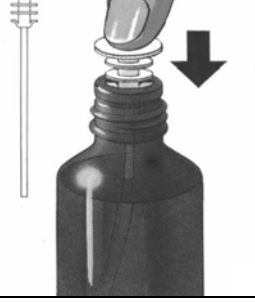
Zdravilo Sandimmun jemljite **vsak dan ob istem času**. To je zelo pomembno za bolnike po presaditvi.

### Kako jemati zdravilo Sandimmun

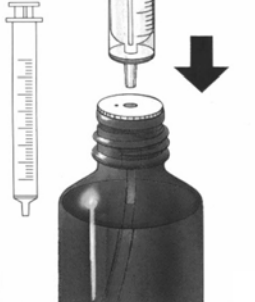
Celoten dnevni odmerek vedno vzemite v dveh deljenih odmerkih.

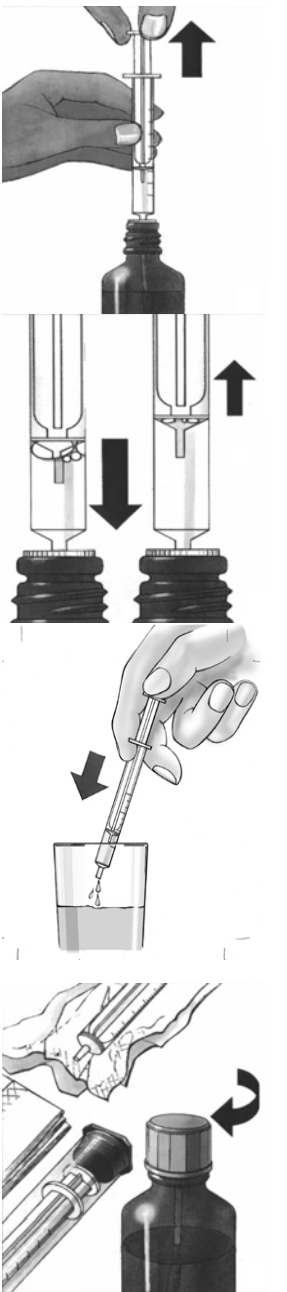
- Pri prvi uporabi izvedite korake od 1 do 9.
- Pri nadaljnji uporabi izvajajte korake od 5 do 9.

### Ko odprete novo steklenico s peroralno raztopino Sandimmun

|    |                                                                 |                                                                                       |
|----|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. | Dvignite poklopec na sredini kovinskega tesnilnega obroča.      |    |
| 2. | V celoti odtrgajte tesnilni obroč.                              |   |
| 3. | Odstranite črni zamašek in ga zavržite.                         |  |
| 4. | Čvrsto potisnite potopno cevko z belim čepom v vrat steklenice. |  |

### Odmerjanje volumna

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                       |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 5. | Glede na količino predpisanega odmerka izberite brizgo za odmerjanje: <ul style="list-style-type: none"><li>- Za 1 ml ali manj zdravila uporabite 1-mililitrsko brizgo.</li><li>- Za več kot 1 ml zdravila uporabite 4-mililitrsko brizgo.</li></ul> Nastavek brizge vstavite v potopno cevko z belim čepom. |  |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                      |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 6. | <p>Vlecite bat, dokler ne potegnete predpisane količine zdravila v brizgo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Spodnji del bata mora biti poravnan z oznako na brizgi, ki kaže količino zdravila.</li> </ul>                                                                                                                                   |  |
| 7. | <p>Bat nekajkrat potisnite gor in dol.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- S tem boste odstranili večje mehurčke zraka. Če v brizgi ostane nekaj manjših mehurčkov, to ni pomembno in nikakor ne vpliva na velikost odmerka.</li> </ul> <p>Prepričajte se, da je v brizgi prava količina zdravila. Nato vzemite brizgo iz steklenice.</p>      |                                                                                      |
| 8. | <p>Iztisnite zdravilo iz brizge v majhen stekleni kozarec (ne plastičen) z nekaj tekočine, najbolje s hladnim čokoladnim napitkom, mlekom sadnim sokom ali kolo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pazite, da se z brizgo pri tem ne dotaknete tekočine v kozarcu.</li> <li>- Premešajte in takoj spijte celotno vsebino kozarca.</li> </ul> |                                                                                      |
| 9. | <p>Po uporabi obrišite brizgo samo z zunanje strani s suho krpo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Brizgo nato spravite nazaj v tulec.</li> <li>- Bel čep s potopno cevko pustite v steklenici.</li> <li>- Steklenico zaprite s priloženo zaporko.</li> </ul>                                                                                |                                                                                      |
|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                      |

### Kako dolgo je treba jemati zdravilo Sandimmun

Zdravnik vam bo povedal, kako dolgo boste morali jemati zdravilo Sandimmun, kar je odvisno od tega, ali ga jemljete po presaditvi, za zdravljenje hude oblike kožne bolezni, revmatoidnega artritisa, uveitisa ali nefrotskega sindroma. Za zdravljenje hude oblike atopijskega dermatitisa traja zdravljenje običajno 8 tednov.

Zdravilo Sandimmun jemljite tako dolgo, kot vam naroči zdravnik.

Če vas zanima, kako dolgo je treba jemati zdravilo Sandimmun, se pogovorite s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

### Če ste vzeli večji odmerek zdravila Sandimmun, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč zdravila, takoj obvestite zdravnika ali pojdite v najbližjo bolnišnično enoto nujne medicinske pomoči. Morda boste potrebovali zdravniško pomoč.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Sandimmun**

- Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite nanj. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, izpustite pozabljeni odmerek in nadaljujte po ustaljenem razporedu.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

### **Če ste prenehali jemati zdravilo Sandimmun**

Ne prenehajte jemati zdravila Sandimmun, razen če vam tako naroči zdravnik.

Tudi če se počutite dobro, nadaljujte z jemanjem zdravila Sandimmun. Prekinitev zdravljenja z zdravilom Sandimmun lahko poveča tveganje za zavrnitev presajenega organa.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### **Nekateri neželeni učinki so lahko resni**

Če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov, **takoj obvestite zdravnika**:

- kot druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, lahko tudi ciklosporin ovira sposobnost telesa, da se brani pred okužbo, in tako omogoča razvoj tumorjev ali drugih vrsta raka, zlasti kožnega raka; znaka okužbe sta lahko zvišana telesna temperatura in vneta grlo oziroma žrelo;
- če opazite spremembe vida, če svojih gibov ne morete več usklajevati, če postanete nerodni, se vam slabša spomin, če težko govorite ali težko razumete, kar govorijo drugi, ali če vam oslabijo mišice, so to lahko znaki in simptomi možganske okužbe, ki jo imenujemo progresivna multifokalna levkoencefalopatija;
- možganske okvare z znaki, kot so epileptični napad, zmedenost, dezorientiranost, zmanjšana odzivnost, osebnostne spremembe, huda tesnoba z nemirom (agitacija), nespečnost, motnje vida, slepota, koma, ohromelost dela ali celega telesa, trd vrat, izguba koordinacije gibov s prisotnimi ali odsotnimi težavami z govorjenjem ali premikanjem oči;
- otekanje zadajšnjega dela očesa, ki je lahko povezano z zamegljenim vidom, in možnost okvare vida zaradi povečanega pritiska v glavi (benigna intrakranialna hipertenzija);
- težave z jetri in okvara jeter s prisotno ali odsotno rumeno obarvanostjo kože in oči, občutek slabosti, izguba apetita in temno obarvan urin;
- okvara ledvic, zaradi katere lahko pride do močno zmanjšanega izločanja urina;
- znižano število eritrocitov ali trombocitov, ki je povezano z bledico, z utrujenostjo, z zadihanostjo, s temno obarvanim urinom (kar so znaki razpadanja eritrocitov), s pojavljanjem podplutb ali s krvavitvami brez očitnega vzroka, z zmedenostjo, z dezorientiranostjo, z zmanjšano stopnjo pozornosti in z ledvičnimi težavami.

### **Drugi neželeni učinki vključujejo:**

**Zelo pogosti neželeni učinki:** *Ti neželeni učinki se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 ljudi.*

- težave z ledvicami
- visok krvni tlak
- glavobol
- neobvladljivo tresenje telesa
- prekomerna poraščenost po obrazu in telesu
- zvišana raven lipidov v krvi

Če vas kateri koli od teh učinkov huje prizadene, **obvestite svojega zdravnika**.

**Pogosti neželeni učinki:** *Ti neželeni učinki se lahko pojavijo pri 1 do 10 od 100 ljudi.*

- epileptični napadi
- težave z jetri

- zvišana raven sladkorja v krvi
- utrujenost
- izguba apetita
- navzea (občutek slabosti), bruhanje, bolečine v trebuhu, zaprtje, driska
- prekomerna poraščenost
- akne, vročinski oblivi
- zvišana telesna temperatura
- znižano število levkocitov
- občutek odrevenelosti ali mravljinčenje
- bolečine v mišicah, mišični krči
- želodčni ulkus (razjeda)
- preraščanje tkiva dlesni preko zob
- zvišana raven sečne kisline ali kalija v krvi, znižana raven magnezija v krvi

Če vas kateri koli od teh učinkov huje prizadene, **obvestite svojega zdravnika.**

**Občasni neželeni učinki:** *Ti neželeni učinki se lahko pojavijo pri 1 do 10 od 1.000 ljudi.*

- simptomi možganskih okvar, ki lahko vključujejo nenadne epileptične napade, duševno zmedenost, nespečnost, dezorientiranost, motnje vida, nezavest, občutek šibkosti v okončinah, oteženo premikanje
- izpuščaj
- generaliziran (splošen) edem (oteklina)
- povečanje telesne mase
- znižano število eritrocitov, znižano število trombocitov v krvi, kar lahko poveča možnost krvavitve

Če vas kateri koli od teh učinkov huje prizadene, **obvestite svojega zdravnika.**

**Redki neželeni učinki:** *Ti neželeni učinki se lahko pojavijo pri 1 do 10 od 10.000 ljudi.*

- prizadetost živcev z odrevenelostjo ali mravljinčenjem v prstih rok in nog
- vnetje trebušne slinavke s hudo bolečino v zgornjem delu trebuha
- oslabelost mišic, izguba mišične moči, bolečine v mišicah nog, rok ali drugje po telesu
- razpadanje eritrocitov, ki vključuje težave z ledvicami skupaj s simptomi, kot so otekanje v obraz, trebuh, roke in/ali stopala, zmanjšano izločanje vode z urinom, oteženo dihanje, bolečine v prsih, epileptični napadi, nezavest
- motnje menstrualnega ciklusa, povečanje dojk pri moškem

Če vas kateri koli od teh učinkov huje prizadene, **obvestite svojega zdravnika.**

**Zelo redki neželeni učinki:** *Ti neželeni učinki se lahko pojavijo pri 1 do 10 od 100.000 ljudi.*

- otekanje na zadnjem delu očesa, ki je lahko povezano s povečanjem tlaka v glavi in motnjami vida

Če vas to huje prizadene, **obvestite svojega zdravnika.**

**Drugi neželeni učinki z neznano pogostnostjo:** Pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

- resne težave z jetri z in brez porumenenja oči ali kože, z navzeo (občutkom slabosti), z izgubo apetita, s temno obarvanim urinom in z otekanjem v obraz, stopala, roke in/ali celo telo
- podkožne krvavitve ali vijolične lise v koži (podplutbe), nenadna krvavitev brez očitnega vzroka
- migrena ali hud glavobol, pogosto z občutkom slabosti (z navzeo), z bruhanjem in s preobčutljivostjo na svetlobo

Če vas kateri koli od teh učinkov huje prizadene, **obvestite svojega zdravnika.**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite morebitne neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

**Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih**

Pri otrocih in mladostnikih ni pričakovati dodatnih neželenih učinkov v primerjavi z odraslimi.

## 5. Shranjevanje zdravila Sandimmun

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini.
- Shranjujete pri sobni temperaturi (15 °C do 30 °C).
- Ne shranjujte v hladilniku.
- Če zdravilo pomotoma postavite v hladilnik, ga pred ponovno uporabo pustite zunaj, da doseže sobno temperaturo. Kosmiči ali manjša usedlina v zdravilu ne vplivajo na delovanje zdravila in na njegovo varnost, pa tudi priprave pravilnega odmerka z brizgo ne motijo.
- Vsebina steklenice je stabilna 2 meseca po odprtju. Po 2 mesecih je treba odpreti novo steklenico.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Sandimmun

- Zdravilna učinkovina je ciklosporin. En mililiter peroralne raztopine vsebuje 100 mg ciklosporina.
- Druge sestavine zdravila so brezvodni etanol, interesterificirano koruzno olje in rafinirano koruzno olje.

### Izgled zdravila Sandimmun in vsebina pakiranja

Zdravilo Sandimmun je na voljo v obliki peroralne raztopine, ki je bistra rumena do rumeno rjava tekočina z manjšo količino zelo fine usedline.

Na voljo je v 50-mililitrski rjavi steklenici z dvema priloženima brizgama za pripravljanje pravilnega odmerka.

- 1-mililitrska brizga je namenjena odmerjanju volumnov, ki so manjši ali enaki 1 ml. Vsaka oznaka na brizgi pomeni 0,05 ml raztopine, ta volumen pa vsebuje 5 mg ciklosporina.
- 4-mililitrska brizga je namenjena odmerjanju volumnov, ki so večji od 1 ml in segajo do 4 ml. Vsaka oznaka na brizgi pomeni 0,1 ml raztopine, ta volumen pa vsebuje 10 mg ciklosporina.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

[izpolni država članica]

{Ime in naslov}

{tel.}

{faks}

{e-pošta}

**Zdravilo je v državah članicah EGP pridobilo dovoljenje za promet z naslednjimi imeni:**

{Ime države članice} {Ime zdravila}

{Ime države članice} {Ime zdravila}

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano {MM/LLLL}**

[izpolni država članica]

## Navodilo za uporabo

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

ciklosporin

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Sandimmun in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden vam dajo zdravilo Sandimmun
3. Kako uporabljati zdravilo Sandimmun
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Sandimmun
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Sandimmun in za kaj ga uporabljamo

##### Kaj je zdravilo Sandimmun

Vaše zdravilo se imenuje Sandimmun in vsebuje zdravilno učinkovino ciklosporin. Koncentrat uporabimo za pripravljanje raztopine, ki jo bolniku odmerimo z intravensko infuzijo. Sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo imunosupresivna zdravila. Ta zdravila uporabljamo za zmanjševanje imunskega odziva v telesu.

##### Za kaj uporabljamo zdravilo Sandimmun in kako deluje

Zdravilo Sandimmun uporabljamo za zaviranje imunskega sistema v telesu po presaditvi organa, vključno z presaditvijo kostnega mozga in matičnih celic. Zdravilo preprečuje zavrnitev presajenega organa tako, da zavira razvoj določenih celic, ki bi sicer napadle presajeno tkivo.

#### 2. Kaj morate vedeti, preden vam dajo zdravilo Sandimmun

Zdravilo Sandimmun vam sme predpisati samo zdravnik, ki ima izkušnje s presaditvami.

Skrbno se ravnajte po vseh navodilih vašega zdravnika, tudi če se razlikujejo od splošnih informacij v tem navodilu za uporabo.

##### Ne uporabljajte zdravila Sandimmun:

- če ste alergični na ciklosporin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6; glejte tudi besedilo pod naslovom "Sandimmun vsebuje ricinusovo olje in etanol");
- skupaj s pripravki, ki vsebujejo *Hypericum perforatum* (šentjanževko);
- skupaj s pripravki, ki vsebujejo *dabigatran eteksilat* (za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov po operaciji) *ali bosentan in aliskiren* (za zniževanje visokega krvnega tlaka).

Če zgornje velja za vas, ne uporabljajte zdravila Sandimmun, ampak to **povejte svojemu zdravniku**. Če ste negotovi, se pred začetkom jemanja zdravila Sandimmun posvetujte s svojim zdravnikom.

## **Opozorila in previdnostni ukrepi**

### **Pred in med zdravljenjem z zdravilom Sandimmun morate takoj obvestiti zdravnika:**

- če imate znake okužbe, kot sta zvišana telesna temperatura ali vneto grlo oziroma žrelo. Zdravilo Sandimmun zavira imunski sistem v telesu in lahko oslabi obrambno sposobnost telesa proti okužbam.
- če imate težave z jetri.
- če imate težave z ledvicami. Zdravnik bo redno izvajal krvne preiskave in vam po potrebi prilagodil odmere zdravila.
- če se vam zviša krvni tlak. Zdravnik vam bo redno meril krvni tlak in vam predpisal zdravilo za zniževanje krvnega tlaka, če bo potrebno.
- če imate znižano koncentracijo magnezija v telesu. Zdravnik vam bo morda svetoval uživanje nadomestkov z magnezijem, zlasti v obdobju takoj po operaciji presadka.
- če imate zvišano koncentracijo kalija v krvi.
- če imate protin.
- če morate prejeti cepivo.

Če pred začetkom zdravljenja ali v času zdravljenja z zdravilom Sandimmun pride do katere od zgoraj navedenih težav, takoj obvestite zdravnika.

### **Izpostavljanje sončni svetlobi in zaščita pred soncem**

Zdravilo Sandimmun zavira imunski sistem. To lahko poveča tveganje za razvoj raka, zlasti raka kože in limfatičnega sistema. Izpostavljenost sončni in ultravijolični (UV) svetlobi omejite tako, da:

- nosite ustrezna zaščitna oblačila.
- na kožo pogosto nanašate sredstva z visokim zaščitnim faktorjem.

### **Posvetujte se z zdravnikom, preden začnete prejemati zdravilo Sandimmun:**

- če imate ali ste imeli kdaj prej težave z alkoholom,
- če imate epilepsijo,
- če imate kakršnekoli težave z jetri,
- če ste noseči,
- če dojite,
- če je zdravilo predpisano otroku.

Če karkoli od navedenega velja za vas (oziroma če o tem niste prepričani), povejte svojemu zdravniku, preden začnete prejemati zdravilo Sandimmun. To je pomembno zato, ker zdravilo vsebuje alkohol (glejte poglavje v nadaljevanju "Zdravilo Sandimmun vsebuje makrogolglicerol ricinolat in etanol").

### **Preiskave v času zdravljenja z zdravilom Sandimmun**

Vaš zdravnik vam bo pregledoval:

- **koncentracije ciklosporina v krvi**, zlasti pri bolnikih po presaditvi,
- **krvni tlak** pred začetkom zdravljenja in redno v času zdravljenja,
- delovanje **jeter in ledvic**,
- koncentracijo **maščob (lipidov) v krvi**.

Če vas zanima, kako zdravilo Sandimmun deluje ali zakaj so vam predpisali to zdravilo, se obrnite na svojega zdravnika.

### **Otroci in mladostniki**

Na voljo je le malo izkušenj z uporabo zdravila Sandimmun pri otrocih.

### **Populacija starejših (starih 65 let ali več)**

Izkušenj z uporabo zdravila Sandimmun pri starejših je malo. Zdravnik mora spremljati delovanje vaših ledvic.

### **Druga zdravila in zdravilo Sandimmun**

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda

začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če pred začetkom ali v času jemanja zdravila Sandimmun jemljete katero od naslednjih zdravil:

- zdravila, ki vplivajo na raven kalija, kar vključuje zdravila in nadomestke, ki vsebujejo kalij, diuretike (tablete za odvajanje vode), ki varčujejo s kalijem, in določena zdravila za zniževanje krvnega tlaka,
- metotreksat, ki ga uporabljamo za zdravljenje raka, hude oblike luskavice in hude oblike revmatoidnega artritisa,
- zdravila, ki zvišujejo ali znižujejo koncentracijo ciklosporina (zdravilne učinkovine v zdravilu Sandimmun) v krvi. Zdravnik bo verjetno preveril koncentracijo ciklosporina v vaši krvi, kadar vam bo uvedel ali ukinil katero od drugih zdravil.
  - zdravila, ki lahko zvišajo koncentracijo zdravila Sandimmun: antibiotiki (na primer eritromicin, azitromicin), protiglivična zdravila (vorikonazol, itrakonazol), zdravila za zdravljenje bolezni srca in visokega krvnega tlaka (diltiazem, nikardipin, verapamil, amiodaron), metoklopramid (proti občutku slabosti), peroralni kontraceptivi, danazol (za zdravljenje menstrualnih motenj), zdravila za zdravljenje protina (alopurinol), holna kislina in njeni derivati (za zdravljenje žolčnih kamnov), zaviralci proteaze za zdravljenje okužbe z virusom HIV, imatinib (za zdravljenje levkemije in raka), kolhicin, telaprevir (za zdravljenje hepatitisa C)
  - zdravila, ki lahko znižajo koncentracijo ciklosporina v krvi: barbiturati (uspavala), določeni antikonvulzivi (na primer karbamazepin, fenitoin), oktreotid (za zdravljenje akromegalije ali nevroendokrinih tumorjev v črevesju), protibakterijska zdravila za zdravljenje tuberkuloze, orlistat (za zmanjševanje telesne mase), zeliščna zdravila, ki vsebujejo šentjanževko, tiklopidin (ki ga uporabljamo po možganski kapi), določena zdravila, ki znižujejo krvni tlak (bosentan) in terbinafin (protiglivično zdravilo, ki ga uporabljamo za zdravljenje okužb nohtov in med prsti na stopalih),
- zdravila, ki lahko škodljivo vplivajo na ledvice, kot so protibakterijska zdravila (gentamicin, tobramicin, ciprofloksacin), protiglivična zdravila, ki vsebujejo amfotericin B, zdravila za zdravljenje okužbe sečil, ki vsebujejo trimetoprim, zdravila za zdravljenje raka, ki vsebujejo melfalan, zdravila za zmanjševanje količine kisline v želodcu (zaviralci izločanja kisline, kot so zaviralci histaminskih receptorjev H<sub>2</sub>), takrolimus, zdravila proti bolečinam (nesteroidna protivnetna zdravila, kot je diklofenak), derivati fibrične kisline, s katerimi znižujemo raven maščob v krvi
- nifedipin (za zdravljenje visokega krvnega tlaka in bolečin v predelu srca): če v času jemanja ciklosporina jemljete tudi nifedipin, vam lahko otečejo dlesni oziroma se tkivo dlesni razširi preko zob,
- digoksin (za zdravljenje težav s srcem), zdravila za zniževanje ravni holesterola (zaviralce reduktaze HMG-CoA, ki jih imenujemo statini), prednizolon, etopozid (za zdravljenje raka), repaglinid (peroralno zdravilo za sladkorno bolezen), imunosupresivni zdravili (everolimus, sirolimus), ambrisentan in posebna zdravila proti raku, imenovana antraciklini (na primer doksorubicin).

Če karkoli od navedenega velja za vas (ali če o tem niste prepričani), se pogovorite s svojim zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete jemati zdravilo Sandimmun.

### **Sandimmun skupaj s hrano in pijačo**

Zdravila Sandimmun ne jemljite sočasno z grenivko ali s sokom grenivke, ker bi to lahko vplivalo na delovanje zdravila Sandimmun.

### **Nosečnost in dojenje**

Posvetujte se s svojim zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete jemati to zdravilo. Vaš zdravnik vam bo pojasnil možna tveganja, ki so povezana z jemanjem zdravila Sandimmun med nosečnostjo.

- **Zdravniku povejte, če ste noseči ali nameravate zanositi.** Izkušnje z zdravilom Sandimmun v nosečnosti so omejene. Na splošno velja, da zdravila Sandimmun ne smete jemati med nosečnostjo. Če to zdravilo morate jemati, se boste z zdravnikom pogovorili o koristih in

- možnih tveganjih jemanja tega zdravila med nosečnostjo.
- **Zdravniku povejte, če dojite.** Med zdravljenjem z zdravilom Sandimmun dojenje ni priporočeno, saj ciklosporin, ki je zdravilna učinkovina, prehaja v materino mleko in lahko škoduje vašemu otroku.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Sandimmun vsebuje alkohol, kar bi lahko vplivalo na vašo sposobnost za upravljanje vozil in strojev.

### **Zdravilo Sandimmun vsebuje makroglicerol ricinolat in etanol**

Zdravilo Sandimmun koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje makroglicerol ricinolat, ki lahko povzroča hude alergijske reakcije.

Zdravilo Sandimmun koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje približno 34,4 % volumnskega deleža etanola (alkohola). 100-miligramski odmerek zdravila Sandimmun vsebuje 556 mg etanola, kar ustreza skoraj 15 ml piva ali 5 ml vina.

Alkohol vam lahko škoduje, če imate težave z uživanjem alkohola, epilepsijo, poškodbo možganov, težave z jetri ali če ste noseči ali dojite. Škodljiv je lahko tudi v primeru, če zdravilo prejema otrok.

## **3. Kako uporabljati zdravilo Sandimmun**

Natančno upoštevajte navodila svojega zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte s svojim zdravnikom.

### **Koliko zdravil Sandimmun boste prejeli**

Vaš zdravnik bo določil pravi odmerek zdravila Sandimmun za vas. Odmerek je odvisen od vaše telesne mase in stanja, zaradi katerega prejimate zdravilo.

- Celotni dnevni odmerek je običajno med 3 in 5 mg na kilogram telesne mase in ga običajno prejmete v dveh deljenih odmerkih.
- Pred presaditvijo in takoj po njej običajno uporabljamo višje odmerke. Nižje odmerke uporabljamo kasneje, ko se presajeni organ ali kostni mozeg stabilizira.
- Vaš zdravnik vam bo odmerek prilagodil tako, da bo za vas kar najbolj primeren. V ta namen pa morate opraviti nekaj krvnih preiskav.

### **Kako je treba uporabljati zdravilo Sandimmun**

Zdravilo je treba razredčiti s fiziološko raztopino soli ali s 5-odstotno raztopino glukoze, prejeli pa ga boste s počasno infuzijo.

### **Kako dolgo boste prejeli zdravilo Sandimmun**

Takoj ko bo mogoče, boste prešli na uporabo ciklosporina v obliki kapsul ali peroralne raztopine (obe navedeni obliki zdravila zaužijete).

### **Če ste prejeli večji odmerek zdravila Sandimmun, kot bi smeli**

Prevelik odmerek zdravila lahko škoduje ledvicam. Redno boste opravljali preiskave krvi in obiskovali bolnišnico, tako da se boste z zdravnikom lahko pogovorili o zdravljenju in morebitnih težavah, če bi do njih prišlo.

Če menite, da ste prejeli preveč zdravila Sandimmun, takoj obvestite zdravnika.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

##### **Nekateri neželeni učinki so lahko resni**

Če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov, **takoj obvestite zdravnika**:

- kot druga zdravila, ki zavirajo imunski sistem, lahko tudi ciklosporin ovira sposobnost telesa, da se brani pred okužbo, in tako omogoča razvoj tumorjev ali drugih vrsta raka, zlasti kožnega raka; znaka okužbe sta lahko zvišana telesna temperatura in vneto grlo oziroma žrelo;
- če opazite spremembe vida, če svojih gibov ne morete več usklajevati, če postanete nerodni, se vam slabša spomin, če težko govorite ali težko razumete, kar govorijo drugi, ali če vam oslabijo mišice, so to lahko znaki in simptomi možganske okužbe, ki jo imenujemo progresivna multifokalna levkoencefalopatija;
- možganske okvare z znaki, kot so epileptični napad, zmedenost, dezorientiranost, zmanjšana odzivnost, osebnostne spremembe, huda tesnoba z nemirom (agitacija), nespečnost, motnje vida, slepota, koma, ohromelost dela ali celega telesa, trd vrat, izguba koordinacije gibov s prisotnimi ali odsotnimi težavami z govorjenjem ali premikanjem oči;
- otekanje zadajšnjega dela očesa, ki je lahko povezano z zamegljenim vidom, in možnost okvare vida zaradi povečanega pritiska v glavi (benigna intrakranialna hipertenzija);
- težave z jetri in okvara jeter s prisotno ali odsotno rumeno obarvanostjo kože in oči, občutek slabosti, izguba apetita in temno obarvan urin;
- okvara ledvic, zaradi katere lahko pride do močno zmanjšane izločanje urina;
- znižano število eritrocitov ali trombocitov, ki je povezano z bledico, z utrujenostjo, z zadihanostjo, s temno obarvanim urinom (kar so znaki razpadanja eritrocitov), s pojavljanjem podplutb ali s krvavitvami brez očitnega vzroka, z zmedenostjo, z dezorientiranostjo, z zmanjšano stopnjo pozornosti in z ledvičnimi težavami.

##### **Drugi neželeni učinki vključujejo:**

**Zelo pogosti neželeni učinki:** *Ti neželeni učinki se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 ljudi.*

- težave z ledvicami
- visok krvni tlak
- glavobol
- neobvladljivo tresenje telesa
- prekomerna poraščenost po obrazu in telesu
- zvišana raven lipidov v krvi

Če vas kateri koli od teh učinkov huje prizadene, **obvestite svojega zdravnika**.

**Pogosti neželeni učinki:** *Ti neželeni učinki se lahko pojavijo pri 1 do 10 od 100 ljudi.*

- epileptični napadi
- težave z jetri
- zvišana raven sladkorja v krvi
- utrujenost
- izguba apetita
- navzea (občutek slabosti), bruhanje, bolečine v trebuhu, zaprtje, driska
- prekomerna poraščenost
- akne, vročinski oblivi
- zvišana telesna temperatura
- znižano število levkocitov
- občutek odrevenelosti ali mravljinčenje
- bolečine v mišicah, mišični krči
- želodčni ulkus (razjeda)
- preraščanje tkiva dlesni preko zob
- zvišana raven sečne kisline ali kalija v krvi, znižana raven magnezija v krvi

Če vas kateri koli od teh učinkov huje prizadene, **obvestite svojega zdravnika.**

**Občasni neželeni učinki:** *Ti neželeni učinki se lahko pojavijo pri 1 do 10 od 1.000 ljudi.*

- simptomi možganskih okvar, ki lahko vključujejo nenadne epileptične napade, duševno zmedenost, nespečnost, dezorientiranost, motnje vida, nezavest, občutek šibkosti v okončinah, oteženo premikanje
- izpuščaj
- generaliziran (splošen) edem (oteklina)
- povečanje telesne mase
- znižano število eritrocitov, znižano število trombocitov v krvi, kar lahko poveča možnost krvavitve

Če vas kateri koli od teh učinkov huje prizadene, **obvestite svojega zdravnika.**

**Redki neželeni učinki:** *Ti neželeni učinki se lahko pojavijo pri 1 do 10 od 10.000 ljudi.*

- prizadetost živcev z odrevenelostjo ali mravljinčenjem v prstih rok in nog
- vnetje trebušne slinavke s hudo bolečino v zgornjem delu trebuha
- oslabelost mišic, izguba mišične moči, bolečine v mišicah nog, rok ali drugje po telesu
- razpadanje eritrocitov, ki vključuje težave z ledvicami skupaj s simptomi, kot so otekanje v obraz, trebuh, roke in/ali stopala, zmanjšano izločanje vode z urinom, oteženo dihanje, bolečine v prsih, epileptični napadi, nezavest
- motnje menstrualnega ciklusa, povečanje dojk pri moškem

Če vas kateri koli od teh učinkov huje prizadene, **obvestite svojega zdravnika.**

**Zelo redki neželeni učinki:** *Ti neželeni učinki se lahko pojavijo pri 1 do 10 od 100.000 ljudi.*

- otekanje na zadnjem delu očesa, ki je lahko povezano s povečanjem tlaka v glavi in motnjami vida

Če vas to huje prizadene, **obvestite svojega zdravnika.**

**Drugi neželeni učinki z neznano pogostnostjo:** Pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov.

- resne težave z jetri z in brez porumenenja oči ali kože, z navzeo (občutkom slabosti), z izgubo apetita, s temno obarvanim urinom in z otekanjem v obraz, stopala, roke in/ali celo telo
- podkožne krvavitve ali vijolične lise v koži (podplutbe), nenadna krvavitev brez očitnega vzroka
- migrena ali hud glavobol, pogosto z občutkom slabosti (z navzeo), z bruhanjem in s preobčutljivostjo na svetlobo

Če vas kateri koli od teh učinkov huje prizadene, **obvestite svojega zdravnika.**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite morebitne neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu.

#### **Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih**

Pri otrocih in mladostnikih ni pričakovati dodatnih neželenih učinkov v primerjavi z odraslimi.

### **5. Shranjevanje zdravila Sandimmun**

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

### **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

**Kaj vsebuje zdravilo Sandimmun**

- Zdravilna učinkovina je ciklosporin. 1 ml koncentrata za pripravo raztopine za infundiranje vsebuje 50 mg ciklosporina.
- Druge sestavine zdravila so: brezvodni etanol, makrogolglicerol ricinolat.

**Izgled zdravila Sandimmun in vsebina pakiranja**

Zdravilo Sandimmun koncentrat za raztopino za infundiranje je na voljo v ampulah, ki vsebujejo 1 ml ali 5 ml koncentrata. Koncentrat je bistra rjavo rumena oljna tekočina. Iz te tekočine bosta vaš zdravnik ali vaša medicinska sestra pripravila raztopino, ki jo boste prejeli s počasno intravensko infuzijo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec**

[izpolni država članica]

{Ime in naslov}

{tel.}

{faks}

{e-pošta}

**Zdravilo je v državah članicah EGP pridobilo dovoljenje za promet z naslednjimi imeni:**

{Ime države članice} {Ime zdravila}

{Ime države članice} {Ime zdravila}

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano {MM/LLLL}**

[izpolni država članica]