

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ciclosporin Viatris 25 mg
Ciclosporin Viatris 50 mg
Ciclosporin Viatris 100 mg
mäkké kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ciclosporin Viatris 25 mg:
Jedna mäkká kapsula obsahuje 25 mg cyklosporínu.
Ciclosporin Viatris 50 mg:
Jedna mäkká kapsula obsahuje 50 mg cyklosporínu.
Ciclosporin Viatris 100 mg:
Jedna mäkká kapsula obsahuje 100 mg cyklosporínu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Jedna mäkká kapsula Ciclosporin Viatris 25 mg obsahuje 25,00 mg etanolu, 26 mg propylénglykolu a 95,00 mg hydroxystearoylmakrogol-glycerolu.
Jedna mäkká kapsula Ciclosporin Viatris 50 mg obsahuje 50,00 mg etanolu, 43 mg propylénglykolu a 190,00 mg hydroxystearoylmakrogol-glycerolu.
Jedna mäkká kapsula Ciclosporin Viatris 100 mg obsahuje 100,00 mg etanolu, 70 mg propylénglykolu a 380,00 mg hydroxystearoylmakrogol-glycerolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula.

Ciclosporin Viatris 25 mg: šedé želatínové kapsuly
Ciclosporin Viatris 50 mg: biele želatínové kapsuly
Ciclosporin Viatris 100 mg: šedé želatínové kapsuly

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Transplantačné indikácie

Transplantácia solídnych orgánov

Prevenia odvrhnutia štepu po transplantácii solídneho orgánu. Liečba celulárneho odvrhnutia transplantátu u pacientov, ktorí predtým dostávali iné imunosupresíva.

Transplantácia kostnej drene

Prevenca odvrhnutia štetu po alogénnej transplantácii kostnej drene a kmeňových buniek.
Prevenca alebo liečba choroby štep-proti-hostiteľovi (GVHD).

Netransplantačné indikácie

Endogénna uveitída

Liečba strednej alebo zadnej uveitídy neinfekčnej etiológie ohrozujúcej zrak u pacientov, u ktorých konvenčná liečba zlyhala alebo spôsobila neprijateľné vedľajšie účinky.

Liečba Behčetovej uveitídy s opakovanými zápalovými záchvatmi, postihujúcimi sietnicu u pacientov bez neurologických prejavov.

Nefrotický syndróm

Nefrotický syndróm závislý od steroidov alebo rezistentný voči steroidom, ktorý vznikol následkom primárnych ochorení glomerulov, napr. malých abnormalít glomerulov, fokálnej a segmentálnej glomerulosklerózy alebo membránovej glomerulonefritídy.

Ciclosporin Viartis možno použiť na dosiahnutie a udržanie remisií. Možno ho tiež použiť na udržanie remisie navodenej steroidmi, čo umožňuje ukončenie ich užívania.

Reumatoidná artritída

Liečba ťažkej, aktívnej reumatoidnej artritídy.

Psoriáza

Liečba ťažkej psoriázy u pacientov, u ktorých je konvenčná liečba nevhodná alebo neúčinná.

Atopická dermatitída

Ciclosporin Viartis je indikovaný u pacientov s ťažkou atopickou dermatitídou, keď sa vyžaduje systémová liečba.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Udávané rozmedzia dávok na perorálne podanie majú slúžiť iba ako usmernenie.

Denné dávky Ciclosporinu Viartis sa majú podávať rozdelené na dve dávky rovnomerne rozložené počas dňa. Odporúča sa, aby sa Ciclosporin Viartis podával podľa pravidelného plánu vzhľadom na dennú dobu a jedlá.

Ciclosporin Viartis má predpisovať iba lekár so skúsenosťami s imunosupresívnou liečbou a/alebo transplantáciou orgánov, alebo lekár, ktorý úzko spolupracuje s týmto špecialistom.

Transplantácia

Transplantácia solidných orgánov

Liečba Ciclosporinom Viatris sa má začať 12 hodín pred operáciou dávkou 10 až 15 mg/kg, podanou v dvoch dávkach. Táto dávka sa má ponechať ako denná dávka počas 1 až 2 týždňov po operácii, potom sa postupne znižuje podľa koncentrácií v krvi v súlade s národnými protokolmi imunosupresívnej liečby až do dosiahnutia odporúčanej udržiavacej dávky asi 2 až 6 mg/kg, ktorá sa podáva rozdelená na dve dávky.

Ak sa Ciclosporin Viatris podáva s inými imunosupresívami (napr. kortikosteroidmi alebo ako súčasť liečby troj- alebo štvorkombinácie liekov), môžu sa použiť nižšie dávky (napr. 3-6 mg/kg rozdelené na dve dávky ako začiatková liečba).

Transplantácia kostnej drene

Začiatková dávka sa má podať deň pred transplantáciou. Vo väčšine prípadov sa na tento účel zvolí cyklosporín koncentrát na infúzny roztok. Odporúčaná intravenózna dávka je 3 až 5 mg/kg/deň. V infúziách s týmto dávkovaním sa pokračuje do 2 týždňov bezprostredne po transplantácii, kým sa prejde na perorálnu udržiavaciu liečbu Ciclosporinom Viatris v denných dávkach približne 12,5 mg/kg, ktoré sa podávajú rozdelené na dve dávky.

V udržiavacej liečbe sa má pokračovať aspoň 3 mesiace (lepšie 6 mesiacov), kým sa dávka postupne zníži na nulu do 1 roka po transplantácii.

Ak sa na začatie liečby použije Ciclosporin Viatris, odporúčaná denná dávka je 12,5 až 15 mg/kg ktorá sa podáva rozdelená na dve dávky a začína sa ňou deň pred transplantáciou.

Pri gastrointestinálnych poruchách, ktoré by mohli znížiť absorpciu, môžu byť potrebné vyššie dávky Ciclosporinu Viatris alebo použitie intravenózne liečby cyklosporínom.

Po skončení liečby cyklosporínom vznikne u niektorých pacientov GVHD, ale opätovné začatie liečby zvyčajne vyvoláva priaznivú odpoveď. V týchto prípadoch sa má podať začiatková perorálna saturačná dávka 10 až 12,5 mg/kg, nasledovaná každodenným perorálnym podávaním udržiavacej dávky, ktorá predtým postačovala. Na liečbu miernej, chronickej GVHD sa majú použiť nízke dávky cyklosporínu.

Netransplantačné indikácie

Ak sa Ciclosporin Viatris používa v ktorejkoľvek zo zavedených netransplantačných indikácií, je potrebné dodržiavať nasledujúce všeobecné pravidlá:

Pred začiatkom liečby sa má aspoň dvomi meraniami spoľahlivo stanoviť východiskový stav funkcie obličiek. Odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (estimated glomerular filtration rate, eGFR) podľa vzorca MDRD sa môže použiť na odhad funkcie obličiek u dospelých a vhodný vzorec sa má použiť na stanovenie eGFR u pediatrických pacientov. Vzhľadom na to, že Ciclosporin Viatris môže spôsobiť zhoršenie funkcie obličiek, je nevyhnutné často kontrolovať funkciu obličiek. Ak eGFR klesne o viac ako 25 % pod východiskovú hodnotu pri viac ako jednom meraní, má sa dávkovanie Ciclosporinu Viatris znížiť o 25 % až 50 %. Ak pokles eGFR oproti východiskovej hodnote prekročí 35 %, treba zvážiť ďalšie zníženie dávky Ciclosporinu Viatris. Tieto odporúčania platia aj v prípade, že sú hodnoty pacienta stále v normálnom rozmedzí laboratória. Ak zníženie dávky nepostačuje na zlepšenie eGFR do jedného mesiaca, liečba Ciclosporinom Viatris sa musí ukončiť (pozri časť 4.4).

Vyžaduje sa pravidelná kontrola krvného tlaku.

Pred začiatkom liečby je potrebné stanoviť bilirubín a parametre na vyhodnotenie funkcie pečene a odporúča sa dôkladné sledovanie počas liečby. Stanovenie sérových lipidov, draslíka, horčíka a kyseliny močovej sa odporúča pred začiatkom liečby a pravidelne počas liečby.

Občasné sledovanie koncentrácií cyklosporínu v krvi môže mať význam pri netransplantačných indikáciách, napr. ak sa Ciclosporin Viatris podáva spolu s inými látkami, ktoré môžu ovplyvňovať farmakokinetiku cyklosporínu alebo v prípade nezvyčajnej klinickej odpovede (napr. nedostatočná účinnosť alebo zvýšená lieková intolerancia, ako je dysfunkcia obličiek).

Normálna je perorálna cesta podania. Ak sa použije infúzny koncentrát, má sa starostlivo zväziť podanie primeranej intravenózne dávky, ktorá zodpovedá perorálnej dávke. Odporúča sa konzultácia s lekárom, ktorý má skúsenosti s použitím cyklosporínu.

Okrem pacientov s endogénnou uveitídou ohrozujúcou zrak a detí s nefrotickým syndrómom, celková denná dávka nikdy nesmie prekročiť 5 mg/kg.

Na udržiavaciu liečbu sa má najnižšia účinná a dobre tolerovaná dávka stanoviť individuálne.

Liečbu Ciclosporinom Viatris je potrebné ukončiť u pacientov, u ktorých sa v danom čase (podrobné informácie pozri nižšie) nepodarí dosiahnuť adekvátnu odpoveď alebo účinná dávka nezodpovedá zavedeným bezpečnostným postupom.

Endogénna uveitída

Na dosiahnutie remisie sa odporúča začať dávkou 5 mg/kg/deň, ktorá sa podáva perorálne rozdelená na dve dávky, kým sa dosiahne remisia aktívneho uveálneho zápalu a zlepšenie zrakovej ostrosti. V refraktérnych prípadoch možno na obmedzený čas zvýšiť dávku na 7 mg/kg/deň.

Na dosiahnutie začiatkovej remisie alebo na potlačenie zápalových očných záchvatov možno pridať systémovú liečbu kortikosteroidmi v denných dávkach 0,2 až 0,6 mg/kg prednizónu, alebo ekvivalent tejto dávky, ak situáciu nemožno dostatočne zvládnuť samotným Ciclosporinom Viatris. Dávku kortikosteroidov možno po 3 mesiacoch znížiť na najnižšiu účinnú dávku.

Na udržiavaciu liečbu sa má dávkovanie pomaly znižovať na najnižšiu účinnú hladinu, ktorá počas fáz remisie nemá prekročiť 5 mg/kg/deň.

Infekcie ako príčina uveitídy sa majú vylúčiť predtým, ako sa môžu použiť imunosupresíva.

Nefrotický syndróm

Na dosiahnutie remisie sa odporúčaná denná dávka podáva rozdelená na 2 perorálne dávky.

Ak je funkcia obličiek (okrem proteinúrie) normálna, odporúčaná denná dávka je nasledovná:

- dospelí: 5 mg/kg
- deti: 6 mg/kg

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nesmie začiatková dávka prekročiť 2,5 mg/kg/deň.

Kombinácia Ciclosporinu Viatris s nízkymi dávkami perorálnych kortikosteroidov sa odporúča, ak účinok samotného Ciclosporinu Viatris nie je uspokojivý, zvlášť u pacientov rezistentných voči steroidom.

Čas na zlepšenie je v závislosti od typu glomerulopatie od 3 do 6 mesiacov. Ak sa nepozoruje zlepšenie po tomto období, liečba Ciclosporinom Viatris sa má ukončiť.

Dávky sa majú individuálne upraviť podľa účinnosti (proteínúrie) a bezpečnosti, nemajú však prekročiť 5 mg/kg/deň u dospelých a 6 mg/kg/deň u detí.

Na udržiavaciu liečbu sa má dávka pomaly znižovať na najnižšiu účinnú hladinu.

Reumatoidná artritída

Počas prvých 6 týždňov liečby je odporúčaná dávka 3 mg/kg/deň, ktorá sa podáva perorálne rozdelená na 2 dávky. Ak je účinok nedostatočný, možno dennú dávku potom postupne zvyšovať podľa znášanlivosti, nemá však prekročiť 5 mg/kg. Na dosiahnutie plnej účinnosti môže byť potrebných až 12 týždňov liečby Ciclosporinom Viatris.

Na udržiavaciu liečbu sa dávka musí titrovať individuálne podľa znášanlivosti na najnižšiu účinnú hladinu.

Ciclosporin Viatris možno podávať v kombinácii s nízkymi dávkami kortikosteroidov a/alebo nesteroidovými antiflogistikami (NSAID) (pozri časť 4.4). Ciclosporin Viatris možno tiež kombinovať s nízkymi dávkami metotrexátu podávanými týždenne pacientom, u ktorých samotný metotrexát nevyvoláva dostatočnú odpoveď, na začiatku podávaním 2,5 mg/kg Ciclosporinu Viatris denne rozdelených na 2 dávky, s možnosťou zvýšenia dávky podľa znášanlivosti.

Psoriáza

Liečbu Ciclosporinom Viatris majú začať iba lekári, ktorí majú skúsenosti s diagnostikou a liečbou psoriázy. Vzhľadom na variabilitu tejto choroby sa musí pri liečbe postupovať individuálne. Na navodenie remisie sa odporúča začiatočná dávka 2,5 mg/kg/deň, ktorá sa podáva perorálne rozdelená na 2 dávky. Ak po 1 mesiaci nedôjde k zlepšeniu, môže sa denná dávka postupne zvyšovať, ale nemá prekročiť 5 mg/kg. Liečba sa má ukončiť u pacientov, u ktorých nemožno dosiahnuť dostatočné zlepšenie stavu psoriatických lézií počas 6 týždňov pri dávke 5 mg/kg/deň, alebo u ktorých účinná dávka nie je v súlade so zavedenými bezpečnostnými postupmi (pozri časť 4.4).

Začiatočné dávky 5 mg/kg/deň sú opodstatnené u pacientov, ktorých stav vyžaduje rýchle zlepšenie. Po dosiahnutí uspokojivej odpovede možno prestať užívať Ciclosporin Viatris a následný relaps zvládnuť opätovným podávaním Ciclosporinu Viatris v dávke, ktorá bola predtým účinná. U niektorých pacientov môže byť potrebná nepretržitá udržiavacia liečba.

Na udržiavaciu liečbu sa musia dávky individuálne titrovať na najnižšiu účinnú hladinu a nemajú prekročiť 5 mg/kg/deň.

Atopická dermatitída

Liečbu Ciclosporinom Viatris majú začať iba lekári, ktorí majú skúsenosti s diagnostikou a liečbou atopickej dermatitídy. Vzhľadom na variabilitu tejto choroby sa musí pri liečbe postupovať individuálne. Odporúčané dávky sú v rozmedzí 2,5 až 5 mg/kg/deň a podávajú sa perorálne, rozdelené na 2 dávky. Ak začiatočná dávka 2,5 mg/kg/deň nevyvolá uspokojivú odpoveď v priebehu 2 týždňov, dennú dávku možno rýchlo zvýšiť až na maximum 5 mg/kg. Vo veľmi ťažkých prípadoch je rýchle a primerané zvládnutie choroby pravdepodobnejšie pri začiatočnej dávke 5 mg/kg/deň. Po dosiahnutí uspokojivej odpovede možno dávku postupne znižovať a ak je to možné, má sa užívanie Ciclosporinu Viatris ukončiť. Následný relaps možno zvládnuť ďalším liečebným cyklom Ciclosporinom Viatris.

Hoci liečebný cyklus trvajúci 8 týždňov môže postačovať na vymiznutie ochorenia, preukázalo sa, že liečba trvajúca až 1 rok bola účinná a dobre tolerovaná, za predpokladu, že sa dodržia postupy monitorovania.

Zmena perorálnych liekových foriem cyklosporínu

Prechod z jednej perorálnej formy cyklosporínu na inú je potrebné vykonať pod dohľadom lekára, vrátane monitorovania koncentrácie cyklosporínu v krvi pacientov po transplantácii.

Osobitné skupiny

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Všetky indikácie

Cyklosporín sa iba minimálne eliminuje obličkami a jeho farmakokinetika nie je výrazne ovplyvnená poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2). Vzhľadom na jeho možné nefrotoxicke účinky (pozri časť 4.8) sa však odporúča starostlivo monitorovať funkciu obličiek (pozri časť 4.4).

Netransplantačné indikácie

Okrem pacientov liečených na nefrotický syndróm nemajú cyklosporín dostávať pacienti s poruchou funkcie obličiek (pozri časť o ďalších bezpečnostných opatreniach pri netransplantačných indikáciách v časti 4.4). Začiatková dávka u pacientov s nefrotickým syndrómom so zhoršenou funkciou obličiek nesmie prekročiť 2,5 mg/kg/deň.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Cyklosporín sa vo veľkej miere metabolizuje pečeňou. U pacientov s poruchou funkcie pečene možno pozorovať približne 2- až 3-násobné zvýšenie expozície cyklosporínu. Na udržanie koncentrácií v krvi v odporúčanom cieľovom rozmedzí (pozri časti 4.4 a 5.2) môže byť u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene potrebné znížiť dávku a odporúča sa monitorovať koncentrácie cyklosporínu v krvi až do dosiahnutia stabilných koncentrácií.

Pediatrická populácia

Do klinických štúdií boli zaradené deti staršie ako 1 rok. V niekoľkých klinických skúšaníach pediatrickí pacienti potrebovali a tolerovali vyššie dávky cyklosporínu na kg telesnej hmotnosti, ako boli dávky používané u dospelých.

Použitie Cyclosporinu Viatris u detí s netransplantačnými indikáciami inými ako nefrotický syndróm nemožno odporučiť (pozri časť 4.4).

Starší ľudia (vo veku 65 rokov a viac)

Skúsenosti s Cyclosporinom Viatris u starších ľudí sú obmedzené.

V klinických skúšaníach cyklosporínu pri reumatoidnej artritíde bola u pacientov vo veku 65 rokov alebo starších väčšia pravdepodobnosť vzniku systolickej hypertenzie počas liečby a zvýšenia kreatinínu v sére ≥ 50 % nad východiskovú hodnotu po 3 až 4 mesiacoch liečby.

Pri určovaní dávky u staršieho pacienta sa má postupovať opatrne, zvyčajne sa má začať na dolnej hranici rozmedzia dávok vzhľadom na vyššiu frekvenciu zhoršenej funkcie pečene, obličiek alebo srdca, sprievodné ochorenia alebo súbežnú liečbu a zvýšenú náchylnosť na infekcie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Kapsuly Ciclosporinu Viatris sa majú prehltnúť celé.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Kombinácia s liekmi, ktoré obsahujú *Hypericum perforatum* (ľubovník bodkovaný) (pozri časť 4.5).
- Kombinácia s liekmi, napr. bosentanom, dabigatranetexilátom a aliskirénom, ktoré sú substrátmi P-glykoproteínu (P-gp), efluxného transportéra mnohých liečiv, alebo bielkovinových transportérov organických aniónov (OATP) a ktorých zvýšené koncentrácie v plazme sa spájajú so závažnými a/alebo život ohrozujúcimi udalosťami (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Lekársky dohľad

Ciclosporin Viatris majú predpisovať len lekári, ktorí majú skúsenosti s imunosupresívnou liečbou a ktorí môžu zaistiť primerané následné sledovanie pacienta, vrátane pravidelného celkového vyšetrenia, merania krvného tlaku a kontroly laboratórnych parametrov bezpečnosti. Pacientov po transplantácii, ktorí dostávajú tento liek, je potrebné sledovať v zariadeniach s náležitým laboratórnym a ďalším zdravotníckym vybavením. Lekár zodpovedný za udržiavaciu liečbu má dostať kompletnú informáciu potrebnú pri ďalšej starostlivosti o pacienta.

Lymfómy a iné malignity

Tak ako iné imunosupresíva, aj cyklosporín zvyšuje riziko vzniku lymfómov a iných malignít, najmä kože. Zvýšené riziko zrejme súvisí skôr so stupňom a trvaním imunosupresie ako s použitím jednotlivých látok.

Liečebný režim, ak zahŕňa niekoľko imunosupresív (vrátane cyklosporínu), sa má preto používať opatrne, pretože môže mať za následok lymfoproliferatívne poruchy a nádory solídnych orgánov, niektoré s hlásenými úmrtiami.

Vzhľadom na možné riziko malignity kože je potrebné upozorniť pacientov liečených Ciclosporinom Viatris, obzvlášť tých, ktorí sú liečení na psoriázu alebo atopickú dermatitídu, že sa majú vyhýbať nadmernej nechránenej expozícii slnečnému žiareniu a nemajú súčasne dostať ožarovanie ultrafialovým žiarením B alebo fotochemoterapiu PUVA.

Infekcie

Tak ako iné imunosupresíva, aj cyklosporín zvyšuje náchylnosť pacientov na vznik rôznych bakteriálnych, hubových, parazitárnych a vírusových infekcií, často vyvolaných oportúnnymi patogénmi.

U pacientov liečených cyklosporínom sa pozorovala aktivácia latentných infekcií polyomavírusmi, ktoré môžu viesť k nefropatii asociovanej s polyomavírusmi (PVAN), najmä k BK vírusovej nefropatii (BKVN) alebo k progresívnej multifokálnej leukoencefalopatii (PML) asociovanej s vírusom JC. Tieto stavy často súvisia s vysokou celkovou imunosupresívnou záťažou a je potrebné vziať ich do úvahy pri diferenciálnej diagnostike u imunosuprimovaných pacientov so zhoršujúcou sa funkciou obličiek alebo s neurologickými symptómami. Zaznamenali sa závažné a/alebo fatálne následky. Účinné preventívne a terapeutické postupy sa majú použiť hlavne u pacientov, ktorí dostávajú kombinovanú dlhodobú imunosupresívnu liečbu.

Nefrotoxická

Ako častá a potenciálne závažná komplikácia počas liečby Ciclosporinom Viatris sa môže vyskytnúť zvýšenie sérového kreatinínu a močoviny. Tieto funkčné zmeny závisia od dávky, sú spočiatku reverzibilné a zvyčajne reagujú na zníženie dávky. Počas dlhodobej liečby môžu u niektorých pacientov vzniknúť v obličkách štrukturálne zmeny (napr. intersticiálna fibróza), ktoré je potrebné u pacientov s transplantátom obličky odlišiť od zmien spôsobených chronickou rejekeiou. Časté monitorovanie funkcie obličiek sa preto vyžaduje podľa národných smerníc pre danú indikáciu (pozri časti 4.2 a 4.8).

Hepatotoxicita

Ciclosporin Viatris môže tiež spôsobiť reverzibilné, od dávky závislé zvýšenie sérového bilirubínu a pečeňových enzýmov (pozri časť 4.8). U pacientov liečených cyklosporínom sa vyskytli vyžiadané a spontánne hlásenia o hepatotoxicite a poškodení funkcie pečene vrátane cholestázy, žltacky, hepatitídy a zlyhania pečene. Väčšina hlásení sa týkala pacientov s významnými sprievodnými ochoreniami, základnými ochoreniami a inými ovplyvňujúcimi faktormi, vrátane infekčných komplikácií a súbežne užívaných liekov s hepatotoxickým potenciálom. V niektorých prípadoch, najmä u pacientov po transplantácii, boli hlásené úmrtia (pozri časť 4.8). Vyžaduje sa dôsledné monitorovanie parametrov, ktorými sa hodnotí funkcia pečene, a pri abnormálnych hodnotách môže byť potrebné zníženie dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

Starší ľudia (vo veku 65 rokov a viac)

Monitorovaniu funkcie obličiek u starších pacientov sa má venovať mimoriadna pozornosť.

Monitorovanie koncentrácií cyklosporínu (pozri časť 4.2)

Keď sa u pacientov po transplantácii používa Ciclosporin Viatris, je rutinné monitorovanie koncentrácií cyklosporínu v krvi dôležitým bezpečnostným opatrením. Pri monitorovaní koncentrácií cyklosporínu v plnej krvi sa dáva prednosť použitiu špecifickej monoklonálnej protilátky (stanovenie nezmeneného liečiva); dá sa použiť aj metóda vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie (HPLC), ktorou sa tiež stanovuje nezmenené liečivo. Ak sa použije plazma alebo sérum, má sa postupovať podľa štandardného protokolu na separáciu (čas a teplota). Na začiatkové monitorovanie pacientov po transplantácii pečene sa majú použiť buď špecifické monoklonálne protilátky, alebo sa majú vykonať paralelné merania s použitím špecifických aj nešpecifických monoklonálnych protilátok, aby sa zaistilo dávkovanie, ktoré zabezpečí primeranú imunosupresiu.

U pacientov, ktorí nie sú po transplantácii, sa odporúča občasné sledovanie koncentrácií cyklosporínu v krvi, napr. keď sa Ciclosporin Viatris podáva súbežne s inými látkami, ktoré môžu ovplyvňovať farmakokinetiku cyklosporínu, alebo v prípade nezvyčajnej klinickej odpovede (napr. nedostatočná účinnosť alebo zvýšená lieková intolerancia, ako je dysfunkcia obličiek).

Je potrebné si uvedomiť, že koncentrácia cyklosporínu v krvi, plazme alebo sére je len jedným z mnohých faktorov, ktoré ovplyvňujú klinický stav pacienta. Získané výsledky preto majú slúžiť len ako návod na určenie dávkovania vo vzťahu k iným klinickým a laboratórnym parametrom.

Hypertenzia

Počas liečby Ciclosporinom Viatris sa vyžaduje pravidelné sledovanie krvného tlaku; ak sa vyvinie hypertenzia, musí sa začať vhodná antihypertenzívna liečba. Treba uprednostniť antihypertenzívum, ktoré neovplyvňuje farmakokinetiku cyklosporínu, napr. isradipín (pozri časť 4.5).

Zvýšenie krvných lipidov

Pretože sa pozorovalo reverzibilné mierne zvýšenie krvných lipidov vyvolané cyklosporínom, odporúča sa stanoviť lipidy pred liečbou a po prvom mesiaci liečby. Ak sa zistí zvýšenie hladiny lipidov, majú sa obmedziť tuky v potrave a ak je to potrebné, uvážiť zníženie dávky.

Hyperkaliémia

Cyklosporín zvyšuje riziko hyperkaliémie, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Opatrnosť je potrebná pri súbežnom podávaní cyklosporínu s liekmi šetriacimi draslík (napr. diuretikami šetriacimi draslík, inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE), antagonistami receptorov pre angiotenzín II) alebo liekmi obsahujúcimi draslík, ako aj u pacientov s diétou bohatou na draslík. V takýchto situáciách sa odporúča kontrolovať hladiny draslíka.

Hypomagneziémia

Cyklosporín zvyšuje klírens horčíka. Môže to mať za následok symptomatickú hypomagneziémiu, obzvlášť v období okolo transplantácie. Preto sa v peritransplantačnom období odporúča kontrolovať hladiny horčíka v sére, hlavne ak sú prítomné neurologické príznaky/prejavy. Ak sa to považuje za potrebné, majú sa podať doplnky horčíka.

Hyperurikémia

Opatrnosť je potrebná pri liečbe pacientov s hyperurikémiou.

Živé oslabené vakcíny

Počas liečby cyklosporínom môže byť vakcinácia menej účinná. Je potrebné vyhnúť sa použitiu živých oslabených vakcín (pozri časť 4.5).

Interakcie

Opatrnosť je potrebná pri súbežnom podávaní cyklosporínu s liekmi, ktoré podstatne zvyšujú alebo znižujú plazmatické koncentrácie cyklosporínu prostredníctvom inhibície alebo indukcie CYP3A4 a/alebo P-glykoproteínu (P-gp) (pozri časť 4.5).

Nefrotoxicita sa má monitorovať, keď sa začína používať cyklosporín spolu s liečivami, ktoré zvyšujú koncentrácie cyklosporínu, alebo s liečivami, ktoré vykazujú nefrotoxickú účinnosť (pozri časť 4.5). Klinický stav pacienta je potrebné pozorne sledovať. Môže byť potrebné monitorovanie koncentrácie cyklosporínu v krvi a úprava dávky cyklosporínu.

Súbežnému použitiu cyklosporínu a takrolimu je potrebné sa vyhnúť (pozri časť 4.5).

Cyklosporín je inhibítor CYP3A4, P-gp, ktorý je efluxným transportérom mnohých liečiv, a bielkovinových transportérov organických aniónov (OATP) a môže zvyšovať plazmatické koncentrácie súbežne užívaných liekov, ktoré sú substrátmi tohto enzýmu a/alebo transportérov. Pri súčasnom podávaní cyklosporínu s takými liekmi je potrebná opatrnosť alebo je potrebné sa ich súbežnému podávaniu vyhnúť (pozri časť 4.5). Cyklosporín zvyšuje expozíciu inhibítorom HMG-CoA-reduktázy (statíny). Pri súbežnom podávaní s cyklosporínom sa má dávkovanie statínov znížiť a súbežnému používaniu s niektorými statínmi je potrebné sa vyhnúť v súlade s odporúčaniami v ich súhrnoch charakteristických vlastností lieku. Liečba statínmi sa musí dočasne prerušiť alebo ukončiť u pacientov s prejavmi a príznakmi myopatie alebo u ktorých rizikové faktory predisponujú k ťažkému poškodeniu obličiek, vrátane sekundárneho zlyhania obličiek pri rabdomyolýze (pozri časť 4.5).

Po súbežnom podaní cyklosporínu a lerkanidipínu sa hodnota AUC lerkanidipínu zvýšila na trojnásobok a AUC cyklosporínu sa zvýšila o 21 %. Preto je potrebné vyhnúť sa simultánnej kombinácii cyklosporínu a lerkanidipínu. Podanie cyklosporínu 3 hodiny po lerkanidipíne nevyvolalo zmenu AUC lerkanidipínu, ale AUC cyklosporínu sa zvýšilo o 27 %. Táto kombinácia sa má preto podávať opatrne, s odstupom najmenej 3 hodín.

Ďalšie bezpečnostné opatrenia pri netransplantačných indikáciách

Pacientom s poruchou funkcie obličiek (okrem pacientov s nefrotickým syndrómom, ktorí majú prípustný stupeň poškodenia obličiek), nekontrolovanou hypertenziou, nekontrolovanými infekciami alebo akýmkoľvek druhom malignity sa cyklosporín nemá podávať.

Pred začiatkom liečby sa má spoľahlivo stanoviť východiskový stav funkcie obličiek aspoň dvomi meraniami eGFR. Funkcia obličiek sa musí vyšetrovať často počas liečby, aby sa mohlo upravovať dávkovanie (pozri časť 4.2).

Ďalšie opatrenia pri endogénnej uveitíde

Ciclosporin Viatris sa musí opatrne podávať pacientom s neurologickým Behçetovým syndrómom. Neurologický stav týchto pacientov je potrebné pozorne sledovať.

S použitím Ciclosporinu Viatris u detí s endogénnou uveitídou sú len obmedzené skúsenosti.

Ďalšie bezpečnostné opatrenia pri nefrotickom syndróme

Pacienti s abnormálnou východiskovou funkciou obličiek sa majú na začiatku liečiť dávkami 2,5 mg/kg denne a musia byť veľmi starostlivo sledovaní.

U niektorých pacientov môže byť ťažké zistiť poruchu funkcie obličiek vyvolanú cyklosporínom vzhľadom na zmeny funkcie obličiek, ktoré súvisia so samotným nefrotickým syndrómom. To vysvetľuje, prečo sa v zriedkavých prípadoch pozorovali zmeny štruktúry obličiek súvisiace s cyklosporínom bez zvýšenia kreatinínu v sére. U pacientov s nefropatiou s minimálnymi zmenami, závislou od steroidov, u ktorých liečba Ciclosporínom Viatris trvá dlhšie ako 1 rok, sa má zvážiť biopsia obličky.

U pacientov s nefrotickým syndrómom liečených imunosupresívami (vrátane cyklosporínu) sa príležitostne zaznamenal výskyt malignít (vrátane Hodgkinovho lymfómu).

Ďalšie opatrenia pri reumatoidnej artritíde

Po 6 mesiacoch liečby sa má funkcia obličiek vyšetriť každých 4 až 8 týždňov v závislosti od stabilizácie ochorenia, ďalšej súbežnej liečby a sprievodných ochorení. Častejšie kontroly sú potrebné, keď sa zvyšuje dávka Ciclosporinu Viatris, začína sa súbežná liečba nesteroidným protizápalovým liečivom alebo sa zvyšuje jeho dávka. Ukončenie liečby Ciclosporínom Viatris môže byť potrebné aj v prípade, keď nie je možné vhodnou liečbou zvládnuť hypertenziu, ktorá vznikla počas liečby.

Tak ako aj pri dlhodobej liečbe inými imunosupresívami, je potrebné pamätať na zvýšené riziko lymfoproliferatívnych porúch. Mimoriadne opatrne sa má postupovať, ak sa Ciclosporin Viatris používa v kombinácii s metotrexátom pre ich synergické nefrotoxické pôsobenie.

Ďalšie opatrenia pri psoriáze

Ukončenie liečby Ciclosporínom Viatris sa odporúča v prípade, keď nie je možné vhodnou liečbou zvládnuť hypertenziu, ktorá vznikla počas liečby.

Starší pacienti sa majú liečiť len pri invalidizujúcej psoriáze a zvlášť dôsledne sa má sledovať funkcia ich obličiek.

S použitím Ciclosporinu Viatris u detí so psoriázou sú len obmedzené skúsenosti.

U pacientov so psoriázou liečených cyklosporínom, tak ako aj u pacientov, ktorí dostávajú konvenčnú imunosupresívnu liečbu, sa zaznamenal vznik malignít (najmä kožných). Pri kožných léziách, ktoré nie sú pre psoriázu typické a pri ktorých je podozrenie, že sú maligne alebo premaligne, sa pred začatím liečby Ciclosporinom Viatris má vykonať biopsia. Pacienti s malignými alebo premalignými zmenami kože sa majú liečiť Ciclosporinom Viatris len po náležitej liečbe týchto lézií a ak nie je iná možnosť úspešnej liečby psoriázy.

U niekoľkých pacientov so psoriázou liečených Ciclosporinom Viatris sa vyskytli lymfoproliferatívne poruchy. Reagovali na okamžité vysadenie lieku.

Pacienti liečení Ciclosporinom Viatris sa nemajú súbežne liečiť ultrafialovým žiarením B alebo fotochemoterapiou PUVA.

Ďalšie opatrenia pri atopickej dermatitíde

Ukončenie liečby Ciclosporinom Viatris sa odporúča v prípade, keď nie je možné vhodnou liečbou zvládnuť hypertenziu, ktorá vznikla počas liečby Ciclosporinom Viatris.

S použitím Ciclosporinu Viatris u detí s atopickou dermatitídou sú obmedzené skúsenosti.

Starší pacienti sa majú liečiť len pri invalidizujúcej atopickej dermatitíde a zvlášť dôsledne sa má sledovať funkcia ich obličiek.

So vzplanutím atopickej dermatitídy sa bežne spája benígna lymfadenopatia, ktorá vždy zmizne spontánne alebo pri celkovom ústupe ochorenia.

Lymfadenopatia, ktorá sa pozoruje počas liečby cyklosporínom, sa má pravidelne sledovať.

Pri lymfadenopatii, ktorá pretrváva napriek zmierneniu ochorenia, sa ako bezpečnostné opatrenie má vykonať biopsia, aby sa vylúčila prítomnosť lymfómu.

Aktívne infekcie herpes simplex je potrebné nechať vymiznúť pred začiatkom liečby Ciclosporinom Viatris, nie sú však nevyhnutne dôvodom na vysadenie liečby, keď sa vyskytnú počas liečby, pokiaľ infekcia nie je závažná.

Kožné infekcie spôsobené *Staphylococcus aureus* nie sú absolútnou kontraindikáciou liečby Ciclosporinom Viatris, majú však byť kontrolované vhodným antibakteriálnym liekom. Je potrebné vyhnúť sa perorálne podávanému erytromycínu, o ktorom sa vie, že môže zvyšovať koncentráciu cyklosporínu v krvi (pozri časť 4.5). Ak nie je iná alternatíva, odporúča sa dôsledne sledovať hladiny cyklosporínu v krvi, funkciu obličiek a nežiaduce účinky cyklosporínu.

Pacienti liečení Ciclosporinom Viatris sa nemajú súčasne liečiť ultrafialovým žiarením B alebo fotochemoterapiou PUVA.

Použitie u pediatrických pacientov v netransplantačných indikáciách

Okrem liečby nefrotického syndrómu nie sú s Ciclosporinom Viatris dostatočné skúsenosti. Jeho použitie u detí vo veku do 16 rokov nemožno odporučiť v netransplantačných indikáciách s výnimkou nefrotického syndrómu.

Pomocné látky so známym účinkom

Etanol

Ciclosporin Viatrix 25 mg mäkké kapsuly obsahuje 25 mg etanolu v jednej kapsule.

Množstvo v každej kapsule zodpovedá menej ako 1 ml piva alebo 1 ml vína. Malé množstvo etanolu v tomto lieku nebude mať žiadne viditeľné účinky.

Ciclosporin Viatrix 50 mg mäkké kapsuly obsahuje 50 mg etanolu v jednej kapsule.

Množstvo v každej kapsule zodpovedá menej ako 2 ml piva alebo 1 ml vína. Malé množstvo etanolu v tomto lieku nebude mať žiadne viditeľné účinky.

Ciclosporin Viatrix 100 mg mäkké kapsuly obsahuje 100 mg etanolu v jednej kapsule.

Množstvo v každej kapsule zodpovedá menej ako 3 ml piva alebo 1 ml vína. Malé množstvo etanolu v tomto lieku nebude mať žiadne viditeľné účinky.

Propylénglykol

Ciclosporin Viatrix 25 mg mäkké kapsuly obsahuje 26 mg propylénglykolu v jednej kapsule.

Ciclosporin Viatrix 50 mg mäkké kapsuly obsahuje 43 mg propylénglykolu v jednej kapsule.

Ciclosporin Viatrix 100 mg mäkké kapsuly obsahuje 70 mg propylénglykolu v jednej kapsule.

Hydroxystearoylmakrogol-glycerol

Ciclosporin Viatrix obsahuje hydroxystearoylmakrogol-glycerol, ktorý môže vyvolať žalúdočné ťažkosti a hnačku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Liekové interakcie

Z mnohých liekov, pri ktorých sa zaznamenali interakcie s cyklosporínom, sa ďalej uvádzajú tie, ktorých interakcie sú primerane doložené a považujú sa za klinicky významné.

O rôznych látkach je známe, že buď zvyšujú, alebo znižujú hladiny cyklosporínu v plazme alebo celkovej krvi, zvyčajne inhibíciou alebo indukciou enzýmov, ktoré sa podieľajú na metabolizme cyklosporínu, najmä CYP 3A4.

Cyklosporín je tiež inhibítorom CYP3A4, glykoproteínu P, ktorý je efluxným transportérom mnohých liekov, a bielkovinových transportérov organických aniónov (OATP) a môže zvyšovať plazmatické koncentrácie súbežne podávaných liekov, ktoré sú substrátmi tohto enzýmu a/alebo transportérov.

Lieky, o ktorých je známe, že znižujú alebo zvyšujú biologickú dostupnosť cyklosporínu:

U pacientov po transplantácii sú potrebné časté merania koncentrácií cyklosporínu a v prípade potreby sa vyžaduje úprava dávkovania, najmä na začiatku alebo pri vysadení súbežne užívaného lieku. U pacientov s netransplantačnými indikáciami je vzťah medzi koncentráciou v krvi a klinickými účinkami menej jednoznačný. Ak sa súbežne podajú lieky, o ktorých je známe, že zvyšujú koncentráciu cyklosporínu, môže byť časté vyšetrenie funkcie obličiek a dôsledné monitorovanie vedľajších účinkov súvisiacich s cyklosporínom vhodnejšie, ako meranie koncentrácie v krvi.

Lieky, ktoré znižujú hladiny cyklosporínu

Predpokladá sa, že všetky induktory CYP3A4 a/alebo P-glykoproteínu (P-gp) znižujú koncentrácie cyklosporínu. Príklady liečiv, ktoré znižujú koncentrácie cyklosporínu, sú:

barbituráty, karbamazepín, oxkarbazepín, fenytoín; nafcilín, sulfadimidín i.v., probukol, orlistat, *Hypericum perforatum* (ľubovník bodkovaný), tiklopidín, sulfínpyrazón, terbinafín, bosentan.

Lieky, ktoré obsahujú *Hypericum perforatum* (ľubovník bodkovaný), sa nesmú používať súbežne s Ciclosporinom Viatrix pre riziko zníženia koncentrácie cyklosporínu v krvi a tým zníženia účinku (pozri časť 4.3).

Rifampicín indukuje metabolizmus cyklosporínu v čreve a pečeni. Počas súbežného podania môže byť potrebné dávky cyklosporínu zvýšiť na 3- až 5-násobok.

Oktreotid znižuje perorálnu absorpciu cyklosporínu a môže byť potrebné zvýšenie dávky cyklosporínu o 50 % alebo prechod na intravenózne podávanie.

Lieky, ktoré zvyšujú hladiny cyklosporínu

Všetky inhibítory CYP3A4 a/alebo P-glykoproteínu (P-gp) môžu viesť ku zvýšeniu koncentrácií cyklosporínu. Príklady sú:
nikardipín, metoklopramid, perorálne kontraceptíva, metylprednizolón (vysoké dávky), alopurinol, kyselina cholová a jej deriváty, inhibítory proteázy, imatinib, kolchicín, nefazodon.

Makrolidové antibiotiká: Erytromycín môže zvýšiť expozíciu cyklosporínu 4- až 7-násobne, čo má niekedy za následok nefrotoxicitu. Pri klaritromycíne bolo hlásené zdvojnásobenie expozície cyklosporínu.

Azitromycín zvyšuje koncentrácie cyklosporínu asi o 20 %.

Azolové antimykotiká: ketokonazol, flukonazol, itrakonazol a vorikonazol môžu viac ako zdvojnásobiť expozíciu cyklosporínu.

Verapamil zvyšuje koncentrácie cyklosporínu v krvi 2 až 3násobne.

Súbežné podanie s telaprevirom viedlo ku približne 4,64-násobnému zvýšeniu expozície cyklosporínu normalizovanej na dávku (AUC).

Amiodarón podstatne zvyšuje plazmatickú koncentráciu cyklosporínu súbežne so zvýšením sérového kreatinínu. Táto interakcia sa môže objaviť aj dlho po vysadení amiodarónu vzhľadom na jeho veľmi dlhý polčas (približne 50 dní).

Pri *danazole* bolo hlásené zvýšenie koncentrácií cyklosporínu v krvi približne o 50 %.

Diltiazem (v dávkach 90 mg/deň) môže zvýšiť plazmatické koncentrácie cyklosporínu až o 50 %.

Imatinib môže zvýšiť expozíciu cyklosporínu a C_{max} asi o 20 %.

Kanabidiol (inhibitor P-gp): Pri súbežnom podávaní s kanabidiolom boli hlásené zvýšené koncentrácie iného inhibítora kalcineurínu v krvi. Táto interakcia sa môže vyskytnúť v dôsledku inhibície efluxu črevným P-gp, čo vedie k zvýšenej biologickej dostupnosti inhibítora kalcineurínu. Cyklosporín a kanabidiol sa preto majú podávať súbežne s opatrnosťou, pričom je potrebné starostlivo sledovať vedľajšie účinky. U príjemcov transplantátu monitorujte minimálne koncentrácie cyklosporínu v plnej krvi a v prípade potreby upravte dávku cyklosporínu. U pacientov, ktorí nepodstúpili transplantáciu je potrebné zväziť monitorovanie koncentrácie cyklosporínu v krvi a v prípade potreby úpravu dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

Interakcie s jedlom

Pri súbežnom požití grapefruitu a grapefruitovej šťavy sa zaznamenalo zvýšenie biologickej dostupnosti cyklosporínu.

Kombinácie, ktoré zvyšujú riziko nefrotoxicity

Opatrnosť je potrebná pri použití cyklosporínu súbežne s inými liečivami, ktoré majú synergický nefrotoxický účinok, napr.: aminoglykozidy (vrátane gentamycínu, tobramycínu), amfotericín B, ciprofloxacín, vankomycín, trimetoprim (+sulfametoxazol); deriváty kyseliny nikotínovej (napr. bezafibrát, fenofibrát), NSAID (vrátane diklofenaku, naproxénu, sulindaku); melfalan, antagonisty histamínových receptorov H₂ (napr. cimetidín, ranitidín) a metotrexát (pozri časť 4.4).

Pri súbežnom užívaní lieku, ktorý môže vykazovať nefrotoxický synergický účinok, sa má dôsledne monitorovať funkcia obličiek. Pri významnom zhoršení funkcie obličiek sa má znížiť dávkovanie súbežne podávaného lieku alebo sa má zvážiť alternatívna liečba.

Súbežnému použitiu cyklosporínu a takrolimu je potrebné sa vyhnúť pre riziko nefrotoxicity a farmakokinetickú interakciu sprostredkovanú CYP3A4 a/alebo P-glycoproteínom (P-gp) (pozri časť 4.4).

Vplyv liečby DAA: počas liečby DAA môže byť zmenami funkcie pečene ovplyvnená farmakokinetika cyklosporínu, ktorá súvisí s klírensom vírusu HCV. Na zabezpečenie stálej účinnosti je potrebné dôkladné monitorovanie a možná úprava dávky cyklosporínu.

Účinky cyklosporínu na iné lieky

Cyklosporín je inhibítor CYP3A4, P-glykoproteínu (P-gp), ktorý je efluxným transportérom mnohých liekov (P-gp) a bielkovinových transportérov organických aniónov (OATP). Súbežné podanie cyklosporínu a liekov, ktoré sú substrátmi CYP3A4, P-gp a OATP, môže zvýšiť plazmatické koncentrácie súbežne podávaných liekov, ktoré sú substrátmi tohto enzýmu a/alebo transportéra.

Niektoré príklady sú uvedené nižšie:

Cyklosporín môže znižovať klírens digoxínu, kolchicínu, inhibítorov HMG-CoA-reduktázy (statínov) a etopozidu. Ak sa ktorýkoľvek z týchto liekov používa súbežne s cyklosporínom, je potrebné dôsledné klinické pozorovanie, aby sa umožnila včasná detekcia toxických prejavov lieku a následná redukcia jeho dávky alebo ukončenie jeho užívania. Pri súbežnom podaní s cyklosporínom sa má dávkovanie statínov znížiť a je potrebné vyhnúť sa súbežnému používaniu niektorých statínov v súlade s odporúčaniami v ich súhrne charakteristických vlastností lieku. Zmeny expozície bežne používaným statínom pri podávaní cyklosporínu sú zhrnuté v tabuľke 1. Liečba statínmi sa musí dočasne prerušiť alebo ukončiť u pacientov s prejavmi a príznakmi myopatie alebo u ktorých rizikové faktory predisponujú k ťažkému poškodeniu obličiek, vrátane sekundárneho zlyhania obličiek pri rabdomyolýze.

Tabuľka 1 Súhrn zmien expozície bežne používaných statínov s cyklosporínom

| Statín | Dostupné dávky | Násobok expozície ako zmena pri cyklosporíne |
|--------------|----------------|--|
| Atorvastatín | 10-80 mg | 8-10 |
| Simvastatín | 10-80 mg | 6-8 |
| Fluvastatín | 20-80 mg | 2-4 |
| Lovastatín | 20-40 mg | 5-8 |
| Pravastatín | 20-80 mg | 5-10 |
| Rosuvastatín | 5-40 mg | 5-10 |
| Pitavastatín | 1-4 mg | 4-6 |

Pri súbežnom podávaní cyklosporínu s lerkanidipínom sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.4).

Po súčasnom podaní cyklosporínu a aliskirénu, substrátu P-gp, sa C_{max} aliskirénu zvýšila približne 2,5-násobne a AUC približne 5-násobne. Farmakokinetický profil cyklosporínu sa však výrazne nezmenil. Súbežné podávanie cyklosporínu a aliskirénu sa neodporúča (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie dabigatranetexilátu sa neodporúča pre inhibičný účinok cyklosporínu na P-gp (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie nifedipínu s cyklosporínom môže viesť ku zvýšenému výskytu hyperplázie ďasien v porovnaní s cyklosporínom, keď sa podáva samotný.

Zistilo sa, že súčasné podávanie diklofenaku a cyklosporínu vedie k významnému zvýšeniu biologickej dostupnosti diklofenaku, s možným následkom reverzibilného zhoršenia funkcie obličiek. Zvýšenie biologickej dostupnosti diklofenaku je najpravdepodobnejšie vyvolané znížením jeho intenzívnej metabolizácie pri prvom prechode pečeňou. Ak sa s cyklosporínom podávajú nesteroidné protizápalové lieky s nízkou metabolizáciou pri prvom prechode pečeňou (napr. kyselina acetylsalicylová), neočakáva sa zvýšenie ich biologickej dostupnosti.

Zvýšenie sérového kreatinínu sa pozorovalo v klinických skúšaníach everolimu alebo sirolimu v kombinácii s plnou dávkou cyklosporínu v mikroemulzii. Tento účinok je často reverzibilný po znížení dávky cyklosporínu. Everolimus a sirolimus mali len malý vplyv na farmakokinetiku cyklosporínu. Súbežné podávanie s cyklosporínom významne zvyšuje hladiny everolimu a sirolimu v krvi.

Opatrnosť sa vyžaduje pri súbežnom používaní liekov šetriacich draslík (napr. draslík šetriace diuretiká, ACE inhibítory, antagonisty receptora angiotenzínu II) alebo liekov obsahujúcich draslík, pretože to môže spôsobiť významné zvýšenie draslíka v sére (pozri časť 4.4).

Cyklosporín môže zvýšiť plazmatické koncentrácie *repaglinidu* a zvýšiť tak riziko hypoglykémie.

Súbežné podanie bosentanu a cyklosporínu zdravým dobrovoľníkom niekoľkonásobne zvýšilo expozíciu bosentanu a expozícia cyklosporínu klesla o 35 %. Súbežné podávanie cyklosporínu a bosentanu sa neodporúča (pozri vyššie odsek „Lieky, ktoré znižujú koncentrácie cyklosporínu“ a časť 4.3).

Podanie viacerých dávok ambrisentanu a cyklosporínu zdravým dobrovoľníkom malo za následok približne dvojnásobné zvýšenie koncentrácie ambrisentanu, zatiaľ čo koncentrácia cyklosporínu sa zvýšila minimálne (asi o 10 %).

Výrazne zvýšená expozícia antracyklínovým antibiotikám (napr. doxorubicínu, mitoxantrónu, daunorubicínu) sa pozorovala u onkologických pacientov po intravenóznom podaní antracyklínových antibiotík súčasne s veľmi vysokými dávkami cyklosporínu.

Počas liečby cyklosporínom môže byť očkovanie menej efektívne a použitiu živých oslabených vakcín je potrebné sa vyhnúť.

Interakcie vedúce k zníženiu hladín iných liekov

Súbežné podávanie cyklosporínu a mykofenolátu sodného alebo mykofenolátmofetilu u pacientov po transplantácii môže znížiť priemernú expozíciu kyseline mykofenolovej o 20 – 50 % v porovnaní s inými imunosupresívami. Túto informáciu je potrebné vziať do úvahy najmä v prípade prerušenia alebo ukončenia liečby cyklosporínom.

Súčasné podanie jednorazovej dávky cyklosporínu (200 mg alebo 600 mg) s jednorazovou dávkou eltrombopagu (50 mg) znížilo AUC_{inf} eltrombopagu v plazme o 18 % až 24 % a C_{max} o 25 % až 39 %. Úprava dávky eltrombopagu je povolená v priebehu liečby na základe počtu krvných doštičiek pacienta. Ak sa eltrombopag podáva súbežne s cyklosporínom, počet krvných doštičiek sa má monitorovať aspoň raz týždenne počas 2 až 3 týždňov. Na základe týchto počtov krvných doštičiek môže byť potrebné zvýšiť dávku eltrombopagu.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neexistujú žiadne adekvátne alebo dobre kontrolované klinické štúdie u gravidných žien užívajúcich cyklosporín. K dispozícii je malé množstvo údajov o použití cyklosporínu u gravidných pacientok z postmarketingových skúseností, vrátane registrov transplantácií a publikovanej literatúry, pričom väčšina prípadov je dostupná od príjemcov transplantátu. U gravidných žien po transplantácii, ktoré dostávajú imunosupresívnu liečbu vrátane cyklosporínu a liečebných režimov, ktorých súčasťou je cyklosporín, je riziko predčasného pôrodu (< 37 týždňov).

Štúdie embryofetálneho vývoja (EFD) na potkanoch a králikoch s cyklosporínom preukázali embryofetálnu toxicitu pri dávkach nižších ako maximálna odporúčaná dávka pre ľudí (MRHD) na základe plochy povrchu tela (BSA) (pozri časť 5.3).

Cyklosporín sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ potenciálny prínos pre matku nepreváži potenciálne riziko pre plod. U gravidných žien je potrebné zvážiť aj obsah etanolu v Cyclosporine Viatrix (pozri časť 4.4).

Publikované údaje z National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR) opísali výsledky tehotenstva u žien po transplantácii obličky (482), pečene (97) a srdca (43), ktoré dostávali cyklosporín. Údaje naznačujú úspešné tehotenstvá s mierou živej pôrodnosti 76 % a 76,9 % a 64 % u príjemcov transplantovanej obličky, pečene a srdca. Predčasný pôrod (< 37 týždňov) bol hlásený u 52 %, 35 % a 35 % príjemcov transplantovanej obličky, pečene a srdca.

Uvádza sa, že miera potratov a závažných vrodených chýb je porovnateľná s mierou pozorovanou v bežnej populácii. Potenciálny priamy účinok cyklosporínu na hypertenziu matiek, preeklampsiu, infekcie alebo diabetes nebolo možné vylúčiť vzhľadom na obmedzenia spojené s registrami a postmarketingovým hlásením o bezpečnosti.

Je dostupný obmedzený počet pozorovaní u detí až do veku približne 7 rokov, ktoré boli intrauterinne vystavené cyklosporínu. Funkcia obličiek a tlak krvi u týchto detí boli normálne.

Dojčenie

Cyklosporín prechádza do materského mlieka. Vzhľadom na možné závažné nežiaduce účinky u dojčených detí, ktoré môže vyvolať Cyclosporin Viatrix, matky liečené Cyclosporinom Viatrix nesmú dojčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie, alebo ukončiť liečbu týmto liekom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre novorodenca/dojča a významu lieku pre matku.

Obmedzené údaje naznačujú, že pomer koncentrácie cyklosporínu v mlieku a v krvi matky bol v rozmedzí 0,17 až 1,4. Na základe príjmu mlieka u dojčiat bola najvyššia odhadovaná dávka cyklosporínu prijatá plne dojčeným dieťaťom približne 2 % dávky upravenej podľa hmotnosti matky.

U dojčiacich žien je potrebné zvážiť aj obsah etanolu v Ciclosporine Viatrix (pozri časť 4.4).

Fertilita

Údaje o pôsobení Ciclosporinu Viatrix na fertilitu ľudí sú obmedzené (pozri časť 5.3).

U samcov a samíc potkanov do 15 mg/kg/deň (pod MRHD na základe BSA) sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Cyklosporín môže spôsobiť neurologické a zrakové poruchy (pozri časť 4.8). Cyklosporín môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení motorového vozidla alebo obsluhu strojov je potrebná opatrnosť.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch cyklosporínu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Hlavné nežiaduce účinky pozorované v klinických štúdiách počas liečby cyklosporínom zahŕňajú poruchu funkcie obličiek, tremor, hirzutizmus, hypertenziu, hnačku, anorexiu, nauzeu a vracanie.

Mnohé nežiaduce účinky spojené s liečbou cyklosporínom sú závislé od dávky a reagujú na zníženie dávky. Celkové spektrum nežiaducich účinkov v rôznych indikáciách je v podstate rovnaké: sú však rozdiely v ich výskyte a závažnosti. Ako dôsledok vyšších začiatkových dávok a dlhšej udržiavacej liečby, ktoré sa vyžadujú po transplantácii, sú nežiaduce účinky častejšie a zvyčajne závažnejšie u pacientov po transplantácii ako u pacientov liečených kvôli iným indikáciám.

Infekcie a nákazy

U pacientov, ktorí dostávajú imunosupresívnu liečbu vrátane cyklosporínu a liečebných režimov, ktorých súčasťou je cyklosporín, je zvýšené riziko infekcií (vírusových, bakteriálnych, hubových, parazitárnych) (pozri časť 4.4). Môžu sa vyskytnúť generalizované aj lokalizované infekcie. Existujúce infekcie sa tiež môžu zhoršiť a reaktivácia polyomavírusových infekcií môže viesť k nefropatii asociovanej s polyomavírusmi (PVAN) alebo k progresívnej multifokálnej leukoencefalopatii (PML) súvisiacej s vírusom JC. Zaznamenali sa závažné a/alebo fatálne následky.

Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

U pacientov, ktorí dostávajú imunosupresívnu liečbu vrátane cyklosporínu a liečebných režimov, ktorých súčasťou je cyklosporín, je zvýšené riziko vzniku lymfómov alebo lymfoproliferatívnych ochorení a iných malignít, najmä kože. Frekvencia malignít sa zvyšuje s intenzitou a trvaním liečby (pozri časť 4.4). Niektoré malignity môžu viesť k úmrtiu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií z klinických skúšaní

Nežiaduce reakcie z klinických skúšaní (Tabuľka 2) sú zoradené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. V rámci každej orgánovej triedy sú usporiadané podľa frekvencie, najčastejšie sú uvedené ako prvé. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Okrem toho usporiadanie podľa kategórií frekvencie pre každý nežiaduci účinok vychádza z konvencie CIOMS III: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až

<1/100), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až <1/1 000), veľmi zriedkavé (<1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie na liek z klinických skúšaní

Poruchy krvi a lymfatického systému

| | |
|--------------|--|
| Časté: | leukopénia |
| Menej časté: | anémia, trombocytopénia |
| Zriedkavé: | mikroangiopatická hemolytická anémia, hemolyticko-uremický syndróm |
| Neznáme*: | trombotická mikroangiopatia, trombotická trombocytopenická purpura |

Poruchy metabolizmu a výživy

| | |
|--------------|--|
| Veľmi časté: | hyperlipidémia |
| Časté: | anorexia, hyperurikémia, hyperkaliémia, hypomagneziémia, hyperglykémia |

Poruchy nervového systému

| | |
|------------------|--|
| Veľmi časté: | tremor, bolesť hlavy |
| Časté: | parestézia, kŕče |
| Menej časté: | encefalopatia vrátane syndrómu zadnej reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (PRES), prejavy a príznaky ako sú kŕče, zmätenosť, dezorientácia, znížená reaktivita, agitácia, insomnie, poruchy zraku, kortikálna slepota, kóma, paréza a cerebelárna ataxia |
| Zriedkavé: | motorická polyneuropatia |
| Veľmi zriedkavé: | edém terča zrakového nervu vrátane papilloedému s možným zhoršením zraku sekundárne v dôsledku benígnej intrakraniálnej hypertenzie |
| Neznáme*: | migréna |

Poruchy ucha a labyrintu

| | |
|-----------|-----------------------------|
| Neznáme*: | porucha sluchu [#] |
|-----------|-----------------------------|

Poruchy ciev

| | |
|--------------|-----------------|
| Veľmi časté: | hypertenzia |
| Časté: | návaly horúčavy |

Poruchy gastrointestinálneho traktu

| | |
|------------|--|
| Časté: | nauzea, vracanie, abdominálny dyskomfort/bolesť, hnačka, hyperplázia d'asna, peptický vred |
| Zriedkavé: | pankreatitída |

Poruchy pečene a žľových ciest

| | |
|-----------|--|
| Časté: | abnormálna funkcia pečene (pozri časť 4.4) |
| Neznáme*: | hepatotoxicita a poškodenie pečene vrátane cholestázy, žltacky, hepatitídy a zlyhania pečene, niekedy končiace úmrtím (pozri časť 4.4) |

Poruchy kože a podkožného tkaniva

| | |
|--------------|---------------------|
| Veľmi časté: | hirzutizmus |
| Časté: | akné, hypertrichóza |
| Menej časté: | alergický exantém |

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

| | |
|------------|-----------------------------|
| Časté: | svalové kŕče, bolesť svalov |
| Zriedkavé: | svalová slabosť, myopatia |
| Neznáme*: | Bolesť dolných končatín |

Poruchy obličiek a močových ciest

Veľmi časté: dysfunkcia obličiek (pozri časť 4.4)

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Zriedkavé: poruchy menštruácie, gynekomastia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: horúčka, únava

Menej časté: edém, zvýšenie telesnej hmotnosti

- * Nežiaduce udalosti hlásené z postmarketingových sledovaní, kde frekvencia nežiaducich reakcií (ADR) nie je známa pre chýbajúce informácie.
- # Vo fáze po uvedení lieku na trh boli u pacientov s vysokými hladinami cyklosporínu hlásené poruchy sluchu.

Iné nežiaduce reakcie na liek zo skúseností po uvedení lieku na trh

Po uvedení lieku na trh sa vyskytli vyžiadané a spontánne hlásenia o hepatotoxicite a poruche funkcie pečene vrátane cholestázy, žltacky, hepatitídy a zlyhania pečene u pacientov liečených cyklosporínom. Väčšina hlásení sa týkala pacientov s významnými sprievodnými ochoreniami, základnými ochoreniami a inými ovplyvňujúcimi faktormi, vrátane infekčných komplikácií a súbežne užívaných liekov s hepatotoxickým potenciálom. V niektorých prípadoch, najmä u pacientov po transplantácii, boli hlásené úmrtia (pozri časť 4.4).

Akútna a chronická nefrotoxicita

U pacientov liečených inhibítorom kalcineurínu (CNI) vrátane cyklosporínu a liečebných režimov, ktorých súčasťou je cyklosporín, je zvýšené riziko vzniku akútnej alebo chronickej nefrotoxicity. V klinických skúšaniach a postmarketingových sledovaniach sa vyskytli hlásenia súvisiace s používaním Cyclosporinu Viatrix. V prípadoch akútnej nefrotoxicity udávali poruchy homeostázy minerálov, napr. hyperkaliémiu, hypomagneziémiu a hyperurikémiu. Prípady s chronickými morfológickými zmenami zahŕňali arteriolárnu hyalínózu, tubulárnu atrofiu a intersticiálnu fibrózu (pozri časť 4.4).

Bolesť dolných končatín

V spojitosti s cyklosporínom boli hlásené ojedinelé prípady bolesti dolných končatín. Bolesť dolných končatín sa tiež zaznamenala ako súčasť syndrómu bolesti vyvolaného inhibítorom kalcineurínu (CIPS).

Pediatrická populácia

V klinických štúdiách so štandardným dávkovaním cyklosporínu boli zaradené deti vo veku od 1 roku, u ktorých bol bezpečnostný profil porovnateľný s dospelými.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

LD₅₀ cyklosporínu pri perorálnom podaní je 2 329 mg/kg u myší, 1 480 mg/kg u potkanov a > 1 000 mg/kg u králikov. LD₅₀ pri intravenóznom podaní je 148 mg/kg u myší, 104 mg/kg u potkanov a 46 mg/kg u králikov.

Symptómy

Skúsenosti s akútnym predávkovaním cyklosporínom sú obmedzené. Perorálne podané dávky cyklosporínu až do 10 g (približne 150 mg/kg) sa znášali s pomerne nevýznamnými klinickými následkami, ako sú vracanie, ospalosť, bolesť hlavy, tachykardia a u niekoľkých pacientov stredne ťažká reverzibilná porucha funkcie obličiek. Závažné prejavy intoxikácie však boli hlásené po neúmyselnom parenterálnom predávkovaní cyklosporínom u predčasne narodených detí.

Liečba

Vo všetkých prípadoch predávkovania sa má začať so všeobecnými podpornými opatreniami a následne sa má podať symptomatická liečba. Indukované vracanie a výplach žalúdka môžu byť užitočné počas prvých hodín po perorálnom požití. Cyklosporín nie je vo väčšom rozsahu dialyzovateľný, ani sa nedá dobre odstrániť hemoperfúziou na aktívnom uhlí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, inhibítory kalcineurínu, ATC kód: L04AD01.

Cyklosporín (známy tiež ako cyklosporín A) je cyklický polypeptid zložený z 11 aminokyselín. Je to silná imunosupresívna látka, ktorá u zvierat predlžuje prežívanie alogénnych transplantátov kože, srdca, obličiek, pankreasu, kostnej drene, tenkého čreva alebo pľúc. Štúdie ukazujú, že cyklosporín potláča vznik reakcií sprostredkovaných bunkami, vrátane imunity voči alotransplantátu, oneskorenú kožnú precitlivosť, experimentálnu alergickú encefalomyelitídu, Freundovu adjuvantnú artritídu, reakciu štepu proti príjemcovi (GVHD) a tiež tvorbu protilátok závislých od T-lymfocytov. Na bunkovej úrovni cyklosporín tlmí tvorbu a uvoľňovanie lymfokínov, vrátane interleukínu 2 (rastový faktor T-buniek, TCGF). Cyklosporín zjavne blokuje lymfocyty v kludovej fáze G₀ alebo G₁ fázy bunkového cyklu a tlmí antigénom vyvolané uvoľňovanie lymfokínov z aktivovaných T-buniek.

Všetky dostupné dôkazy naznačujú, že cyklosporín pôsobí špecificky a reverzibilne na lymfocyty. Na rozdiel od cytostatík netlmí hemopoézu a neovplyvňuje funkciu fagocytov.

U ľudí sa uskutočnili úspešné transplantácie solídnych orgánov a kostnej drene s použitím cyklosporínu na prevenciu a liečbu odvrhnutia štepu a GVHD. Po transplantácii pečene sa cyklosporín s úspechom použil u pacientov s pozitívou aj negatívnou na vírus hepatitídy C (HCV). Prospešné účinky liečby cyklosporínom sa dokázali aj pri rôznych ochoreniach, o ktorých sa vie alebo sa predpokladá, že sú autoimunitného pôvodu.

Pediatrická populácia

Preukázalo sa, že cyklosporín je účinný pri nefrotickom syndróme závislom od steroidov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní cyklosporínovej mikroemulgovanej formy sa maximálne koncentrácie cyklosporínu v krvi dosiahnu v priebehu 1-2 hodín. Absolútna perorálna biologická dostupnosť cyklosporínu po podaní mikroemulgovanej formulácie je 20 až 50 %. Keď sa mikroemulgovaná formulácia podávala s jedlom s vysokým obsahom tuku, pozoroval sa približne 13 % a 33 % pokles AUC a C_{max}. Vzťah medzi podanou dávkou a expozíciou (AUC) cyklosporínu je v rozsahu terapeutickú dávku lineárny. Interindividuálna a intraindividuálna variabilita AUC a C_{max} je približne 10-20 %. Roztok cyklosporínu v mikroemulgovanej forme a mäkké želatínové kapsuly sú bioekvivalentné.

Podávanie mikroemulgovanej formulácie cyklosporínu má za následok o 59 % vyššiu C_{max} a približne o 29 % vyššiu biologickú dostupnosť ako formulácia na báze cyklosporínového oleja. Dostupné údaje naznačujú, že po prechode 1:1 z mäkkých želatínových kapsúl na báze oleja na mäkké želatínové kapsuly s mikroemulgovaným prípravkom sú minimálne koncentrácie v plnej krvi porovnateľné a zostávajú v požadovanom terapeutickom rozsahu. Podávanie mikroemulgovanej formulácie cyklosporínu zlepšuje linearitu dávky pri expozícii cyklosporínu (AUCB). Poskytuje konzistentnejší profil absorpcie s menším vplyvom súbežného príjmu potravy alebo denného rytmu ako formulácia na báze cyklosporínového oleja.

Distribúcia

Cyklosporín sa distribuuje prevažne mimo krvného objemu, s priemerným zdanlivým distribučným objemom 3,5 l/kg. V krvi je 33 až 47 % cyklosporínu prítomného v plazme, 4 až 9 % v lymfocytoch, 5 až 12% v granulocytoch a 41 až 58 % v erythrocytoch. Približne 90 % cyklosporínu v plazme sa viaže na bielkoviny, najmä na lipoproteíny.

Biotransformácia

Cyklosporín sa vo veľkej miere metabolizuje na približne 15 metabolitov. Metabolizmus prebieha najmä v pečeni pôsobením cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) a hlavné metabolické dráhy sú mono- a dihydroxylácia a N-demetylácia v rôznych častiach molekuly. Všetky doposiaľ identifikované metabolity obsahujú intaktnú peptidickú štruktúru pôvodnej zlúčeniny, niektoré vykazujú slabú imunosupresívnu aktivitu (až do jednej desatiny nezmeneného liečiva).

Eliminácia

Vylučovanie je primárne žlčou, len 6 % perorálnej dávky sa vylučuje močom a iba 0,1 % v nezmenenej forme (pozri časti 4.2 a 4.4).

Existuje veľká variabilita údajov hlásených o terminálnom polčase cyklosporínu v závislosti od použitého testu a od cieľovej populácie. Terminálny polčas je v rozmedzí od 6,3 hodiny u zdravých dobrovoľníkov do 20,4 hodiny u pacientov s ťažkým ochorením pečene. Eliminačný polčas u pacientov po transplantácii obličky bol približne 11 hodín v rozmedzí 4 a 25 hodín.

Osobitné skupiny

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

V štúdiu u pacientov s terminálnym zlyhaním obličiek predstavoval systémový klírens približne dve tretiny priemerného systémového klírensu pacientov s normálne fungujúcimi obličkami. Menej ako 1 % podanej dávky sa odstráni dialýzou.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene možno pozorovať 2- až 3-násobné zvýšenie expozície cyklosporínu. V štúdií s pacientmi s ťažkým ochorením pečene, s cirhózou potvrdenou biopsiou, bol terminálny polčas 20,4 hodín (v rozmedzí medzi 10,8 a 48,0 hodinami) v porovnaní so 7,4 až 11,0 hodinami u zdravých osôb.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické údaje u pediatrických pacientov, ktorým sa podával Ciclosporin Viatris sú veľmi obmedzené. U 15 pacientov po transplantácii obličky vo veku 3-16 rokov bol klírens cyklosporínu z plnej krvi po intravenóznom podaní Ciclosporinu Viatris $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg (stanovenie: Cyclo-trac specific RIA). V štúdií so 7 pacientmi po transplantácii obličky vo veku 2-16 rokov bol klírens cyklosporínu v rozmedzí 9,8-15,5 ml/min/kg. U 9 pacientov po transplantácii pečene vo veku 0,65-6 rokov bol klírens $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (stanovenie: HPLC). V porovnaní s dospelými po transplantácii sú rozdiely biologickej dostupnosti Ciclosporinu Viatris detí a dospievajúcich porovnateľné s rozdielmi, ktoré sa pozorujú u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Cyklosporín nepreukázal teratogénne účinky u potkanov a králikov pri perorálnej aplikácii (do 300 mg/kg/deň). Cyklosporín bol embryotoxický a fetotoxický, čo naznačovala znížená hmotnosť plodu spolu so súvisiacimi retardáciami skeletu. Hodnoty NOEL sú nižšie ako maximálna odporúčaná dávka pre ľudí (MRHD) na základe plochy povrchu tela (BSA). Gravidné potkany, ktorým sa intravenózne podávalo 6 a 12 mg/kg/deň cyklosporínu (pod MRHD na základe BSA), mali plody so zvýšeným výskytom defektu komorového septa.

V dvoch publikovaných výskumných štúdiách sa u králikov intrauterinne vystavených cyklosporínu (10 mg/kg/deň subkutánne) preukázal znížený počet nefrónov, hypertrofia obličiek, systémová hypertenzia a progredujúca insuficiencia obličiek až do veku 35 týždňov. Tieto nálezy sa nepreukázali u iných živočíšnych druhov a ich významnosť pre ľudí nie je známa.

V štúdií peri- a postnatálneho vývoja u potkanov cyklosporín pri najvyššej dávke 45 mg/kg/deň zvýšil pre- a postimplantačnú mortalitu mláďat a znížil prírastok telesnej hmotnosti prežívajúcich mláďat. NOEL je pod MRHD na základe BSA.

V štúdií fertility u potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu a reprodukciu až do 15 mg/kg/deň (pod MRHD na základe BSA) u samcov a samíc potkanov.

Genotoxicita cyklosporínu sa testovala v rade testov *in vitro* a *in vivo* bez preukázania klinicky významného mutagénneho potenciálu.

Štúdie karcinogenity sa vykonali na potkaních a myších samcoch a samiciach. V štúdií na myšiach trvajúcej 78 týždňov sa pri dávkach 1, 4 a 16 mg/kg/deň dokázal štatisticky významný sklon ku vzniku lymfocytových lymfómov u samíc a výskyt hepatocelulárnych karcinómov u samcov pri strednej dávke bol významne vyšší ako kontrolná hodnota. V štúdií na potkanoch trvajúcej 24 mesiacov, ktorá sa vykonala s dávkami 0,5, 2 a 8 mg/kg/deň, bol výskyt adenómov Langerhansových ostrovčekov pri nízkej hladine dávok významne vyšší ako kontrolná hodnota. Hepatocelulárne karcinómy a adenómy Langerhansových ostrovčekov nezáviseli od dávky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah mäkkých kapsúl

etanol
tokoferolacetát
dietylénglykolmonoetyléter
oleoylmakrogol-glyceroly
hydroxystearoylmakrogol-glycerol

Obal kapsuly

želatína
glycerol
propylénglykol
oxid titaničitý (E 171)
čierny oxid železitý (E 172) (*Ciclosporin Viatris 25 mg a 100 mg*)
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
Uchovávajúte v pôvodnom obale.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ciclosporin Viatris, mäkké kapsuly sú dostupné v Al-Al blistroch po:
10, 20, 30, 50, 60 a 100 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Ciclosporin Viatrix 25 mg: 59/0169/08-S
Ciclosporin Viatrix 50 mg: 59/0171/08-S
Ciclosporin Viatrix 100 mg: 59/0170/08-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 09. mája 2008
Dátum posledného predĺženia registrácie: 06. februára 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2024