

UPUTSTVO ZA LEK

Sigmasporin, 25 mg, kapsule, meke
Sigmasporin, 50 mg, kapsule, meke
Sigmasporin, 100 mg, kapsule, meke

ciklosporin

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da uzimate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Sigmasporin i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Sigmasporin
3. Kako se uzima lek Sigmasporin
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Sigmasporin
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Sigmasporin i čemu je namenjen

Šta je lek Sigmasporin

Lek Sigmasporin sadrži aktivnu supstancu ciklosporin i pripada grupi lekova koji se nazivaju imunosupresivi. Ti lekovi se koriste za smanjivanje imunskih reakcija tela.

Za šta se lek Sigmasporin koristi i kako lek Sigmasporin deluje

- **Ako Vam je presađen organ, koštana srž ili matične ćelije**, funkcija leka Sigmasporin je da kontroliše imunski sistem Vašeg tela. Lek Sigmasporin sprečava odbacivanje presađenih organa tako što blokira razvoj određenih ćelija koje bi inače napadale presađeno tkivo.
- **Ako imate autoimunsku bolest**, u kojoj imunski odgovor Vašeg tela napada vlastite ćelije Vašeg tela, lek Sigmasporin zaustavlja tu imunsku reakciju. Takve bolesti uključuju probleme sa očima koji ugrožavaju Vaš vid (endogeni uveitis, uključujući *Behcet-ov* uveitis), teške slučajeve određenih kožnih bolesti (atopijski dermatitis ili ekcem i psorijaza), teški reumatoidni artritis i bolest bubrega koja se zove nefrotski sindrom.

2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Sigmasporin

Ako uzimate Sigmasporin nakon transplantacije, lek Vam sme propisati samo lekar koji ima iskustva u transplantaciji i/ili u lečenju autoimunskih bolesti.

Saveti navedeni u ovom uputstvu mogu se razlikovati u zavisnosti od toga da li uzimate lek posle transplantacije ili za lečenje autoimunske bolesti.

Pažljivo sledite sva uputstva svog lekara. Ona se mogu razlikovati od opštih informacija sadržanih u ovom uputstvu.

Lek Sigmasporin ne smete uzimati:

- ukoliko ste alergični (preosetljivi) na ciklosporin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6).
- sa proizvodima koji sadrže *Hypericum perforatum* (kantaron).
- sa lekovima koji sadrže *dabigatran-eteksilat* (koji se primenjuje za sprečavanje stvaranja krvnih ugrušaka nakon hirurškog zahvata) ili *bosentan* i *aliskiren* (koji se koriste za snižavanje povišenog krvnog pritiska).

Nemojte uzimati lek Sigmasporin i obavestite svog lekara ako se gorenavedeno odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom lekaru pre nego što uzmete lek Sigmasporin.

Upozorenja i mere opreza

Pre i tokom lečenja lekom Sigmasporin, odmah obavestite svog lekara:

- ako imate bilo kakve znakove infekcije, kao što su povišena telesna temperatura ili bol u grlu. Lek Sigmasporin slabi imunski sistem i takođe može uticati na sposobnost Vašeg tela da se bori protiv infekcije.
- ako imate probleme sa jetrom.
- ako imate probleme sa bubrezima. Vaš lekar će Vam redovno obavljati analize krvi i može Vam promeniti dozu, ako je to neophodno.
- ako Vam se javi povišen krvni pritisak. Vaš lekar će Vam redovno proveravati krvni pritisak, a može Vam i dati lek za snižavanje krvnog pritiska ako bude potrebno.
- ako imate nisku koncentraciju magnezijuma u krvi. Vaš lekar će Vam možda reći da uzimate preparate za nadoknadu magnezijuma, posebno odmah nakon operacije ako ste imali transplantaciju.

- ako imate visoke koncentracije kalijuma u organizmu.
- ako imate giht.
- ako morate da se vakcinišete.

Ako se bilo šta od navedenog odnosi na Vas pre ili tokom lečenja lekom Sigmasporin, odmah obavestite svog lekara.

Sunčeva svetlost i zaštita od sunca

Lek Sigmasporin slabi Vaš imunski sistem. To Vas izlaže povećanom riziku od razvoja raka, posebno kože i limfnog sistema. Treba da ograničite svoje izlaganje sunčevoj svetlosti i UV svetlu tako što ćete:

- Nositi odgovarajuću zaštitnu odeću.
- Često nanositi kremu za sunčanje sa visokim zaštitnim faktorom.

Obratite se svom lekaru pre nego što uzmete lek Sigmasporin:

- ako imate ili ste imali probleme povezane sa alkoholom.
- ako imate epilepsiju.
- ako imate bilo kakve probleme sa jetrom.
- ako ste trudni.
- ako dojite.
- ako je ovaj lek propisan za dete.

Ako se bilo šta od navedenog odnosi na Vas (ili ako niste sigurni), obavestite svog lekara pre nego što uzmete Sigmasporin, zbog toga što ovaj lek sadrži alkohol (videti deo u nastavku „Lek Sigmasporin sadrži etanol“).

Praćenje tokom Vašeg lečenja lekom Sigmasporin

Vaš lekar će proveriti:

- koncentracije ciklosporina u Vašoj krvi, posebno ako ste imali transplantaciju,
- Vaš krvni pritisak pre početka lečenja i redovno tokom lečenja,
- koliko dobro Vam rade jetra i bubrezi,
- lipide (masnoće) u Vašoj krvi.

Ako imate bilo kakvih pitanja o tome kako lek Sigmasporin deluje ili zašto Vam je propisan ovaj lek, obratite se svom lekaru.

Pored toga, ako uzimate lek Sigmasporin za bolest koja nije povezana sa transplantacijom (intermedijarni ili posteriorni uveitis i *Behcet*-ov uveitis, atopijski dermatitis, teški reumatoidni artritis ili nefrotski sindrom), nemojte uzimati lek Sigmasporin:

- ako imate probleme sa bubrežima (osim nefrotskog sindroma).
- ako imate infekciju koja se ne kontroliše lekom.
- ako imate bilo koju vrstu raka.
- ako imate povišen krvni pritisak (hipertenziju) koja se ne kontroliše lekom. Ako dobijete povišen krvni pritisak tokom lečenja i ne možete ga kontrolisati, Vaš lekar Vam mora obustaviti lečenje lekom Sigmasporin.

Nemojte uzimati lek Sigmasporin ako se bilo šta od navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom lekaru ili farmaceutu pre uzimanja leka Sigmasporin.

Ako se lečite zbog *Behcet*-ovog uveitisa, Vaš lekar će Vas pažljivo kontrolisati ako imate neurološke simptome (na primer: povećanu zaboravnost, promene ličnosti koje se primećuju tokom vremena, psihijatrijske poremećaje ili poremećaje raspoloženja, osećaj peckanja u udovima, smanjen osećaj u udovima, osećaj trnjenja u udovima, slabost udova, poremećaje hodanja, glavobolju sa ili bez mučnine i povraćanja, poremećaje vida uključujući ograničeno kretanje očne jabučice).

Vaš lekar će Vas pažljivo pratiti ako ste stariji i ako se lečite zbog psorijaze ili atopijskog dermatitisa. Ako Vam je propisan lek Sigmasporin za lečenje psorijaze ili atopijskog dermatitisa, ne smete se izlagati nikakvim UVB zracima ili fototerapiji, tokom lečenja.

Deca i adolescenti

Lek Sigmasporin se ne sme davati deci za bolest koja nije povezana sa transplantacijom, osim za lečenje nefrotskog sindroma.

Starija populacija (65 godina starosti i više)

Iskustvo u primeni leka Sigmasporin kod starijih osoba je ograničeno. Vaš lekar treba da kontroliše koliko dobro Vam funkcionišu bubrezi. Ako ste stariji od 65 godina i imate psorijazu ili atopijski dermatitis, terapiju ovim lekom treba da primete samo ako je Vaše stanje posebno teško.

Drugi lekovi i Sigmasporin

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove.

Posebno obavestite svog lekara ili farmaceuta ako uzimate bilo koji od sledećih lekova pre ili tokom lečenja lekom Sigmasporin:

- Lekove koji mogu uticati na koncentraciju kalijuma. To uključuje lekove koji sadrže kalijum, suplemente kalijuma, „tablete za izmokravanje” (diuretike) koje se nazivaju diuretici koji štede kalijum i neke lekove za snižavanje krvnog pritiska.
- Metotreksat. Koristi se u lečenju tumora, teške psorijaze ili teškog reumatoidnog artritisa.
- Lekove koji mogu da povećaju ili smanje koncentraciju ciklosporina (aktivne supstance leka Sigmasporin) u Vašoj krvi. Vaš lekar može proveriti koncentraciju ciklosporina u Vašoj krvi pri započinjanju ili prekidanju lečenja drugim lekovima.
 - Lekovi koji mogu povećati koncentraciju ciklosporina u Vašoj krvi uključuju: antibiotike (kao što su eritromicin ili azitromicin), antigljivične lekove (vorikonazol, itrakonazol), lekove koji se koriste za srčane probleme ili povišen krvni pritisak (diltiazem, nikardipin, verapamil, amjodaron), metoklopramid (koristi se protiv mučnine), oralne kontraceptive, danazol (koristi se za lečenje menstrualnih problema), lekove za terapiju gihta (alopurinol), holnu kiselinu i derivate (koristi se za lečenje žučnih kamenaca), inhibitore proteaze koji se koriste za lečenje infekcije izazvane HIV-om, imatinib (koristi se za lečenje leukemije i tumora), kolhicin, telaprevir (koristi se u terapiji hepatitisa C).
 - Lekovi koji mogu smanjiti koncentraciju ciklosporina u Vašoj krvi uključuju: barbiturate (koriste se kao pomoć za spavanje), neke antikonvulzivne lekove (kao što su karbamazepin ili fenitoin), oktreotid (koristi se za lečenje akromegalije ili neuroendokrinih tumora u crevima), antibakterijske lekove koji se koriste za lečenje tuberkuloze, orlistat (koristi se kao pomoć u mršavljenju), biljne lekove koji sadrže kantaron, tiklopidin (koristi se nakon moždanog udara), određene lekove koji snižavaju krvni pritisak (bosentan) i terbinafin (antigljivični lek koji se koristi za lečenje infekcija nožnih prstiju i noktiju).
- Lekove koji mogu uticati na Vaše bubrege. Oni uključuju: antibakterijske lekove (gentamicin, tobramicin, ciprofloksacin), antigljivične lekove koji sadrže amfotericin B, lekove koji se koriste za infekcije urinarnog trakta i sadrže trimetoprim, lekove za rak koji sadrže melfalan, lekove koji se koriste za snižavanje količine kiseline u želucu (inhibitori izlučivanja kiseline tipa antagonista H₂-receptora), takrolimus, analgetike (nesteroidni antiinflamatorni lekovi kao što je diklofenak), lekove sa derivatima fibrinske kiseline (koriste se za snižavanje količine lipida u krvi).
- Nifedipin. Koristi se za lečenje povišenog krvnog pritiska i bolova u predelu srcu. Ako uzimate nifedipin tokom lečenja ciklosporinom može doći do otoka desni koji mogu narasti preko Vaših zuba.

- Digoksin (koristi se za lečenje srčanih problema), lekove koji snižavaju holesterol (inhibitore HMG-CoA reduktaze koji se nazivaju statini), prednizolon, etopozid (koristi se za lečenje malignih tumora), repaglinid (oralni antidijabetik), imunosupresive (everolimus, sirolimus), ambrisentan i specifične lekove protiv malignih tumora koji se zovu antraciklini (kao što je doksorubicin).

Ako se bilo šta od navedenog odnosi na Vas (ili ako niste sigurni), obratite se svom lekaru ili farmaceutu pre nego što uzmete lek Sigmasporin.

Uzimanje leka Sigmasporin sa hranom i pićima

Ne uzimajte lek Sigmasporin sa grejpfrutom ili sokom od grejpfruta. To je zato što oni mogu uticati na to kako lek Sigmasporin deluje.

Trudnoća i dojenje

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu za savet pre nego što uzmete ovaj lek. Vaš lekar će razgovarati sa Vama o mogućim rizicima uzimanja leka Sigmasporin tokom trudnoće.

- **Obavestite svog lekara ako ste trudni ili ako planirate trudnoću.** Iskustvo u primeni leka Sigmasporin u toku trudnoće je ograničeno. Uopšteno, lek Sigmasporin ne treba uzimati tokom trudnoće. Ukoliko je neophodno da uzimate ovaj lek, Vaš lekar će razgovarati sa Vama o koristima i mogućim rizicima njegovog uzimanja tokom trudnoće.
- **Obavestite svog lekara ako dojite.** Dojenje se ne preporučuje tokom terapije lekom Sigmasporin. To je zato što ciklosporin, aktivna supstanca leka, prelazi u majčino mleko i može uticati na Vašu bebu.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Ne postoje podaci o uticaju leka Sigmasporin na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Lek Sigmasporin sadrži alkohol, što može da utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Lek Sigmasporin sadrži etanol

Sigmasporin 25 mg kapsula, meka: sadrži 25 mg etanola po kapsuli.

Sigmasporin 50 mg kapsula, meka: sadrži 50 mg etanola po kapsuli.

Sigmasporin 100 mg kapsula, meka: sadrži 100 mg etanola po kapsuli.

Lek Sigmasporin sadrži približno 12,0 vol.% etanola (alkohola), što odgovara količini do 500 mg etanola po dozi koja se koristi kod pacijenata sa transplantatom. To je ekvivalentno količini od skoro 15 mL piva ili 5 mL vina.

Etanol je štetan za osobe koje boluju od alkoholizma. Mora se obratiti pažnja u lečenju trudnica i dojilja, dece i visoko – rizičnih grupa kao što su pacijenti sa bolestima jetre ili epilepsijom.

3. Kako se uzima lek Sigmasporin

Uvek uzimajte ovaj lek tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar. Ukoliko niste sigurni proverite sa Vašim lekarom.

Ne uzimajte više od preporučene doze.

Vaš lekar će pažljivo prilagoditi dozu ovog leka Vašim individualnim potrebama. Previše leka može uticati na Vaše bubrege. Imaćete redovne analize krvi i posete bolnici, naročito nakon transplantacije. To će Vam dati priliku da razgovarate sa svojim lekarom o svom lečenju i o tegobama koje eventualno imate.

Koliko leka Sigmasporin uzeti?

Vaš lekar će odrediti odgovarajuću dozu leka Sigmasporin za vas. To zavisi od Vaše telesne mase i razloga zbog koga uzimate lek. Vaš lekar će vam takođe reći koliko često da uzimate lek.

- **Kod odraslih:**

- Transplantacija organa, koštane srži i matičnih ćelija**

- Ukupna dnevna doza je obično između 2 mg i 15 mg po kilogramu telesne mase. Podeljena je u dve doze.
 - Obično, veće doze se koriste pre i odmah nakon transplantacije. Manje doze se koriste nakon što se presađeni organ ili koštana srž stabilizuju.
 - Vaš lekar će Vam prilagoditi dozu na onu koja je idealna za Vas. Da bi se to postiglo, Vaš lekar će možda morati da Vam uradi neke analize krvi.

- Endogeni uveitis**

- Ukupna dnevna doza je obično između 5 mg i 7 mg po kilogramu telesne mase. Podeljena je u dve doze.

- Nefrotski sindrom**

- Ukupna dnevna doza za odrasle je obično 5 mg po kilogramu telesne mase. Podeljena je u dve doze. Kod pacijenata sa bubrežnim problemima, prva doza koja se uzima svakoga dana ne treba da bude veća od 2,5 mg po kilogramu telesne mase.

- Teški reumatoidni artritis**

- Ukupna dnevna doza je obično između 3 mg i 5 mg po kilogramu telesne mase. Podeljena je u dve doze.

- Psorijaza i atopijski dermatitis**

- Ukupna dnevna doza je obično između 2,5 mg i 5 mg po kilogramu telesne mase. Podeljena je u dve doze.

- **Kod dece:**

- Nefrotski sindrom**

- Ukupna dnevna doza za decu je obično 6 mg po kilogramu telesne mase. Podeljena je u dve doze. Kod pacijenata sa bubrežnim problemima, prva doza koja se uzima svakoga dana ne treba da bude veća od 2,5 mg po kilogramu telesne mase.

Tačno sledite uputstva svoga lekara i nikada sami ne menjajte dozu, čak i ako se dobro osećate.

Ako Vas lekar prebaci sa jedne oralne formulacije ciklosporina na drugu

Nakon što se prebacite s jedne oralne formulacije ciklosporina na drugu:

- Vaš lekar će Vas kratko vreme pažljivije pratiti.
- Možete imati neka neželjena dejstva. Ako se to dogodi, obratite se svom lekaru ili farmaceutu. Vaša doza se možda mora promeniti. Nikada ne menjajte dozu sami, osim ako Vam to Vaš lekar kaže.

Kada da uzimate lek Sigmasporin

Uzimajte lek Sigmasporin **svakog dana u isto vreme**. To je veoma važno ukoliko ste imali transplantaciju.

Kako da uzimate lek Sigmasporin

Vašu dnevnu dozu uvek treba da uzmete podeljeno u dve pojedinačne doze.

Izvadite kapsulu iz blistera. Progutajte celu kapsulu sa vodom.

Koliko dugo da uzimate lek Sigmasporin

Lekar će Vam reći koliko dugo morate da uzimate Sigmasporin. To zavisi od toga da li lek uzimate posle transplantacije ili za lečenje teških kožnih stanja, reumatoidnog artritisa, uveitisa ili nefrotskog sindroma. Lečenje teškog osipa obično traje 8 nedelja.

Uzimajte lek Sigmasporin onoliko dugo koliko Vam to kaže Vaš lekar.

Ako imate pitanja o tome koliko dugo da uzimate lek Sigmasporin, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

Ako ste uzeli više leka Sigmasporin nego što treba

Ukoliko ste slučajno uzeli previše leka, odmah razgovarajte sa Vašim lekarom ili idite u najbližu ustanovu hitne pomoći. Možda će Vam biti potrebna medicinska pomoć.

Ako ste zaboravili da uzmete lek Sigmasporin

- Ukoliko ste zaboravili da uzmete lek na vreme, uzmite ga čim se setite. Međutim, ukoliko je uskoro vreme da uzmete sledeću dozu, preskočite propuštenu dozu. Zatim nastavite kao i obično.
- Ne uzimajte duplu dozu da nadoknadite propuštenu dozu.

Ako naglo prestanete da uzimate lek Sigmasporin

Nemojte prestati sa uzimanjem leka Sigmasporin osim ako Vam to Vaš lekar kaže.

Nastavite sa uzimanjem leka Sigmasporin čak i ako se dobro osećate. Prestanak terapije lekom Sigmasporin može povećati rizik od odbacivanja presađenog organa.

Ako imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka obratite se svom lekaru ili farmaceutu.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Neka neželjena dejstva mogu biti ozbiljna

Odmah se obratite lekaru ako primetite bilo koje od sledećih ozbiljnih neželjenih dejstava:

- Kao i drugi lekovi koji deluju na imunski sistem, ciklosporin može uticati na sposobnost Vašeg tela da se bori protiv infekcije i može prouzrokovati tumore ili druge vrste raka, naročito kože. Znaci infekcije mogu biti povišena telesna temperatura ili bol u grlu.
- Poremećaji vida, gubitak koordinacije, nespretnost, gubitak pamćenja, poteškoće u govoru ili razumevanju onoga što drugi govore i slabost mišića. To bi mogli biti znaci infekcije mozga koja se naziva progresivna multifokalna leukoencefalopatija.
- Moždani problemi sa znacima kao što su konvulzije, konfuzija, dezorijentacija, smanjeno reagovanje, promena ličnosti, osećaj uznemirenosti, nesanica, poremećaji vida, slepilo, koma, delimična paraliza ili paraliza celog tela, ukočen vrat, gubitak koordinacije sa ili bez neuobičajenog govora ili pokreta očiju.
- Otok zadnjeg dela oka. To bi moglo biti povezano sa zamagljenim vidom. Moglo bi i uticati na Vaš vid zbog povišenog pritiska u Vašoj glavi (benigna intrakranijalna hipertenzija).
- Problemi sa jetrom i oštećenje sa ili bez žutila kože i očiju, mučnine, gubitka apetita i tamne mokraće.
- Problemi sa bubrezima koji mogu značajno smanjiti količinu mokraće koju proizvodite.
- Nizak nivo crvenih krvnih zrnaca ili krvnih pločica. Znaci uključuju bledu kožu, osećaj umora, nedostatak vazduha, tamnu mokraću (to je znak raspadanja crvenih krvnih zrnaca), pojavu modrica ili krvarenje bez očiglednog razloga, konfuziju, dezorijentaciju, manji nivo budnosti i problemi sa bubrezima.

Ostala neželjena dejstva uključuju:

Veoma česta neželjena dejstva: *mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek*

- problemi sa bubrezima,
- povišen krvni pritisak,
- glavobolja,
- drhtanje tela koje ne možete kontrolisati,

- prekomerni rast dlaka na telu i licu,
- povećana koncentracija masti u Vašoj krvi.

Ako se bilo koje od ovih neželjenih dejstava pojavi u teškom obliku, **obavestite svog lekara.**

Česta neželjena dejstva: *mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek*

- konvulzije,
- problemi sa jetrom,
- visoka koncentracija glukoze u krvi,
- umor,
- gubitak apetita,
- mučnina, povraćanje, bol u stomaku, konstipacija (zatvor), proliv,
- prekomerni rast dlaka,
- akne, naleti vrućine,
- povišena telesna temperatura,
- nizak nivo belih krvnih zrnaca,
- osećaj utrnulosti ili bockanja,
- bol u mišićima, grčevi u mišićima,
- čir na želucu,
- tkivo desni koje prekomerno raste i prekriva Vaše zube,
- visoka koncentracija mokraćne kiseline ili kalijuma u Vašoj krvi, niska koncentracija magnezijuma u Vašoj krvi.

Ako se bilo koje od ovih neželjenih dejstava pojavi u teškom obliku, **obavestite svog lekara.**

Povremena neželjena dejstva: *mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek*

- Simptomi moždanih poremećaja uključujući iznenadne konvulzije, mentalnu konfuziju, nesanicu, dezorijentaciju, poremećaj vida, nesvest (koma), osećaj slabosti u udovima, poremećaj pokreta
- Osip
- Generalizovano (opšte) oticanje
- Povećanje telesne mase
- Nizak nivo crvenih krvnih zrnaca, nizak nivo krvnih pločica u Vašoj krvi što može povećati rizik od krvarenja.

Ako se bilo koje od ovih neželjenih dejstava pojavi u teškom obliku, **obavestite svog lekara.**

Retka neželjena dejstva: *mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek*

- problemi sa nervima uz utrnulost ili osećaj bockanja u prstima ruku i nogu,
- zapaljenje pankreasa sa jakim bolom u gornjem delu stomaka,
- mišićna slabost, gubitak mišićne snage, bol u mišićima nogu ili ruku ili bilo gde na telu,
- razaranje crvenih krvnih zrnaca koje uključuje probleme sa bubrezima uz simptome kao što su oticanje lica, stomaka, šaka i/ili stopala, smanjeno lučenje mokraćne, otežano disanje, bol u grudima, konvulzije, nesvest.
- promene menstrualnog ciklusa, povećanje grudi kod muškaraca.

Ako se bilo koje od ovih neželjenih dejstava pojavi u teškom obliku, **obavestite svog lekara.**

Veoma retka neželjena dejstva: *mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek*

- otok zadnjeg dela oka koji može biti povezan sa povećanjem pritiska u glavi i poremećajima vida.

Ako se ovo neželjeno dejstvo pojavi u teškom obliku, **obavestite svog lekara.**

Ostala neželjena dejstva sa nepoznatom učestalošću: Učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka.

- ozbiljni problemi sa jetrom sa ili bez žute prebojenosti očiju ili kože, mučnine, gubitka apetita, tamno prebojenog urina, oticanja lica, stopala, ruku ili celog tela,
- krvarenje ispod površine kože ili ljubičasti pečati na koži, iznenadno krvarenje bez vidljivog razloga,

- migrena ili teška glavobolja često sa mučninom i povraćanjem i osetljivošću na svetlost,
 - bol u nogama i stopalima.
- Ako se bilo koje od ovih neželjenih dejstava pojavi u teškom obliku, **obavestite svog lekara.**

Recite svom lekaru ili farmaceutu ako osetite bilo koje neželjeno dejstvo. To uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu.

Dodatna neželjena dejstva kod dece i adolescenata

Ne očekuju se dodatna neželjena dejstva kod dece i adolescenata u poređenju sa odraslim osobama.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili farmaceuta. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Sigmasporin

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Sigmasporin posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju nakon „Važi do:”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Ovaj lek čuvati na temperaturi do 25 °C.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Sigmasporin

Aktivna supstanca je: ciklosporin.

Jedna kapsula, meka leka Sigmasporin 25 mg sadrži 25 mg ciklosporina.

Jedna kapsula, meka leka Sigmasporin 50 mg sadrži 50 mg ciklosporina.

Jedna kapsula, meka leka Sigmasporin 100 mg sadrži 100 mg ciklosporina.

Pomoćne supstance:

Sigmasporin, 25 mg, kapsule, meke

Sadržaj kapsule: etanol, bezvodni; tokoferolacetat; dietilenglikolmonoetiletar; oleoil makrogolgliceridi; makrogolglicerol hidrosistearat

Omotič kapsule: želatin; glicerol; propilenglikol; titan-dioksid (E171); gvožđe(III)-oksid, crni (E 172).

Sigmasporin, 50 mg, kapsule, meke

Sadržaj kapsule: etanol, bezvodni; tokoferolacetat; dietilenglikolmonoetiletar; oleoil makrogolgliceridi; makrogolglicerol hidroksistearat

Omotič kapsule: želatin; glicerol; propilenglikol; titan-dioksid (E171).

Sigmasporin, 100 mg, kapsule, meke

Sadržaj kapsule: etanol, bezvodni; tokoferolacetat; dietilenglikolmonoetiletar; oleoil makrogolgliceridi; makrogolglicerol hidroksistearat

Omotič kapsule: želatin; glicerol; propilenglikol; titan-dioksid (E171); gvožđe(III)-oksid, crni (E 172).

Kako izgleda lek Sigmasporin i sadržaj pakovanja

Kapsula, meka.

Sigmasporin 25 mg kapsula, meka: sive meke kapsule koje sadrže bezbojni do žućkasti uljani rastvor.

Sigmasporin 50 mg kapsula, meka: bele meke kapsule koje sadrže bezbojni do žućkasti uljani rastvor.

Sigmasporin 100 mg kapsula, meka: sive meke kapsule koje sadrže bezbojni do žućkasti uljani rastvor.

Unutrašnje pakovanje je Alu-Alu blister. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 2/4/6/10 ili 12 blistara sa po 5 kapsula, mekih i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač**Nosilac dozvole**

GALENKA AD BEOGRAD

Batajnički drum b.b.

Proizvođač

GERMED FARMACEUTICA, LTDA

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proenca, Km 08, Chacara Assay, Hortolandia-Sao Paulo, Brazil

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Jul, 2018.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi, izuzetno lek se može izdavati i uz lekarski recept, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poledini lekarskog recepta.

Broj i datum dozvole:

Sigmasporin, kapsule, meke, 60 x (25mg)	515-01-04874-17-001 od 06.07.2018.
Sigmasporin, kapsule, meke, 10 x (25mg)	515-01-04875-17-001 od 06.07.2018.
Sigmasporin, kapsule, meke, 20 x (25mg)	515-01-04876-17-001 od 06.07.2018.
Sigmasporin, kapsule, meke, 30 x (25mg)	515-01-04877-17-001 od 06.07.2018.
Sigmasporin, kapsule, meke, 50 x (25mg)	515-01-04878-17-001 od 06.07.2018.
Sigmasporin, kapsule, meke, 10 x (50mg)	515-01-04880-17-001 od 06.07.2018.
Sigmasporin, kapsule, meke, 20 x (50mg)	515-01-04882-17-001 od 06.07.2018.
Sigmasporin, kapsule, meke, 30 x (50mg)	515-01-04887-17-001 od 06.07.2018.
Sigmasporin, kapsule, meke, 50 x (50mg)	515-01-04892-17-001 od 06.07.2018.
Sigmasporin, kapsule, meke, 60 x (50mg)	515-01-04894-17-001 od 06.07.2018.
Sigmasporin, kapsule, meke, 10 x (100mg)	515-01-04899-17-001 od 06.07.2018.
Sigmasporin, kapsule, meke, 20 x (100mg)	515-01-04901-17-001 od 06.07.2018.
Sigmasporin, kapsule, meke, 30 x (100mg)	515-01-04902-17-001 od 06.07.2018.
Sigmasporin, kapsule, meke, 50 x (100mg)	515-01-04904-17-001 od 06.07.2018.
Sigmasporin, kapsule, meke, 60 x (100mg)	515-01-04907-17-001 od 06.07.2018.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Indikacije kod transplantacije

Transplantacija solidnih organa

Prevenција odbacivanja grafa nakon transplantacije solidnih organa.

Terapija ćelijskog odbacivanja transplantata kod pacijenata koji su prethodno primali druge imunosupresive.

Transplantacija koštane srži

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

Prevenција ili terapija bolesti „kalem protiv domaćina” (engl. *graft-versus-host disease*, GVHD).

Indikacije koje nisu povezane sa transplantacijom

Endogeni uveitis

Lečenje uveitisa (intermedijarnog ili posteriornog) neinfektivne etiologije koji je opasan po vid, kod pacijenata kod kojih konvencionalna terapija nije uspela ili izaziva neprihvatljiva neželjena dejstva.

Lečenje *Behcet*-ovog uveitisa sa ponovljenim inflamatornim napadima koji uključuju retinu kod pacijenata koji nemaju neurološke manifestacije.

Nefrotski sindrom

Steroid zavisni i steroid rezistentni nefrotski sindrom, izazvani primarnim glomerularnim oboljenjem poput nefropatije sa minimalnom promenom, fokalne i segmentne glomeruloskleroze ili membranskog glomerulonefritisa.

Lek Sigmasporin se može koristiti za indukciju remisije i njeno održavanje. Može se koristiti i za održavanje steroidima izazvane remisije, dozvoljavajući obustavu steroida.

Reumatoidni artritis

Lečenje teškog aktivnog reumatoidnog artritisa.

Psorijaza

Lečenje teške psorijaze kod pacijenata kod kojih je konvencionalna terapija neodgovarajuća ili nije efektivna.

Atopijski dermatitis

Lek Sigmasporin je indikovano kod pacijenata sa teškim atopijskim dermatitisom kada je potrebna sistemska terapija.

Doziranje i način primene

Doziranje

Raspon datih doza za oralnu primenu je namenjen da služi samo kao smernica.

Dnevne doze leka Sigmasporin treba davati podeljene u 2 pojedinačne doze, koje su ravnomerno raspoređene tokom dana. Preporučuje se da se lek Sigmasporin uzima po ustaljenom rasporedu u pogledu vremena uzimanja u toku dana kao i u odnosu na obroke.

Lek Sigmasporin treba da propiše samo lekar koji ima iskustva u primeni imunosupresivne terapije i/ili transplantaciji organa, ili lekar koji blisko saraduje sa njim.

Transplantacija

Transplantacija solidnih organa

Terapiju lekom Sigmasporin treba započeti unutar 12 sati pre operacije, u dozi od 10 do 15 mg/kg koja se daje podeljena u 2 pojedinačne doze. Ovu dozu treba održavati kao dnevnu dozu tokom 1 do 2 nedelje posle operacije, a zatim je postepeno smanjivati u skladu sa koncentracijom u krvi prilagođeno lokalnim protokolima za imunosupresiju, do postizanja preporučene doze održavanja od oko 2 do 6 mg/kg koja se daje podeljena u 2 pojedinačne doze.

Kada se lek Sigmasporin daje sa drugim imunosupresivima (npr. sa kortikosteroidima ili kao deo terapije od tri ili četiri leka), mogu se koristiti manje doze (npr. 3 do 6 mg/kg podeljeno u 2 pojedinačne doze za početnu terapiju).

Transplantacija koštane srži

Početnu dozu treba dati dan pre transplantacije. U tu svrhu je, u većini slučajeva, poželjno koristiti parenteralni oblik leka. Preporučena intravenska doza iznosi 3 do 5 mg/kg/dan. Infuzija se u ovoj dozi nastavlja tokom perioda do 2 nedelje neposredno nakon transplantacije, pre nego što se pređe na terapiju održavanja lekom Sigmasporin primenjenu oralno, u dnevnim dozama od oko 12,5 mg/kg koje se daju podeljene u 2 pojedinačne doze.

Terapiju održavanja treba nastaviti najmanje 3 meseca (a poželjno je 6 meseci) pre nego što se doza postepeno smanji na nulu do navršene 1 godine nakon transplantacije.

Ukoliko se za započinjanje terapije koristi lek Sigmasporin, preporučena dnevna doza je 12,5 do 15 mg/kg koja se daje podeljena u 2 pojedinačne doze, počevši od dana pre transplantacije.

Kod gastrointestinalnih smetnji koje mogu umanjiti resorpciju leka, mogu biti neophodne veće doze leka Sigmasporin ili intravenska primena leka.

Kod nekih pacijenata se nakon prekida terapije ciklosporinom javlja GVHD, ali se obično ponovo uspostavi odgovor nakon ponovnog uvođenja terapije. U tim slučajevima treba dati početnu oralnu udarnu dozu od 10 do 12,5 mg/kg, da bi se potom prešlo na oralnu primenu dnevne doze održavanja koja je prethodno bila zadovoljavajuća. Male doze leka Sigmasporin treba koristiti za terapiju blagih oblika hronične GVHD.

Indikacije koje nisu povezane sa transplantacijom

Kada se primenjuje lek Sigmasporin za bilo koju od utvrđenih indikacija koje nisu povezane sa transplantacijom treba se pridržavati sledećih opštih pravila:

Pre početka lečenja, treba utvrditi pouzdani početni nivo bubrežne funkcije sa najmanje dva merenja. Procenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) pomoću MDRD formule se može koristiti za procenu bubrežne funkcije kod odraslih, a odgovarajuću formulu treba koristiti za procenu eGFR kod pedijatrijskih pacijenata. Pošto lek Sigmasporin može oštetiti bubrežnu funkciju, neophodno je često procenjivanje bubrežne funkcije. Ukoliko se eGFR smanji za više od 25% od početne vrednosti na više od jednog merenja, dozu leka Sigmasporin treba smanjiti za 25 do 50%.

Ukoliko smanjenje eGFR u odnosu na početnu vrednost premašuje 35%, treba razmotriti dalje smanjenje doze leka Sigmasporin. Ove preporuke važe čak i za pacijente kod kojih su dobijene vrednosti i dalje u okviru normalnih laboratorijskih vrednosti. Ako se smanjivanjem doze ne poboljša eGFR u roku od mesec dana, lečenje lekom Sigmasporin treba prekinuti (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Potrebna je redovna kontrola krvnog pritiska.

Potrebno je odrediti bilirubin i parametre za procenu funkcije jetre pre početka lečenja, a preporučuje se njihovo pažljivo praćenje tokom lečenja. Savetuje se da se pre početka lečenja odrede koncentracije lipida, kalijuma, magnezijuma i mokraćne kiseline u serumu, kao i da se one određuju periodično tokom lečenja.

Povremeno praćenje koncentracije ciklosporina u krvi može biti značajno kod indikacija koje nisu povezane sa transplantacijom, npr. kada se lek Sigmasporin primenjuje istovremeno sa supstancama koje mogu uticati na farmakokinetiku ciklosporina ili u slučaju neuobičajenog kliničkog odgovora (npr. nedostatak efikasnosti ili povećana nepodnošljivost na lek kao što je bubrežna disfunkcija).

Normalan način upotrebe je oralno. Ukoliko se koristi koncentrat za rastvor za infuziju, potrebno je pažljivo razmotriti primenu odgovarajuće intravenske doze koja odgovara oralnoj dozi. Preporučuje se konsultacija sa lekarom koji ima iskustva u primeni ciklosporina.

Osim kod pacijenata sa endogenim uveitisom koji je opasan po vid i kod dece sa nefrotskim sindromom, ukupna dnevna doza nikad ne sme biti veća od 5 mg/kg.

Za terapiju održavanja, individualno treba odrediti najnižu efektivnu i dozu koja se dobro podnosi.

Kod pacijenata kod kojih se u određenom vremenu (za specifične informacije videti dole) ne postigne odgovarajući odgovor ili efektivna doza ne odgovara utvrđenim smernicama o bezbednosti, lečenje lekom Sigmasporin treba prekinuti.

Endogeni uveitis

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

Za postizanje početne remisije ili za sprečavanje napada inflamacije oka, može se uvesti dodatno sistemsko lečenje kortikosteroidima sa dnevnim dozama od 0,2 do 0,6 mg/kg prednizona ili ekvivalentnog leka, ukoliko primena samo leka Sigmasporin ne može u dovoljnoj meri da kontroliše situaciju. Nakon 3 meseca, doza kortikosteroida se može postepeno smanjivati na najnižu efektivnu dozu.

Za terapiju održavanja, dozu treba polako smanjivati do najnižeg efektivnog nivoa. U fazama remisije ta doza ne treba da pređe 5 mg/kg/dan.

Treba isključiti infektivne uzročnike uveitisa pre započinjanja primene imunosupresiva.

Nefrotski sindrom

Preporučena dnevna doza za indukciju remisije, podeljena je u 2 pojedinačne oralne doze.

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

- odrasli: 5 mg/kg
- deca: 6 mg/kg.

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

Preporučuje se kombinacija leka Sigmasporin sa malim dozama oralnih kortikosterioda ukoliko dejstvo samog leka Sigmasporin nije zadovoljavajuće, posebno kod pacijenata rezistentnih na steroide.

Vreme do poboljšanja stanja varira od 3 do 6 meseci zavisno od tipa glomerulopatije. Ukoliko nakon tog perioda lečenja ne dođe do poboljšanja, treba prekinuti terapiju lekom Sigmasporin.

Doze se moraju individualno prilagoditi u skladu sa efikasnošću (proteinurija) i bezbednošću, ali ne treba da pređu 5 mg/kg/dan kod odraslih i 6 mg/kg/dan kod dece.

Za terapiju održavanja dozu treba polako smanjivati do najnižeg efektivnog nivoa.

Reumatoidni artritis

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

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

Lek Sigmasporin se može davati u kombinaciji sa malom dozom kortikosteroida i/ili nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL) (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*). Lek Sigmasporin se može kombinovati i sa malom dozom metotreksata koja se daje jednom nedeljno, kod pacijenata koji imaju nedovoljan odgovor kod primene samo metotreksata, i u početku se primenjuje 2,5 mg/kg leka Sigmasporin na dan, podeljeno u 2 pojedinačne doze, uz mogućnost da se doza poveća u skladu sa podnošljivošću.

Psorijaza

Lečenje lekom Sigmasporin treba da započnu lekari koji imaju iskustva u dijagnostikovanju i lečenju psorijaze. Zbog varijabilnost ovog stanja, terapija mora da se prilagodi svakom pojedinačnom pacijentu. Preporučena početna doza za indukciju remisije iznosi 2,5 mg/kg/dan primenjena oralno u 2 podeljene pojedinačne doze. Ukoliko nakon jednog meseca nema poboljšanja, dnevna doza se postepeno može povećavati, ali ne treba da pređe 5 mg/kg. Terapiju treba prekinuti kod pacijenata kod kojih se dozom od 5 mg/kg/dan u roku od 6 nedelja ne može postići dovoljan odgovor psorijatskih lezija ili kod kojih efektivna doza nije u skladu sa utvrđenim smernicama o bezbednosti (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Početne doze od 5 mg/kg/dan su opravdane kod pacijenata čije stanje zahteva brzo poboljšanje. Kad se postigne zadovoljavajući odgovor, može se prekinuti primena leka Sigmasporin, a naknadni recidiv se može otkloniti ponovnim uvođenjem leka Sigmasporin u prethodnoj efektivnoj dozi. Kod nekih pacijenata može biti neophodna kontinuirana terapija održavanja.

Doze za terapiju održavanja treba individualno titrirati do najnižeg efektivnog nivoa, ali ne treba da pređu 5 mg/kg/dan.

Atopijski dermatitis

Lečenje lekom Sigmasporin treba da započnu lekari koji imaju iskustva u dijagnostikovanju i lečenju atopijskog dermatitisa. Zbog varijabilnosti ovog stanja, terapija mora da se prilagodi svakom pojedinačnom pacijentu. Preporučeni opseg doza je od 2,5 do 5 mg/kg/dan, podeljeno u 2 pojedinačne oralne doze. Ukoliko početna doza od 2,5 mg/kg/dan za 2 nedelje terapije ne postigne zadovoljavajući odgovor, dnevna doza se može brzo povećati do maksimuma od 5 mg/kg. Veća je verovatnoća da će se brza i adekvatna kontrola bolesti u vrlo teškim slučajevima postići uz početnu dozu od 5 mg/kg/dan. Kad se postigne zadovoljavajući

odgovor, dozu postepeno treba smanjivati i treba, ukoliko je moguće, prekinuti primenu leka Sigmasporin. Naknadni recidiv se može lečiti dodatnim ciklusom primene leka Sigmasporin.

Iako 8-nedeljni ciklus terapije može biti dovoljan za uklanjanje simptoma, pokazalo se da je terapija do 1 godine bila efektivna i dobro se podnosila, pod uslovom da su se sledile smernice za praćenje pacijenta.

Konverzija između oralnih formulacija ciklosporina

Prelazak sa jedne oralne formulacije na drugu treba izvoditi pod nadzorom lekara, uključujući i praćenje koncentracije ciklosporina u krvi kod pacijenata sa transplantatima.

Posebne populacije

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Sve indikacije

Ciklosporin podleže minimalnoj bubrežnoj eliminaciji i oštećenje funkcije bubrega nema intenzivan uticaj na njegovu farmakokinetiku (videti odeljak *Farmakokinetički podaci Sažetka karakteristika leka*). Međutim, s obzirom na njegov nefrotoksični potencijal (videti odeljak *Neželjena dejstva*), preporučuje se pažljivo praćenje bubrežne funkcije (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Indikacije koje nisu povezane sa transplantacijom

Sa izuzetkom pacijenata koji se leče od nefrotskog sindroma, pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega ne treba da primaju ciklosporin (videti deo o dodatnim merama opreza kod indikacija koje nisu povezane sa transplantacijom u odeljku *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*). Kod pacijenata sa nefrotskim sindromom i oštećenjem bubrežne funkcije, početna doza ne treba da bude veća od 2,5 mg/kg/dan.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Ciklosporin se u velikoj meri metaboliše u jetri. Približno 2 do 3 puta povećana izloženost ciklosporinu može se primetiti kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Da bi se održale koncentracije leka u krvi u preporučenom ciljnom opsegu, smanjenje doze može biti neophodno kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*) i preporučuje se da se koncentracije ciklosporina u krvi prate dok se ne postignu stabilni nivoi.

Pedijatrijska populacija

Kliničke studije su obuhvatile decu uzrasta od 1 i više godina. U nekoliko studija, pedijatrijski pacijenti su zahtevali i podnosili doze ciklosporina po kg telesne mase koje su veće od onih koje se koriste kod odraslih.

Upotreba leka Sigmasporina kod dece za indikacije koje nisu povezane sa transplantacijom osim za nefrotski sindrom se ne može preporučiti (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Starija populacija (65 godina i stariji)

Iskustva sa lekom Sigmasporin kod starijih osoba su ograničena.

U kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa gde je ciklosporin primenjen oralno, pacijenti starosti 65 godina i više imali su veću verovatnoću da im se javi sistolna hipertenzija tokom terapije i da nakon 3-4 meseca terapije imaju povećanje nivoa kreatinina u serumu $\geq 50\%$ od početne vrednosti.

Odabir doze za starije pacijente treba izvršiti uz oprez, a obično se počinje od najnižih doza, imajući na umu veću učestalost smanjene funkcije jetre, bubrega ili srca i istovremene prisutnosti drugog oboljenja ili primene drugih lekova i povećane podložnosti infekcijama.

Način primene

Oralna upotreba.

Sigmasporin kapsule treba progutati cele.

Kontraindikacije

Preosetljivost na ciklosporin ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku *Lista pomoćnih supstanci*.

Kombinacija sa proizvodima koji sadrže *Hypericum perforatum* (kantaron) (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Kombinacija sa lekovima koji su supstrati efluksnog transportera za više lekova P-glikoproteina ili proteina transportera organskih anjona (engl. *organic anion transporter protein*, OATP) i za koje su povišene koncentracije u plazmi povezane sa ozbiljnim i/ili životno ugrožavajućim događajima, npr. bosentan, dabigatran-eteksilat i aliskiren (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Medicinski nadzor

Lek Sigmasporin treba da propisuju samo lekari koji imaju iskustva u terapiji imunosupresivima i koji mogu da omoguće adekvatno praćenje, uključujući redovan kompletan lekarski pregled, merenje krvnog pritiska i kontrolu laboratorijskih parametara bezbednosti. Pacijente sa transplantatom koji dobijaju ovaj lek treba lečiti u ustanovama sa adekvatnom laboratorijskom i pomoćnom medicinskom opremom. Lekar odgovoran za terapiju održavanja treba da dobije potpune informacije za praćenje pacijenta.

Limfomi i drugi maligniteti

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

Zato sa oprezom treba primenjivati terapijski režim koji sadrži više imunosupresiva (uključujući ciklosporin) pošto to može dovesti do limfoproliferativnih poremećaja i tumora solidnih organa, od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom.

Imajući u vidu potencijalni rizik za pojavu maligniteta kože, pacijente lečene lekom Sigmasporin, posebno one sa psorijazom ili atopijskim dermatitisom, treba upozoriti da izbegavaju neumereno izlaganje suncu bez zaštite i da ne treba da budu istovremeno izloženi ultraljubičastom B zračenju ili PUVA fotohemoterapiji.

Infekcije

Kao i drugi imunosupresivi, i ciklosporin dovodi do predispozicije pacijenata za nastanak infekcija izazvanih raznim bakterijama, gljivicama, parazitima i virusima, često sa oportunističkim patogenima. Aktivacija latentnih poliomavirus infekcija koje mogu dovesti do nefropatije povezane sa poliomavirusom (engl. *polyomavirus associated nephropathy*, PVAN), posebno do BK virusne nefropatije (engl. *BK virus nephropathy*, BKVN), ili progresivne multifokalne leukoencefalopatije (engl. *progressive multifocalleukoencephalopathy*, PML) povezane sa JC virusom, primećene su kod pacijenata koji su primali ciklosporin. Ova stanja su često povezana sa visokim ukupnim opterećenjem imunosupresivima i treba ih

uzeti u obzir u diferencijalnoj dijagnozi kod pacijenata sa imunosupresijom kod kojih se jave pogoršanje renalne funkcije ili neurološki simptomi. Prijavljeni su ozbiljni i/ili smrtni ishodi. Treba primeniti efikasne preventivne i terapijske mere, naročito kod pacijenata na dugotrajnoj kombinovanoj terapiji sa više imunosupresiva.

Nefrotoksičnost

Učestala i potencijalno ozbiljna komplikacija, povećanje koncentracije kreatinina i uree u serumu, može se javiti tokom terapije lekom Sigmasporin. Ove funkcionalne promene su dozno zavisne i na početku su reverzibilne, pa obično odgovaraju na smanjenje doze. Kod nekih pacijenata se tokom dugotrajnog lečenja mogu javiti strukturne promene u bubrezima (npr. intersticijalna fibroza), koja se kod pacijenata sa transplantiranim bubregom, mora razlikovati od promena nastalih usled hroničnog odbacivanja organa. Zato je potrebno učestalo praćenje funkcije bubrega u skladu sa lokalnim vodičima za određenu indikaciju (videti odeljke *Doziranje i način primene* i *Neželjena dejstva*).

Hepatotoksičnost

Lek Sigmasporin može izazvati i dozno zavisna, reverzibilna povećanja vrednosti bilirubina u serumu i enzima jetre (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Postoje zahtevani i spontani izveštaji o hepatotoksičnosti i oštećenju jetre uključujući holestazu, ikterus, hepatitis i insuficijenciju jetre kod pacijenata lečenih ciklosporinom. Većina izveštaja uključuje pacijente sa značajnim komorbiditetima, osnovnim bolestima i drugim zbunjujućim (engl. *confounding*) faktorima uključujući infektivne komplikacije i istovremenu primenu lekova sa hepatotoksičnim potencijalom. U nekim slučajevima, uglavnom kod pacijenata sa transplantatima, prijavljivani su smrtni ishodi (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Potrebno je pažljivo pratiti parametre kojima se procenjuje funkcija jetre i abnormalne vrednosti mogu zahtevati smanjivanje doze (videti odeljke *Doziranje i način primene* i *Farmakokinetički podaci Sažetka karakteristika leka*).

Starija populacija (65 godina i stariji)

Kod starijih pacijenata, funkciju bubrega treba pratiti sa posebnom pažnjom.

Praćenje koncentracije ciklosporina (videti odeljak *Doziranje i način primene*)

Kada se lek Sigmasporin koristi kod pacijenata sa transplantatom, rutinsko praćenje koncentracije ciklosporina u krvi je važna bezbednosna mera. Za praćenja koncentracija ciklosporina u punoj krvi poželjno je korišćenje specifičnog monoklonskog antitela (merenje osnovnog leka); može se koristiti i metoda tečne hromatografije pod visokim pritiskom (engl. *high-performance liquid chromatography*, HPLC), koja takođe meri osnovni lek. Ukoliko se koristi plazma ili serum, treba se pridržavati standardnog protokola separacije (vreme i temperatura). Za početno praćenje pacijenata sa transplantiranom jetrom treba koristiti ili specifično monoklonsko antitelo ili treba izvršiti paralelna merenja korišćenjem specifičnog monoklonskog antitela i nespecifičnog monoklonskog antitela kako bi se obezbedila doza koja pruža adekvatnu imunosupresiju.

Povremeno praćenje koncentracije ciklosporina u krvi se preporučuje kod pacijenata sa indikacijama koje nisu povezane sa transplantacijom, npr. kada se lek Sigmasporin istovremeno koristi sa supstancama koje mogu uticati na farmakokinetiku ciklosporina ili u slučaju neuobičajenog kliničkog odgovora (npr. nedostatak efikasnosti ili povećana nepodnošljivost na lek kao što je bubrežna disfunkcija).

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

Hipertenzija

Tokom terapije lekom Sigmasporin potrebno je redovno praćenje krvnog pritiska. Ukoliko se javi hipertenzija, mora se uvesti odgovarajuća antihipertenzivna terapija. Prednost treba dati antihipertenzivnim

lekovima koji ne utiču na farmakokinetiku ciklosporina, npr. isradipin (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Povećanje koncentracije lipida u krvi

Pošto je pokazano da lek Sigmasporin izaziva reverzibilno blago povećanje koncentracije lipida u krvi, preporučuje se određivanje lipida pre terapije i nakon prvog meseca terapije. U slučaju da se otkrije povećana koncentracija lipida, treba razmotriti smanjenje unosa masnoća hranom i, ukoliko je odgovarajuće, smanjenje doze.

Hiperkalemija

Ciklosporin povećava rizik od hiperkalemije, naročito kod pacijenata sa disfunkcijom bubrega. Oprez je potreban i kad se ciklosporin daje zajedno sa lekovima koji štede kalijum (npr. diuretici koji štede kalijum, inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitori, antagonisti receptora angiotenzina II) ili medicinskim proizvodima koji sadrže kalijum, kao i kod pacijenata na ishrani bogatoj kalijumom. U ovim situacijama se savetuje kontrola koncentracije kalijuma.

Hipomagnezemija

Ciklosporin povećava klirens magnezijuma. To može dovesti do simptomatske hipomagnezemije, naročito u peritransplantacionom periodu. Stoga se u peritransplantacionom periodu preporučuje kontrola koncentracije magnezijuma u serumu, naročito u prisustvu neuroloških simptoma/znakova. Ukoliko se proceni da je neophodno, treba dati suplement magnezijuma.

Hiperurikemija

Oprez je potreban u lečenju pacijenata sa hiperurikemijom.

Žive atenuisane vakcine

Vakcinacija može biti manje efikasna tokom lečenja ciklosporinom. Treba izbegavati primenu živih atenuisanih vakcina (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Interakcije

Treba biti oprezan kod istovremene primene ciklosporina sa lekovima koji značajno povećavaju ili smanjuju koncentraciju ciklosporina u plazmi, preko inhibicije ili indukcije CYP3A4 i/ili P-glikoproteina (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Potrebno je pratiti nefrotoksičnost kada se započinje primena ciklosporina zajedno sa aktivnim supstancama koje povećavaju koncentraciju ciklosporina ili sa supstancama koje ispoljavaju nefrotoksičnu sinergiju (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Treba izbegavati istovremenu primenu ciklosporina i takrolimusa (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Ciklosporin je inhibitor CYP3A4, efluksnog transportera za više lekova P-glikoproteina i proteina transportera organskih anjona (engl. *organic anion transporter protein*, OATP) i može povećati nivoe u plazmi istovremeno primenjenih lekova koji su supstrati ovog enzima i/ili transportera. Treba biti oprezan prilikom istovremene primene ciklosporina sa takvim lekovima ili je treba izbegavati (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Ciklosporin povećava izloženost inhibitorima HMG-CoA reduktaze (statini). Kada se primenjuju zajedno sa ciklosporinom, treba smanjiti dozu statina i istovremenu primenu sa određenim statinima treba izbegavati u skladu sa preporukama iz uputstva za te lekove. Terapija statinima se mora privremeno obustaviti ili prekinuti kod pacijenata sa znacima i simptomima miopatije ili kod onih sa predisponirajućim faktorima

rizika za teško oštećenje bubrega, uključujući insuficijenciju bubrega usled rabdomiolize (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Nakon istovremene primene ciklosporina i lerkanidipina, PIK lerkanidipina se povećava tri puta i PIK ciklosporina se povećava za 21%. Zato, istovremenu primenu ciklosporina i lerkanidipina treba izbegavati. Primena ciklosporina 3 sata nakon primene lerkanidipina ne dovodi do promene PIK lerkanidipina, ali PIK ciklosporina se povećava za 27%. Ovu kombinaciju treba primenjivati sa oprezom i sa intervalom od najmanje 3 sata.

Lek Sigmasporin sadrži etanol

Sigmasporin 25 mg kapsula, meka: sadrzi 25 mg etanola po kapsuli.

Sigmasporin 50 mg kapsula, meka: sadrzi 50 mg etanola po kapsuli.

Sigmasporin 100 mg kapsula, meka: sadrzi 100 mg etanola po kapsuli.

Lek Sigmasporin sadrži približno 12,0 vol.% etanola (alkohola), što odgovara količini do 500 mg etanola po dozi koja se koristi kod pacijenata sa transplantatom. To je ekvivalentno količini od skoro 15 mL piva ili 5 mL vina.

Etanol je štetan za osobe koje boluju od alkoholizma. Mora se obratiti pažnja u lečenju trudnica i dojilja, dece i visoko – rizičnih grupa kao što su pacijenti sa bolestima jetre ili epilepsijom.

Dodatne mere opreza kod indikacija koje nisu povezane sa transplantacijom

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

Pre početka lečenja potrebno je tačno utvrditi početno stanje bubrežne funkcije pomoću najmanje dva merenja eGFR. Bubrežna funkcija mora biti često procenjivana tokom lečenja kako bi se omogućilo prilagođavanje doze (videti odeljak *Doziranje i način primene*).

Dodatne mere opreza kod endogenog uveitisa

Lek Sigmasporin treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa neurološkim *Behçet*-ovim sindromom. Neurološki status tih pacijenata treba pažljivo pratiti.

Postoji samo ograničeno iskustvo sa upotrebom leka Sigmasporin kod dece sa endogenim uveitisom.

Dodatne mere opreza kod nefrotskog sindroma

Pacijente sa abnormalnom početnom funkcijom bubrega treba u početku lečiti sa 2,5 mg/kg/dan i oni se moraju veoma pažljivo pratiti.

Kod nekih pacijenata može biti teško otkriti disfunkciju bubrega izazvanu lekom Sigmasporin zbog promena u funkciji bubrega povezanih sa samim nefrotskim sindromom. To objašnjava zašto su strukturne promene bubrega povezane sa lekom Sigmasporin, u retkim slučajevima, bile primećene bez povećanja kreatinina u serumu. Treba razmotriti biopsiju bubrega kod pacijenata sa nefropatijom sa minimalnim promenama koja zavisi od steroida (engl. *steroid-dependent minimal-change nephropathy*), kod kojih se primenjuje terapija održavanja lekom Sigmasporin duže od 1 godine.

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

Dodatne mere opreza kod reumatoidnog artritisa

Nakon 6 meseci terapije, bubrežna funkcija se mora kontrolisati svakih 4 do 8 nedelja u zavisnosti od stabilnosti bolesti, istovremene primene drugih lekova i prisustva drugih oboljenja. Češće provere su

neophodne kada se poveća doza leka Sigmasporin ili kad se uvodi istovremeno lečenje nesteroidnim antiinflamatornim lekom ili se poveća njegova doza. Prekid lečenja lekom Sigmasporin može biti neophodan i ukoliko se tokom terapije javi hipertenzija koja se ne može kontrolisati odgovarajućom terapijom.

Kao i kod dugotrajne primene drugih imunosupresiva, mora se imati na umu povećan rizik od limfoproliferativnih poremećaja. Treba biti posebno oprezan ukoliko se lek Sigmasporin koristi u kombinaciji sa metotreksatom zbog nefrotoksične sinergije.

Dodatne mere opreza kod psorijaze

Prekid terapije lekom Sigmasporin se preporučuje ukoliko se hipertenzija koja se javi tokom lečenja ne može kontrolisati odgovarajućom terapijom.

Starije pacijente treba lečiti samo u slučaju onesposobljavajuće psorijaze, a funkciju bubrega treba pratiti uz poseban oprez.

Postoji samo ograničeno iskustvo sa upotrebom leka Sigmasporin kod dece sa psorijazom.

Prijavljena je pojava maligniteta (naročito kože) kod pacijenata sa psorijazom koji su na terapiji ciklosporinom, kao i kod onih na konvencionalnoj terapiji imunosupresivima. Pre započinjanja lečenja lekom Sigmasporin treba izvršiti biopsiju lezija na koži koje nisu tipične za psorijazu, ali za koje se sumnja da su maligne ili premaligne prirode. Pacijente sa malignim ili premalignim promenama na koži treba lečiti lekom Sigmasporin samo nakon odgovarajućeg lečenja tih lezija i ukoliko ne postoji druga opcija za uspešnu terapiju.

Limfoproliferativni poremećaji su se javili kod nekoliko pacijenata sa psorijazom lečenih lekom Sigmasporin. Oni su reagovali na nagli prekid terapije.

Pacijenti koji koriste lek Sigmasporin ne treba da u isto vreme budu izloženi ultraljubičastom B zračenju ili PUVA fotohemoterapiji.

Dodatne mere opreza kod atopijskog dermatitisa

Prekid primene leka Sigmasporin se preporučuje ukoliko se hipertenzija koja se razvije tokom lečenja ne može kontrolisati odgovarajućom terapijom.

Iskustvo sa upotrebom leka Sigmasporin kod dece sa atopijskim dermatitisom je ograničeno.

Starije pacijente treba lečiti samo u slučaju onesposobljavajućeg atopijskog dermatitisa, a funkciju bubrega treba pratiti uz poseban oprez.

Benigna limfadenopatija je obično povezana sa naglim pogoršanjima atopijskog dermatitisa i uvek nestaje spontano ili uz opšte poboljšanje bolesti.

Limfadenopatiju primećenu tokom lečenja ciklosporinom treba redovno pratiti.

Limfadenopatiju koja je uporna, uprkos poboljšanju u aktivnosti bolesti, treba ispitati biopsijom kao merom predostrožnosti da bi se isključilo postojanje limfoma.

Pre započinjanja terapije lekom Sigmasporin treba sačekati da se povuku aktivne infekcije *herpes simplex* virusom, ali to nije obavezno niti je razlog za obustavu lečenja ukoliko se ova infekcija javi tokom terapije, osim ukoliko je infekcija teška.

Infekcije kože *Staphylococcus aureus*-om ne predstavljaju apsolutnu kontraindikaciju za terapiju lekom Sigmasporin, ali ih treba kontrolisati odgovarajućim antibioticima. Treba izbegavati oralnu primenu eritromicina, za koji se zna da ima potencijal da poveća koncentraciju ciklosporina u krvi (videti odeljak

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija). Ukoliko nema alternativne terapije, preporučuje se pažljivo praćenje koncentracije ciklosporina u krvi, funkcije bubrega i neželjenih dejstava ciklosporina.

Pacijenti koji koriste lek Sigmasporin ne treba da u isto vreme budu izloženi ultraljubičastom B zračenju ili PUVA fotohemoterapiji.

Pedijatrijska primena kod indikacija koje nisu povezane sa transplantacijom

Osim u lečenju nefrotskog sindroma, nema adekvatnog iskustva sa lekom Sigmasporin. Njegova primena kod dece mlađe od 16 godina za indikacije koje nisu povezane sa transplantacijom osim nefrotskog sindroma se ne može preporučiti.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Interakcije sa lekovima

Od mnogih lekova za koje je prijavljeno da stupaju u interakcije sa ciklosporinom, dole su navedeni oni čije su interakcije adekvatno potkrepljene i za koje se smatra da imaju kliničke implikacije.

Za mnoge lekove se zna da ili povećavaju ili smanjuju koncentraciju ciklosporina u plazmi ili punoj krvi obično preko inhibicije ili indukcije enzima koji učestvuju u metabolizmu ciklosporina, naročito enzima CYP3A4.

Ciklosporin je takođe inhibitor CYP3A4, efluksnog transportera za više lekova P-glikoproteina i proteina transportera organskih anjona (engl. *organic anion transporter protein*, OATP) i može povećati koncentracije u plazmi istovremeno primenjenih lekova koji su supstrati ovih enzima i/ili transportera.

Lekovi za koje se zna da smanjuju ili povećavaju bioraspoloživost ciklosporina: kod pacijenata sa transplantatom potrebno je često merenje koncentracije ciklosporina i, ukoliko je neophodno, prilagođavanje doze ciklosporina, naročito tokom uvođenja ili obustavljanja istovremene terapije. Kod pacijenata koji koriste lek Sigmasporin za indikacije koje nisu povezane sa transplantacijom odnos između koncentracije u krvi i kliničkih efekata nije tako dobro utvrđen. Ako se lekovi za koje se zna da povećavaju koncentraciju ciklosporina daju istovremeno, česte procene bubrežne funkcije i pažljivo praćenje neželjenih dejstava povezanih sa primenom ciklosporina mogu biti prikladniji od merenja koncentracije u krvi.

Lekovi koji smanjuju koncentraciju ciklosporina

Očekuje se da svi induktori CYP3A4 i/ili P-glikoproteina smanjuju koncentraciju ciklosporina. Primeri lekova koji smanjuju koncentraciju ciklosporina su:

Barbiturati, karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin; nafcilin, sulfadimidin namenjen za intravensku primenu; probukol; orlistat; Hypericum perforatum (kantarion); tiklopidin, sulfipirazon, terbinafin, bosentan.

Proizvodi koji sadrže *Hypericum perforatum* (kantarion) ne smeju se koristiti zajedno sa lekom Sigmasporin zbog rizika od smanjenja koncentracije ciklosporina u krvi i time smanjenog dejstva (videti odeljak *Kontraindikacije*).

Rifampicin indukuje metabolizam ciklosporina u crevima i jetri. Tokom istovremene primene može biti potrebno povećanje doze ciklosporina 3 do 5 puta.

Oktreotid smanjuje resorpciju oralno datog ciklosporina tako da može biti neophodno povećanje doze ciklosporina za 50 % ili prelazak na intravensku primenu.

Lekovi koji povećavaju koncentraciju ciklosporina

Svi inhibitori CYP3A4 i/ili P-glikoproteina mogu dovesti do povećanja koncentracije ciklosporina.

Primeri su:

Nikardipin, metoklopramid, oralni kontraceptivi, metilprednizolon (visoke doze), alopurinol, holna kiselina i derivati, inhibitori proteaze, imatinib, kolhicin, nefazodon.

Makrolidni antibiotici: Eritromicin može da poveća izloženost ciklosporinu 4 do 7 puta, što ponekad dovodi do nefrotoksičnosti. Prijavljeno je da *klaritromicin* udvostručuje izloženost ciklosporinu. *Azitromicin* povećava koncentraciju ciklosporina za oko 20%.

Azolni antibiotici: ketokonazol, flukonazol, itrakonazol i vorikonazol mogu više nego duplo da povećaju izloženost ciklosporinu.

Verapamil povećava koncentraciju ciklosporina u krvi 2 do 3 puta.

Istovremena primena sa *telaprevirom* dovodi do povećanja približno 4,64 puta normalizovane izloženosti dozi ciklosporina (PIK).

Amjodaron značajno povećava koncentraciju ciklosporina u plazmi istovremeno sa povećanjem kreatinina u serumu. Ova interakcija se može javiti dugo nakon obustavljanja amjodarona, zbog njegovog veoma dugog poluvremena eliminacije (oko 50 dana).

Prijavljeno je da *danazol* povećava koncentraciju ciklosporina u krvi za približno 50%.

Diltiazem (u dozama od 90 mg/dan) može da poveća koncentraciju ciklosporina u plazmi do 50%.

Imatinib može povećati izloženost ciklosporinu i C_{max} za oko 20%.

Interakcije sa hranom

Prijavljeno je da istovremeno uzimanje grejpfruta i soka od grejpfruta povećava bioraspoloživost ciklosporina.

Kombinacije koje povećavaju rizik od nefrotoksičnosti

Treba biti oprezan prilikom upotrebe ciklosporina zajedno sa drugim aktivnim supstancama koje ispoljavaju nefrotoksičnu sinergiju kao što su: *aminoglikozidi (uključujući gentamicin, tobramicin), amfotericin B, ciprofloksacin, vankomicin, trimetoprim (+ sulfametoksazol); derivati fibrinske kiseline; (npr. bezafibrat, fenofibrat); NSAID (uključujući diklofenak, naproksen, sulindak); melfalan, antagonisti histaminskih H₂-receptora (npr. cimetidin, ranitidin); metotreksat (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).*

Tokom istovremene primene leka koji može ispoljiti nefrotoksičnu sinergiju, treba pažljivo kontrolisati bubrežnu funkciju. Ako se javi značajno oštećenje bubrežne funkcije, potrebno je smanjiti dozu istovremeno primenjivanog leka ili razmotriti alternativnu terapiju.

Istovremenu primenu ciklosporina i takrolimusa treba izbegavati zbog rizika od nefrotoksičnosti i farmakokinetičke interakcije putem CYP3A4 i/ili P-glikoproteina (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Dejstva ciklosporina na druge lekove

Ciklosporin je inhibitor CYP3A4, efluksnog transportera za više lekova P-glikoproteina (P-gp) i proteina transportera organskih anjona (engl. *organic anion transporter protein*, OATP). Istovremena primena lekova koji su supstrati CYP3A4, P-gp i OATP sa ciklosporinom može povećati koncentracije u plazmi istovremeno primenjenih lekova koji su supstrati ovih enzima i/ili transportera.

Neki primeri su navedeni u nastavku:

Ciklosporin može smanjiti klirens *digoksina*, *kolhicina*, *inhibitora HMG-CoA reduktaze (statina)* i *etopozida*. Ako se bilo koji od ovih lekova koristi istovremeno sa ciklosporinom, potrebno je pažljivo kliničko praćenje kako bi se rano uočila toksična dejstva lekova, nakon čega bi se smanjila doza leka ili obustavila njegova primena. Kada se statini primenjuju istovremeno sa ciklosporinom, treba smanjiti njihovu dozu a istovremenu primenu sa određenim statinima treba izbegavati u skladu sa preporukama iz uputstva za te lekove. Promene izloženosti za često korišćene statine sa ciklosporinom sažete su u Tabeli 1. Terapiju statinima treba privremeno obustaviti ili prekinuti kod pacijenata sa znacima i simptomima miopatije ili kod onih sa predisponirajućim faktorima rizika za teško oštećenje bubrega, uključujući insuficijenciju bubrega usled rabdomiolize.

Tabela 1 Sažetak promena izloženosti za često korišćene statine sa ciklosporinom

Statin	Dostupne doze	Koliko se puta menja izloženost sa 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

Preporučuje se oprez kada se ciklosporin primenjuje istovremeno sa lerkandipinom (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Nakon istovremene primene ciklosporina i *aliskirena*, supstrata P-gp, C_{max} aliskirena se povećala za otprilike 2,5 puta, a PIK za otprilike 5 puta. Međutim, farmakokinetički profil ciklosporina se nije značajno promenio. Istovremena primena ciklosporina i aliskirena se ne preporučuje (videti odeljak *Kontraindikacije*).

Istovremena primena dabigatran-eteksilata se ne preporučuje zbog inhibitorynog dejstva ciklosporina na P-gp (videti odeljak *Kontraindikacije*).

Istovremena primena *nifedipina* sa ciklosporinom može dovesti do povećane pojave hiperplazije gingive u poređenju sa povećanjem uočenim prilikom primene samo ciklosporina.

Otkriveno je da istovremena primena *diklofenaka* i ciklosporina dovodi do značajnog povećanja biorasploživosti diklofenaka, uz moguću posledicu reverzibilnog oštećenja bubrežne funkcije. Povećanje biorasploživosti diklofenaka najverovatnije je prouzrokovano smanjenjem njegovog izraženog efekta prvog prolaza. Ako se NSAID sa slabim efektom prvog prolaza (npr. acetilsalicilna kiselina) daju zajedno sa ciklosporinom, ne očekuje se povećanje njihove biorasploživosti.

Povećanje koncentracije kreatinina u serumu je uočeno u studijama u kojima se koristio *everolimus* ili *sirolimus* u kombinaciji sa ciklosporinom u obliku mikroemulzije u punoj dozi. Ovaj efekat je često reverzibilan uz smanjenje doze ciklosporina. Everolimus i sirolimus su imali samo manji uticaj na farmakokinetiku ciklosporina. Istovremena primena ciklosporina značajno povećava koncentracije everolimusa i sirolimusa u krvi.

Potreban je oprez pri istovremenoj primeni *lekova koji štede kalijum* (npr. *diuretika koji štede kalijum*, *ACE inhibitora*, *antagonista angiotenzin II receptora*) ili *lekova koji sadrže kalijum* budući da oni mogu dovesti do značajnog povećanja koncentracije kalijuma u serumu (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

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

Istovremena primena *bosentana* i ciklosporina kod zdravih dobrovoljaca povećava nekoliko puta izloženost bosentanu, a dolazi i do smanjenja izloženosti ciklosporinu za 35%. Istovremena primena ciklosporina sa bosentanom se ne preporučuje (videti gore pododjeljak „Lekovi koji smanjuju koncentraciju ciklosporina” i odeljak *Kontraindikacije*).

Primena višestrukih doza *ambrisentana* i ciklosporina kod zdravih dobrovoljaca dovela je do povećanja izloženosti ambrisentanu od otprilike 2 puta, dok se izloženost ciklosporinu marginalno povećala (približno 10%).

Značajno povećana izloženost *antraciklinskim antibioticima* (npr. *doksorubicin*, *mitoksantron*, *daunorubicin*) je uočena kod onkoloških pacijenata pri istovremenoj intravenskoj primeni antraciklinskih antibiotika i veoma velikih doza ciklosporina.

Tokom lečenja ciklosporinom, vakcinacija bi mogla biti manje efikasna, a upotrebu živih atenuisanih vakcina treba izbegavati.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija su sprovedena samo kod odraslih osoba.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost kod pacova i kunića.

Iskustvo sa primenom leka Sigmasporin kod trudnica je ograničeno. Trudnice koje primaju imunosupresivnu terapiju nakon transplantacije, uključujući ciklosporin i terapijske režime koje sadrže ciklosporin, su u riziku od prevremenog porođaja (<37 nedelje).

Dostupan je ograničen broj zapažanja kod dece izložene ciklosporinu *in utero*, do uzrasta od oko 7 godina. Funkcija bubrega i krvni pritisak kod te dece su bili normalni. Međutim, nema adekvatnih i dobro kontrolisanih ispitivanja na trudnicama, zato lek Sigmasporin ne treba koristiti tokom trudnoće, osim ako potencijalna korist za majku ne opravdava potencijalni rizik za plod. Sadržaj etanola u formulacijama leka Sigmasporin takođe treba uzeti u obzir ako se lek primenjuje kod trudnica (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Dojenje

Ciklosporin prelazi u majčino mleko. Takođe treba uzeti u obzir sadržaj etanola u formulacijama leka Sigmasporin kada se lek primenjuje kod žena koje doje (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*). Majke koje primaju terapiju lekom Sigmasporin ne treba da doje zbog potencijala leka Sigmasporin da uzrokuje ozbiljne neželjene reakcije kod novorođenčadi/male dece koja se hrane majčinim mlekom. Treba odlučiti da li će majka prestati da doji ili da uzima lek, uzimajući u obzir važnost leka za majku.

Plodnost

Postoje ograničeni podaci o dejstvu leka Sigmasporin na plodnost ljudi (videti odeljak *Pretklinički podaci o bezbednosti leka Sažetka karakteristika leka*).

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Ne postoje podaci o uticaju leka Sigmasporin na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Lek Sigmasporin sadrži alkohol, što može da utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Glavne neželjene reakcije koje su bile primećene u kliničkim ispitivanjima i povezane sa primenom ciklosporina uključuju bubrežnu disfunkciju, tremor, hirzutizam, hipertenziju, dijareju, anoreksiju, mučninu i povraćanje.

Mnoga neželjena dejstva povezana sa terapijom ciklosporinom su dozno zavisna i reaguju na smanjenje doze. Ukupan spektar neželjenih dejstava kod raznih indikacija je u osnovi isti; međutim, postoje razlike u incidenci i težini. Neželjena dejstva su češća i obično teža kod pacijenata sa transplantatom nego kod pacijenata lečenih zbog drugih indikacija, što je posledica većih početnih doza i dužih terapija održavanja potrebnih posle transplantacije.

Nakon intravenske primene primećene su anafilaktoidne reakcije (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Infekcije i infestacije

Pacijenti koji primaju imunosupresivnu terapiju, uključujući ciklosporin i terapijske režime koji sadrže ciklosporin, imaju povećan rizik od pojave infekcija (virusnih, bakterijskih, gljivičnih, parazitskih) (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*). Mogu se javiti i lokalne i generalizovane infekcije. Postojeće infekcije se takođe mogu pogoršati i reaktiviranje poliomavirusnih infekcija može dovesti do nefropatije povezane sa poliomavirusom (engl. *polyomavirus associated nephropathy*, PVAN) ili do progresivne multifokalne leukoencefalopatije (engl. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) povezane sa JC virusom. Prijavljeni su teški i/ili smrtni ishodi.

Benigne, maligne i neklasifikovane neoplazme (uključujući ciste i polipe)

Pacijenti koji primaju imunosupresivnu terapiju, uključujući ciklosporin i terapijske režime koji sadrže ciklosporin, imaju povećan rizik od razvoja limfoma ili limfoproliferativnih poremećaja i drugih maligniteta, posebno kože. Učestalost pojave maligniteta raste sa intenzitetom i trajanjem terapije (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*). Neki maligniteti mogu imati smrtni ishod.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija iz kliničkih istraživanja

Neželjene reakcije iz kliničkih istraživanja (Tabela 2) navedene su prema klasifikaciji organskih sistema po MedDRA. U okviru svake klase organskog sistema, neželjene reakcije su rangirane prema učestalosti, počevši od najučestalijih. U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su navedene prema težini, od najozbiljnijih prema manje ozbiljnim. Osim toga, odgovarajuća kategorija učestalosti za svaku neželjenu reakciju zasniva se na sledećoj konvenciji (CIOMS III): veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$, $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); retka ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); veoma retka ($< 1/10000$); nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 2: Neželjene reakcije iz kliničkih studija

Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Često	Leukopenija
Povremeno	Trombocitopenija, anemija
Retko	Hemolitički uremijski sindrom, mikroangiopatska hemolitička anemija
Nepoznato*	Trombotička mikroangiopatija, trombotička trombocitopenijska purpura
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Veoma često	Hiperlipidemija

Često	Hiperglikemija, anoreksija, hiperurikemija, hiperkalemija, hipomagnezija
Poremećaji nervnog sistema	
Veoma često	Tremor, glavobolja
Često	Konvulzije, parestezija
Povremeno	Encefalopatija uključujući posteriorni reverzibilni encefalopatski sindrom (engl. <i>Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome</i> , PRES), znaci i simptomi kao što su konvulzije, konfuzija, dezorijentacija, smanjena reaktivnost, agitacija, nesаница, poremećaji vida, kortikalno slepilo, koma, pareza, cerebelarna ataksija
Retko	Motorička polineuropatija
Veoma retko	Edem optičkog diska, uključujući i papiloedem, sa mogućim oštećenjem vida usled benigne intrakranijalne hipertenzije
Nepoznato*	Migrena
Vaskularni poremećaji	
Veoma često	Hipertenzija
Često	Naleti vrućine
Gastrointestinalni poremećaji	
Često	Mučnina, povraćanje, nelagodnost/bol u abdomenu, dijareja, gingivalna hiperplazija, peptički ulkus
Retko	Pankreatitis
Hepatobilijarni poremećaji	
Često	Abnormalna funkcija jetre (videti odeljak <i>Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka</i>)
Nepoznato*	Hepatotoksičnost i oštećenje jetre uključujući holestazu, žuticu, hepatitis i insuficijenciju jetre ponekad sa smrtnim ishodom (videti odeljak <i>Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka</i>)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Veoma često	Hirzutizam
Često	Akne, hipertrichoza
Povremeno	Alergijski osip
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Često	Mialgija, grčevi u mišićima
Retko	Slabost mišića, miopatija
Nepoznato*	Bol u donjim ekstremitetima
Poremećaj bubrega i urinarnog sistema	
Veoma često	Renalna disfunkcija (videti odeljak <i>Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka</i>)
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Retko	Poremećaj menstruacije, ginekomastija

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene leka	
Često	Pireksija, umor
Povremeno	Edem, povećanje telesne mase

*Neželjeni događaji zabeleženi nakon stavljanja leka u promet pri čemu je učestalost neželjenih reakcija nepoznata zbog neutvrđene veličine populacije.

Ostale neželjene reakcije iz postmarketinškog iskustva

Postoje zahtevani i spontani izveštaji o hepatotoksičnosti i oštećenju jetre uključujući holestazu, ikterus, hepatitis i insuficijenciju jetre kod pacijenata lečenih ciklosporinom. Većina izveštaja uključuje pacijente sa značajnim komorbiditetima, osnovnim bolestima i drugim ometajućim (engl. *confounding*) faktorima uključujući infektivne komplikacije i istovremenu primenu lekova sa hepatotoksičnim potencijalom. U nekim slučajevima, uglavnom kod pacijenata sa transplantatima, prijavljivani su smrtni ishodi (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Akutna i hronična nefrotoksičnost

Pacijenti koji primaju terapije inhibitorom kalcineurina (engl. *calcineurin inhibitor*, CNI), uključujući ciklosporin i terapijske režime koji sadrže ciklosporin, izloženi su povećanom riziku od akutne ili hronične nefrotoksičnosti. Postoje izveštaji iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja leka u promet povezani sa primenom oralne mikroemulzije ciklosporina. U slučajevima akutne nefrotoksičnosti zabeleženi su poremećaji homeostaze jona, kao što su hiperkalemija, hipomagnezija i hiperurikemija. Slučajevi u kojima su zabeležene hronične morfološke promene uključivali su arteriolarnu hijalinozu, tubularnu atrofiju i intersticijalnu fibrozu (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Bol u donjim ekstremitetima

Prijavljeni su izolovani slučajevi bola u donjim ekstremitetima povezani sa primenom ciklosporina. Bol u donjim ekstremitetima je takođe zabeležen kao deo sindroma bola indukovanog inhibitorom kalcineurina (engl. *Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome*, CIPS).

Pedijatrijska populacija

Kliničke studije su obuhvatile decu uzrasta od 1 i više godina koja su uzimala doze ciklosporina čiji je bezbednosni profil uporediv sa onim kod odraslih osoba.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

Oralna LD₅₀ ciklosporina kod miševa iznosi 2329 mg/kg, kod pacova 1480 mg/kg i kod kunića > 1000 mg/kg. Intravenska LD₅₀ kod miševa iznosi 148 mg/kg, kod pacova 104 mg/kg i kod kunića 46 mg/kg.

Simptomi

Ograničena su iskustva sa akutnim predoziranjem ciklosporinom. Oralne doze ciklosporina do 10 g (oko 150 mg/kg) su tolerisane sa relativno malim kliničkim posledicama, kao što su povraćanje, pospanost, glavobolja, tahikardija, i kod nekoliko pacijenata, umereno teško, reverzibilno oštećenje funkcije bubrega. Ipak, ozbiljni simptomi intoksikacije su prijavljeni kod slučajnog parenteralnog predoziranja ciklosporinom kod nedonoščadi.

Terapija

U svim slučajevima predoziranja, treba pratiti preporuke za opšte suportivne mere i primeniti simptomatsku terapiju. Izazivanje povraćanja i ispiranje želuca mogu biti od koristi u prvih nekoliko sati posle oralnog uzimanja. Ciklosporin se ne može ukloniti dijalizom u nekoj većoj meri, niti se dobro uklanja hemoperfuzijom aktivnim ugljem.

Lista pomoćnih supstanci

Sigmasporin, 25 mg, kapsule, meke

Sadržaj kapsule:

Etanol, bezvodni
Tokoferolacetat
Dietilenglikolmonoetiletar
Oleoil makrogolgliceridi
Makrogolglicerol hidroksistearat

Omotač kapsule:

Želatin
Glicerol
Propilenglikol
Titan-dioksid (E171)
Gvožđe(III)-oksid, crni (E 172)

Sigmasporin, 50 mg, kapsule, meke

Sadržaj kapsule:

Etanol, bezvodni;
Tokoferolacetat;
Dietilenglikolmonoetiletar;
Oleoil makrogolgliceridi;
Makrogolglicerol hidroksistearat;

Omotač kapsule:

Želatin;
Glicerol;
Propilenglikol;
Titan-dioksid (E171).

Sigmasporin, 100 mg, kapsule, meke

Sadržaj kapsule:

Etanol, bezvodni;
Tokoferolacetat;

Dietilenglikolmonoetiletar;
Oleoil makrogolgliceridi;
Makrogolglicerol hidroksistearat;

Omotač kapsule:

Želatin;
Glicerol;
Propilenglikol;
Titan-dioksid (E171);
Gvožđe(III)-oksid, crni (E 172).

Inkompatibilnost

Nije poznata.

Rok upotrebe

3 godine.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek čuvati na temperaturi do 25 °C.

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je Alu-Alu blister. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 2/4/6/10 ili 12 blistara sa po 5 kapsula, mekih i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.