

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Equoral 25 mg měkké tobolky
Equoral 50 mg měkké tobolky
Equoral 100 mg měkké tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje 25 mg cyklosporinu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Ethanol: 39,9 mg/tobolka. Equoral, měkké tobolky obsahují 18,8 % v/v ethanolu.

Glyceromakrogol-hydroxystearát: 73,7 mg/tobolka.

Nekrystalizující sorbitol 70%: 8,6 mg/tobolka.

Jedna tobolka obsahuje 50 mg cyklosporinu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Ethanol: 79,8 mg/tobolka. Equoral, měkké tobolky obsahují 18,8 % v/v ethanolu.

Glyceromakrogol-hydroxystearát: 147,4 mg/tobolka.

Nekrystalizující sorbitol 70%: 20,2 mg/tobolka.

Jedna tobolka obsahuje 100 mg cyklosporinu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Ethanol: 159,6 mg/tobolka. Equoral, měkké tobolky obsahují 18,8 % v/v ethanolu.

Glyceromakrogol-hydroxystearát: 294,7 mg/tobolka.

Nekrystalizující sorbitol 70%: 28,7 mg/tobolka.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka

Equoral 25 mg: měkké želatinové tobolky oválného tvaru, velikosti 12,5 x 8 mm, žluté barvy, obsahující nažloutlou až hnědožlutou olejovitou tekutinu.

Equoral 50 mg: měkké želatinové tobolky protáhlého tvaru, velikosti 21 x 8 mm, okrově žluté barvy, obsahující nažloutlou až hnědožlutou olejovitou tekutinu.

Equoral 100 mg: měkké želatinové tobolky protáhlého tvaru, velikosti 26 x 10 mm, světle hnědé barvy, obsahující nažloutlou až hnědožlutou olejovitou tekutinu.

Po otevření blistru je možno cítit charakteristický pach.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Transplantace

Transplantace parenchymatálních orgánů

Prevence odmítnutí transplantátů parenchymatálních orgánů.

Léčba buněčné rejekce transplantátu u pacientů léčených dříve jinými imunosupresivy.

Transplantace kostní dřeně

Prevence odmítnutí transplantátů po alogenní transplantaci kostní dřeně a transplantaci kmenových buněk.

Prevence nebo léčba choroby z reakce mezi transplantátem a příjemcem (GVHD).

Jiné indikace než transplantace

Endogenní uveitida

Léčba ohrožení zraku způsobeného střední nebo zadní uveitidou neinfekční etiologie, když konvenční léčba nestačí nebo má nepříjemné nežádoucí účinky.

Léčba Behçetovy uveitidy s opakovanými zánětlivými atakami postihujícími sítnici u pacientů bez neurologických manifestací.

Nefrotický syndrom

Steroid-dependentní a steroid-rezistentní nefrotický syndrom vzniklý v důsledku primárního poškození glomerulů jako je nefropatie s minimálními změnami, ložisková a segmentální glomeruloskleróza nebo membranózní glomerulonefritida.

Equoral lze použít k navození a udržení remise a také k udržení remise dosažené steroidy, což dovoluje i jejich vysazení.

Revmatoidní artritida

Léčba těžké aktivní revmatoidní artritidy.

Psoriáza

Léčba těžké psoriázy u pacientů, u nichž je konvenční léčba nevhodná nebo neúčinná.

Atopická dermatitida

Equoral je indikován k léčbě pacientů s těžkou atopickou dermatitidou, kteří vyžadují systémovou terapii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dané dávkovací rozmezí pro perorální podání slouží pouze jako doporučení.

Denní dávka přípravku Equoral má být rozdělena do dvou dávek rovnoměrně podaných během dne. Doporučuje se, aby byl Equoral podáván v pevném režimu s ohledem na denní dobu a vztah k jídlu.

Equoral může být předepsán pouze lékařem se zkušeností s imunosupresivní terapií a/nebo transplantací orgánů nebo v úzké spolupráci s ním.

Transplantace

Transplantace parenchymatálních orgánů

Léčba přípravkem Equoral musí být zahájena nejpozději 12 hodin před operací dávkou 10-15 mg/kg/den rozdělenou do dvou dílčích dávek. Tato dávka se podává denně po dobu 1-2 týdnů po operaci a dále se dávka postupně snižuje podle hladin cyklosporinu v krvi a v souladu s místním

imunosupresivním protokolem až na udržovací dávku asi 2-6 mg/kg rozdělenou do dvou dílčích dávek.

Pokud je Equoral podáván s jinými imunosupresivy (např. kortikosteroidy nebo jako součást troj nebo čtyřkombinace), mohou být použity pro zahájení terapie nižší dávky (např. 3-6 mg/kg/den podávané opět rozdělené do 2 dílčích dávek pro zahajovací léčbu).

Transplantace kostní dřevě

Počáteční dávka se podává den před transplantací. Ve většině případů se dává přednost cyklosporinu ve formě koncentrátu pro infuzní roztok. Doporučená intravenózní dávka cyklosporinu je 3-5 mg/kg/den. V této dávce se pokračuje formou infuzí během bezprostředního období po transplantaci po dobu až dvou týdnů, než se přejde na perorální udržovací léčbu přípravkem Equoral v denní dávce asi 12,5 mg/kg rozdělenou do dvou dílčích dávek.

V udržovací léčbě se pokračuje po dobu alespoň 3 měsíců (raději 6 měsíců), než se dávka postupně sníží během jednoho roku po transplantaci na nulu.

Jestliže se k zahájení terapie použije Equoral, doporučuje se den před transplantací podat denní dávku 12,5-15 mg/kg rozdělenou do dvou dílčích dávek.

Při gastrointestinálních obtížích, které mohou snížit vstřebávání, může být nutné podávat vyšší perorální dávky přípravku Equoral nebo použít intravenózní léčbu cyklosporinem.

U některých pacientů dojde po vynechání léčby cyklosporinem k rozvoji choroby z reakce mezi transplantátem a příjemcem (GVHD), ale odpověď na opětovné zavedení léčby je obvykle příznivá. V takových případech je zahajovací perorální dávka 10-12,5 mg/kg/den s následným denním podáváním udržovací perorální dávky, která prokázala při předchozím podání dostatečnou účinnost. K léčbě mírné chronické GVHD je možné podávat nízké dávky přípravku Equoral.

Dávkování u jiných indikací než transplantací

Pokud se Equoral používá u jiných indikací než transplantací, je nutné dodržovat následující obecná pravidla:

Před zahájením léčby je nutné stanovit výchozí hodnotu renálních funkcí, a to pomocí minimálně dvou měření. Pro odhad glomerulární filtrace (eGFR) u dospělých pacientů se může použít rovnice MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), u pediatrických pacientů má být k odhadu eGFR použit vzorec vhodný pro děti. Vzhledem k tomu, že Equoral může zhoršit renální funkce, je třeba tyto funkce často kontrolovat. Pokud eGFR klesne o více než 25 % pod výchozí hodnotu při více než jednom měření, musí se dávka přípravku Equoral snížit o 25-50 %. Pokud eGFR klesne pod výchozí hodnotu o více než 35 %, je nutné zvážit další redukci dávky přípravku Equoral. Tato doporučení platí i tehdy, jsou-li hodnoty kreatininu ještě v normálním laboratorním rozmezí. Pokud snížení dávky není dostačující a eGFR se nezlepší během jednoho měsíce, má být léčba přípravkem Equoral přerušena (viz bod 4.4).

Je nutné pravidelné sledování krevního tlaku.

Před zahájením terapie je nutné stanovit sérový bilirubin a parametry, které určují funkci jater, a během léčby je nutné tyto hodnoty pečlivě sledovat. Před zahájením léčby a pravidelně během léčby se rovněž doporučuje stanovit a sledovat sérové lipidy, draslík, hořčík a kyselinu močovou.

U jiných indikací než transplantací je vhodné občas sledovat hladinu cyklosporinu v krvi, např. pokud je Equoral podáván současně s látkami, které mohou ovlivnit farmakokinetiku cyklosporinu nebo v případech neobvyklé klinické odpovědi (např. nízká účinnost nebo vyšší intolerance při renální dysfunkci).

Obvyklý způsob podání je perorální podání. Pokud je používán koncentrát pro infuzní roztok, je třeba věnovat velkou pozornost podání adekvátní intravenózní dávky odpovídající perorální dávce. Doporučuje se konzultovat lékaře zkušeného v podávání cyklosporinu.

Celková denní dávka nesmí nikdy přesáhnout 5 mg/kg, s výjimkou pacientů se zrak ohrožující endogenní uveitidou a dětí s nefrotickým syndromem.

Pro udržovací léčbu musí být individuálně stanovena nejnižší účinná a dobře tolerovaná dávka.

U pacientů, u kterých není během stanovené doby (bližší informace viz níže) dosaženo uspokojivého zlepšení nebo účinná dávka není v souladu se stanovenými bezpečnostními doporučeními, má být léčba přípravkem Equoral přerušena.

Endogenní uveitida

K navození remise se doporučuje podávat perorálně dávku 5 mg/kg/den rozdělenou do dvou dávek, a to až do dosažení remise aktivního uveálního zánětu a zlepšení ostrosti zraku. U refrakterních případů může být dávka po omezenou dobu zvýšena až na 7 mg/kg/den.

Jestliže se onemocnění nepodařilo zvládnout dostatečně samotným přípravkem Equoral, lze k dosažení remise nebo k překonání zánětlivých očních příhod přidat systémovou léčbu kortikosteroidy v denních dávkách 0,2-0,6 mg/kg prednisonu nebo jeho ekvivalentu. Po třech měsících může být dávka kortikosteroidů snížena na nejnižší účinnou dávku.

Při udržovací léčbě musí být dávky postupně sníženy na nejnižší účinné množství, které v období remise nesmí přesáhnout 5 mg/kg/den.

Před použitím imunosupresiv musí být vyloučena infekční příčina uveitidy.

Nefrotický syndrom

K navození remise se doporučuje denní dávku rozdělit do dvou dílčích dávek perorálně.

Jsou-li (s výjimkou proteinurie) renální funkce v normě, doporučená denní dávka je:

- dospělí: 5 mg/kg
- děti: 6 mg/kg.

U pacientů se zhoršenými renálními funkcemi nesmí počáteční dávka přesáhnout 2,5 mg/kg/den.

Není-li účinek samotného přípravku Equoral dostatečný, zejména u steroid-rezistentních pacientů, doporučuje se kombinace přípravku Equoral s nízkými perorálními dávkami kortikosteroidů.

Doba do zlepšení se pohybuje od 3 do 6 měsíců v závislosti na typu glomerulopatie. Není-li po této době dosaženo uspokojivého terapeutického účinku, musí být léčba přípravkem Equoral ukončena.

Dávkování je nutné individuálně upravit dle účinnosti (proteinurie) a bezpečnosti. Dávky však nemají u dospělých překročit 5 mg/kg za den, u dětí 6 mg/kg za den.

Pro udržovací léčbu musí být dávka pozvolna snižována až na nejnižší účinnou dávku.

Revmatoidní artritida

Po dobu prvních 6 týdnů léčby se doporučuje dávka 3 mg/kg/den rozdělená do dvou dílčích dávek. Pokud není během této doby účinek léčby dostatečný, je možné denní dávku postupně zvyšovat podle individuální tolerance pacienta nesmí však přesáhnout 5 mg/kg. K dosažení plné účinnosti může léčba přípravkem Equoral vyžadovat až 12 týdnů.

Pro udržovací léčbu musí být dávka individuálně titrována podle snášenlivosti až na nejnížší účinnou dávku.

Equoral lze podávat v kombinaci s nízkou dávkou kortikosteroidů a/nebo nesteroidních antiflogistik (NSAID; viz bod 4.4). Equoral je možné podávat v kombinaci s nízkou týdenní dávkou methotrexátu pacientům, jejichž terapeutická odpověď na samotný methotrexát není dostatečná. V takových případech se podává počáteční dávka přípravku Equoral 2,5 mg/kg/den rozdělená do dvou dávek. Toto množství lze podle snášenlivosti zvýšit.

Psoriáza

Léčba přípravkem Equoral smí být zahájena pouze lékařem se zkušeností v diagnostice a léčbě psoriázy. Léčba musí být individualizována tak, aby odpovídala variabilitě onemocnění.

K navození remise se doporučuje počáteční dávka 2,5 mg/kg/den rozdělená do dvou dílčích dávek. Nedojde-li po jednom měsíci léčby ke zlepšení, je možné denní dávku postupně zvyšovat, ale neměla by překročit 5 mg/kg/den. U pacientů, u nichž nebylo v průběhu 6 týdnů při dávce 5 mg/kg/den dosaženo uspokojivého zlepšení psoriatických lézí, nebo u těch pacientů, u kterých není účinná dávka v souladu s bezpečnostními doporučeními, má být léčba přípravkem Equoral přerušena (viz bod 4.4).

U nemocných, jejichž stav vyžaduje rychlé zlepšení, je možné podávat počáteční dávky 5 mg/kg/den. Jakmile je dosaženo uspokojivého léčebného efektu, je možné léčbu přípravkem Equoral přerušit a v případě následného relapsu je možné léčbu přípravkem Equoral znovu zahájit dříve účinnou dávkou. U některých pacientů je však nezbytná kontinuální udržovací terapie.

Pro udržovací léčbu je nutné dávky individuálně titrovat na nejnížší účinnou dávku. Dávky nesmí přesáhnout 5 mg/kg za den.

Atopická dermatitida

Léčba přípravkem Equoral smí být zahájena pouze lékařem se zkušeností v diagnostice a léčbě atopické dermatitidy. Léčba musí být přísně individuální odpovídající variabilitě onemocnění.

Doporučované denní dávky se pohybují v rozmezí mezi 2,5-5,0 mg/kg/den a podávají se rozdělené do dvou dílčích dávek. Pokud není počáteční dávkou 2,5 mg/kg/den dosaženo během dvou týdnů uspokojivého léčebného efektu, je možné dávku rychle zvýšit na maximální dávku 5,0 mg/kg/den. U zvláště závažných případů je možné dosáhnout rychlého terapeutického účinku, pokud je terapie zahájena hned dávkou 5,0 mg/kg/den. Po dosažení odpovídajícího terapeutického účinku má být dávka postupně snižována, a pokud to stav onemocnění dovoluje, má být Equoral úplně vysazen. Případný relaps je možné zvládnout další léčebnou kúrou přípravkem Equoral.

Pro dosažení uspokojivého terapeutického účinku stačí někdy léčba po dobu 8 týdnů, ale pro dosažení léčebného výsledku byla dobře tolerována i léčba trvající jeden rok (za předpokladu dodržení doporučení pro monitorování hladin cyklosporinu v průběhu podávání přípravku Equoral, viz. výše).

Přechod z původní formulace cyklosporinu na Equoral

Dostupná data ukazují, že po převedení pacienta z původní formulace cyklosporinu na Equoral v poměru 1:1 jsou minimální koncentrace cyklosporinu v ustáleném stavu v plné krvi srovnatelné. Přesto se mohou u mnoha pacientů vyskytnout vyšší vrcholové koncentrace (C_{max}) i zvýšená expozice léku (AUC). U malého procenta pacientů mohou být tyto rozdíly výraznější a mohou mít klinický význam. Navíc ve srovnání s původní formulací cyklosporinu je absorpce cyklosporinu z přípravku Equoral méně variabilní a korelace mezi lékovou hladinou v krvi a expozicí (vyjádřeno v AUC) je mnohem větší.

Protože přechod z původní formulace cyklosporinu na Equoral může vyvolat zvýšenou expozici léku, má být dodržována následující pravidla:

U pacientů po transplantaci má být počáteční dávka přípravku Equoral stejná, jako byla dávka původní formulace cyklosporinu. Minimální hladiny koncentrací cyklosporinu v plné krvi mají být monitorovány během 4-7 dnů od převedení na Equoral. Navíc by v prvních 2 měsících po převedení na Equoral mají sledovány bezpečnostní parametry léčby (renální funkce a krevní tlak). Jestliže jsou minimální koncentrace cyklosporinu v ustáleném stavu v krvi mimo terapeutické rozmezí a/nebo se zhorší klinické bezpečnostní ukazatele léčby, je nutné odpovídajícím způsobem upravit dávku.

U pacientů léčených pro jiné indikace, než jsou transplantace, má být počáteční dávka přípravku Equoral také stejná, jako byla dávka původní formulace cyklosporinu. Druhý, čtvrtý a osmý týden po převedení na Equoral mají být sledovány renální funkce a měřen krevní tlak. Jestliže krevní tlak výrazně překračuje hodnoty před konverzí nebo jestliže eGFR klesne o více než 25 % pod hodnotu před zahájením léčby původní formulací cyklosporinu při opakovaném měření, má být dávka snížena (viz bod 4.4). V případě neočekávané toxicity léčivého přípravku nebo neúčinné léčby musejí být hladiny cyklosporinu v krvi také monitorovány.

Přechod mezi perorálními formami cyklosporinu

Přechod z jedné perorální formy cyklosporinu na druhou má být proveden za dohledu lékaře, včetně monitorování hladiny cyklosporinu v krvi u transplantovaných pacientů.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Všechny indikace

Cyklosporin podléhá minimální renální eliminaci a jeho farmakokinetika není významně ovlivněna poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2). Avšak vzhledem k jeho nefrotoxickému potenciálu (viz bod 4.8), se doporučuje pečlivé monitorování renálních funkcí (viz bod 4.4).

Jiné indikace než transplantace

Pacienti s poruchou funkce ledvin (vyjma nefrotického syndromu) nemají dostávat cyklosporin (viz odstavec Upozornění pro jiné indikace než transplantace, bod 4.4). U pacientů s nefrotickým syndromem a poruchou funkce ledvin by počáteční dávka nemá překročit 2,5 mg/kg/den.

Porucha funkce jater

Cyklosporin je extenzivně metabolizován v játrech. U pacientů s poruchou funkce jater může být pozorováno přibližně 2-3násobné zvýšení expozice cyklosporinu. U pacientů se těžkou poruchou funkce jater může být nutné snížení dávky k udržení hladin cyklosporinu v krvi v doporučeném cílovém rozmezí (viz body 4.4 a 5.2) a doporučuje se hladiny cyklosporinu v krvi sledovat až do dosažení stabilních hodnot.

Pediatrická populace

Klinických studií se účastnily děti starší 1 roku. V několika studiích vyžadovala léčba dětí vyšší dávky na kg tělesné hmotnosti, než se používají u dospělých. Toto množství bylo přesto dobře tolerováno.

Použití přípravku Equoral u dětí pro netransplantační indikace jiné, než je nefrotický syndrom, se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Starší pacienti (65 let a více)

U starších pacientů jsou s léčbou přípravkem Equoral omezené zkušenosti.

V klinických studiích u revmatoidní artritidy s perorálním cyklosporinem byla u pacientů ve věku 65 let a starších větší pravděpodobnost, že se během léčby objeví systolická hypertenze, a po 3 až 4 měsících léčby bylo častěji pozorováno zvýšení sérového kreatininu o $\geq 50\%$ proti výchozí hodnotě.

Dávka pro starší pacienty má být stanovena opatrně, obvyklá počáteční dávka má být na spodní hranici dávkového rozmezí, vzhledem k vyššímu výskytu snížení jaterních, renálních nebo srdečních funkcí, souběžných onemocnění nebo podávání jiných léků a zvýšené náchylnosti k infekcím.

Způsob podání

Perorální podání

Tobolky musí být užívány vcelku.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Kombinace s přípravky obsahujícími *Hypericum perforatum* (třezalku tečkovanou) (viz bod 4.5).

Kombinace s látkami, jež jsou substráty efluxního transportního systému P-glykoproteinu mnoha léků nebo transportních proteinů organických aniontů (OATP) a u kterých zvýšené plazmatické koncentrace mohou způsobit závažné a/nebo život ohrožující stavy, jako je bosentan, dabigatran-etexilát a aliskiren (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Lékařský dohled

Equoral mohou předepisovat pouze lékaři se zkušeností s imunosupresivní léčbou, kteří mohou náležitě sledovat pacienta, včetně pravidelného celkového fyzikálního vyšetření, měření krevního tlaku a kontroly laboratorních bezpečnostních parametrů. Pacient po transplantaci mají být léčeni v zařízeních s náležitým laboratorním vybavením a dalším pomocným zdravotnickým vybavením. Lékař odpovědný za udržovací léčbu musí dostat úplné informace potřebné pro sledování nemocného.

Lymfomy a jiné malignity

Podobně jako jiná imunosupresiva zvyšuje cyklosporin riziko vzniku lymfomů a jiných malignit postihujících zejména kůži. Zdá se, že zvýšené riziko souvisí spíše s mírou a délkou imunosuprese než s určitým použitým přípravkem.

Z tohoto důvodu je nutné opatrně používat léčebný režim s kombinací více imunosupresiv (včetně cyklosporinu), protože může vést ke vzniku lymfoproliferativních onemocnění nebo nádorových onemocnění solidních orgánů, z nichž některé, jak bylo zaznamenáno, skončily fatálně.

S ohledem na potenciální riziko malignit kůže by pacienti léčení přípravkem Equoral, zejména léčení pro psoriázu nebo atopickou dermatitidu, měli upozornění, že se nemají vystavovat přímému slunečnímu záření, a nesmí být současně léčeni UVB ozařováním nebo PUVA fotochemoterapií.

Infekce

Podobně jako u jiných imunosupresiv predisponuje léčba cyklosporinem pacienty k rozvoji různých bakteriálních, mykotických, parazitárních a virových infekcí, často oportunními patogeny.

U pacientů užívajících cyklosporin byla zjištěna aktivace latentních polyomavirových infekcí, které mohou vést k polyomavirové nefropatii (PVAN), zejména BK virus nefropatii (BKVN) nebo JC virové progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML). Tyto stavy jsou často spojené s vysokou celkovou imunosupresivní zátěží a mají být brány v potaz při diferenciální diagnostice imunosuprimovaných pacientů se zhoršenou funkcí ledvin nebo neurologickými příznaky. Byly hlášeny vážné a/nebo fatální následky. Proto musí být, zejména u pacientů dlouhodobě užívajících kombinovanou imunosupresivní léčbu, učiněna efektivní preventivní a léčebná opatření.

Renální toxicita

Jako častá a potenciálně závažná komplikace se může během léčby přípravkem Equoral vyskytnout zvýšení sérového kreatininu a močoviny. Tyto funkční změny jsou závislé na dávce a jsou zpočátku reverzibilní, obvykle reagují na snížení dávky. Během dlouhodobé léčby mohou u některých nemocných nastat strukturální změny ledvin (např. intersticiální fibróza), které musí být u nemocných po transplantaci ledvin odlišeny od změn vzniklých v důsledku chronických rejekcí. Je proto nutné v této souvislosti pravidelně kontrolovat renální funkce v souladu s místními předpisy (viz body 4.2 a 4.8).

Hepatotoxicita

Equoral může také v závislosti na dávce způsobit reverzibilní zvýšení sérového bilirubinu a jaterních enzymů (viz bod 4.8). U pacientů léčených cyklosporinem došlo v období po registraci k vyžádaným a spontánním hlášením hepatotoxicity a poškození jater, která zahrnovala cholestázu, žloutenku, hepatitidu a selhání jater. Nejvíce případů bylo u pacientů s významnými komorbiditami, základními onemocněními a dalšími ovlivňujícími faktory včetně komplikací infekcemi a současně léčby léky s hepatotoxickým potenciálem. V některých případech, především u transplantovaných pacientů, byly hlášeny fatální následky (viz bod 4.8). Je třeba pečlivě sledovat hodnoty vyšetření funkčních hepatálních testů. Při abnormálních hodnotách může být nutné snížit dávkování (viz body 4.2 a 5.2).

Starší pacienti (65 let a více)

U starších pacientů je nutno zvláště pečlivě monitorovat funkci ledvin.

Monitorování hladin cyklosporinu (viz bod 4.2)

U pacientů po transplantaci, kteří užívají Equoral, je rutinní monitorování hladin cyklosporinu důležitým bezpečnostním opatřením. K monitorování hladin cyklosporinu v plné krvi se dává přednost metodám používajícím specifických monoklonálních protilátek (měření hladin původního léku). Ke stejnému účelu (měření hladiny původního léku) lze použít i metody vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC). Při použití plazmy nebo séra je nezbytné dodržovat standardní protokol separace (čas a teplotu).

Počáteční monitorování pacientů po transplantaci jater je možné provádět buď specifickými monoklonálními protilátkami, nebo současným hodnocením jak specifickými, tak i nespecifickými monoklonálními protilátkami, aby bylo stanoveno dávkování zajišťující adekvátní imunosupresi.

U jiných indikací než transplantací se doporučuje občasné sledování hladin cyklosporinu v krvi, např. pokud je Equoral podáván současně s látkami, které mohou ovlivnit farmakokinetiku cyklosporinu nebo v případě neobvyklé klinické odpovědi (např. nízká účinnost nebo vyšší intolerance při renální dysfunkci).

Koncentrace cyklosporinu v krvi, plazmě a séru je pouze jedním z mnoha faktorů určujících klinický stav nemocného, a proto jsou tyto výsledky v souvislosti s jinými klinickými a laboratorními parametry pouze vodítkem při úpravě dávkování.

Hypertenze

Při léčbě přípravkem Equoral je nutné pravidelné sledování krevního tlaku. Pokud se vyvine hypertenze, musí být zahájena vhodná antihypertenzní léčba. Přednost mají mít antihypertenziva, která nenarušují farmakokinetiku cyklosporinu, např. isradipin (viz bod 4.5)

Zvýšené krevní lipidy

Vzhledem k tomu, že v ojedinělých případech bylo popsáno, že Equoral působí nepatrné reverzibilní zvýšení krevních lipidů, doporučuje se před léčbou a po prvním měsíci léčby stanovit hladinu lipidů v krvi. Dojde-li k jejich zvýšení, je třeba zvážit možnost zahájení diety s omezením tuků, případně by měla být zvážena redukce dávky cyklosporinu.

Hyperkalemie

Cyklosporin zvyšuje riziko hyperkalémie, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin. Zvýšená opatrnost je nutná při současném podávání cyklosporinu a draslík šetřících léků (např. draslík šetřících diuretik, inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), blokátorů receptorů angiotenzinu II), léků obsahujících draslík, jakož i u pacientů, kteří jsou na dietě s vysokým obsahem draslíku. V těchto případech se doporučuje kontrolovat kalémii.

Hypomagnesemie

Cyklosporin zvyšuje vylučování hořčíku. To může vést k symptomatické hypomagnesemii, zejména v období kolem transplantace. Doporučuje se proto v peritransplantačním období kontrolovat sérové hladiny hořčíku, zejména u nemocných s přítomností neurologických symptomů. Je-li to považováno za nutné, má být podán hořčík jako doplňková léčba.

Hyperurikemie

Zvýšená opatrnost je vyžadována při léčbě pacientů s hyperurikemií.

Živé atenuované vakcíny

Během léčby cyklosporinem může být vakcinace méně účinná; je nutné se vyvarovat očkování živou atenuovanou vakcínou (viz bod 4.5).

Interakce

Pozornost je třeba věnovat současnému podávání cyklosporinu s léky, které podstatně zvyšují nebo snižují hladiny cyklosporinu v plazmě inhibicí nebo indukci CYP3A4 a/nebo P-glykoproteinu (viz bod 4.5).

Při zahájení souběžného užívání cyklosporinu s aktivními látkami, které zvyšují hladiny cyklosporinu nebo s látkami se synergickým nefrotoickým účinkem, je nutno monitorovat renální toxicitu (viz bod 4.5). Je třeba pečlivě sledovat klinický stav pacienta. Může být nutné monitorovat hladinu cyklosporinu v krvi a upravit jeho dávku.

Cyklosporin a takrolimus nemají být užívány současně (viz bod 4.5).

Cyklosporin je inhibitor CYP3A4, efluxního transportního systému P-glykoproteinu mnoha léků a transportních proteinů organických aniontů (OATP) a může zvýšit plazmatické hladiny současně podávaných látek, které jsou substráty tohoto enzymu a/nebo transportéru. Při současném podávání cyklosporinu s takovými léky je třeba opatrnosti nebo by současné užívání mělo být vyloučeno (viz bod 4.5). Cyklosporin zvyšuje expozici inhibitorů HMG-CoA reduktázy (statiny). Pokud jsou statiny souběžně podávány s cyklosporinem, má být jejich dávka snížena nebo se současnému užití s určitými statiny má zabránit podle doporučení uvedených v jejich informacích o přípravku. U pacientů s příznaky nebo projevy myopatie, nebo u těch se zvýšenými rizikovými faktory s predispozicí k závažnému poškození ledvin, včetně renálního selhání způsobeného rhabdomyolýzou, je nutné léčbu statiny dočasně vysadit nebo přerušit (viz bod 4.5).

Při současném užívání cyklosporinu a lerkandipinu došlo k 3násobnému zvýšení AUC lerkandipinu a AUC cyklosporinu se zvýšila o 21 %. Proto by se cyklosporin neměl užívat ve stejnou dobu s lerkandipinem. Podání cyklosporinu 3 hodiny po lerkandipinu nezpůsobilo změnu AUC lerkandipinu, ale AUC cyklosporinu vzrostla o 27 %. Tuto kombinaci je proto třeba podávat opatrně a s intervalem mezi podáním lerkandipinu a cyklosporinu minimálně 3 hodiny.

Pomocné látky se známým účinkem: glyceromakrogol-hydroxystearát

Equoral, měkké tobolky obsahují glyceromakrogol-hydroxystearát, který může způsobit podráždění žaludku a průjem.

Pomocné látky se známým účinkem: ethanol

Equoral, měkké tobolky obsahují asi 18,8 obj. % ethanolu. Dávka 500 mg přípravku Equoral, měkké tobolky obsahuje 798 mg ethanolu, což odpovídá téměř 20 ml piva (5%) nebo 8,3 ml vína (12%).

Je škodlivý pro alkoholiky.

Toto je třeba vzít v úvahu u těhotných a kojících žen, dětí a vysoce rizikových skupin, jako jsou pacienti s jaterním onemocněním nebo epilepsií.

Pomocné látky se známým účinkem: sorbitol a fruktóza

Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou. Pacienti s hereditární intolerancí fruktózy (HIF) nemají užívat tento léčivý přípravek.

Upozornění pro jiné indikace než transplantace

Pacienti s poruchou funkce ledvin (vyjma nefrotického syndromu s přijatelným stupněm poškození ledvin), nekontrolovanou hypertenzí, nekontrolovanými infekcemi nebo zhoubnými nádory nesmí dostávat cyklosporin.

Před zahájením léčby je nutné stanovit výchozí hodnotu renálních funkcí, a to pomocí minimálně dvou měření eGFR. Renální funkce musí být kontrolovány opakovaně během léčby, aby bylo možné upravovat dávku (viz bod 4.2).

Upozornění při léčbě endogenní uveitidy

Equoral má být podáván s opatrností u pacientů s neurologickou manifestací Behçetova syndromu. Neurologický stav těchto pacientů musí být pečlivě sledován.

S použitím přípravku Equoral u dětí s endogenní uveitidou jsou pouze omezené zkušenosti.

Upozornění při léčbě nefrotického syndromu

U pacientů s abnormálními hodnotami renálních funkcí již před zahájením léčby má být léčba zahájena dávkou 2,5 mg/kg/den. Tito pacienti musejí být velmi pečlivě monitorováni.

U některých pacientů může být obtížné odlišit renální dysfunkci vyvolanou Equoralem od změn souvisejících se samotným nefrotickým syndromem. To vysvětluje, proč byly ve vzácných případech popsány při léčbě přípravkem Equoral strukturální změny v ledvinách, při nichž nedošlo ke zvýšení sérového kreatininu. U pacientů se steroid-dependentní nefropatií s minimálními změnami, kteří užívají Equoral déle než jeden rok, je nutné zvážit biopsii ledvin.

U pacientů s nefrotickým syndromem léčených imunosupresivou (včetně cyklosporinu) byl ojediněle popsán výskyt malignit (včetně Hodgkinova lymfomu).

Upozornění při léčbě revmatoidní artritidy

Po 6 měsících léčby je třeba kontrolovat renální funkce v intervalu 4-8 týdnů v závislosti na stabilitě onemocnění, dalších souběžných onemocněních a souběžně užívaných lécích. Častější kontroly jsou nezbytné, pokud se zvýší dávka přípravku Equoral nebo při zahájení souběžného podávání nesteroidních antiflogistik či zvýšení jejich dávky.

Přerušení léčby je nezbytné i tehdy, pokud nelze hypertenzi vzniklou během léčby přípravkem Equoral upravit vhodnou antihypertenzní léčbou.

Stejně jako při dlouhodobé léčbě jinými imunosupresivami je nutno mít na paměti zvýšené riziko výskytu lymfoproliferativních onemocnění. Zvýšenou opatrnost je třeba dodržovat při kombinované léčbě přípravkem Equoral a methotrexátem, a to z důvodu synergického nefrotoxického účinku.

Upozornění při léčbě psoriázy

Přerušení léčby je nezbytné, pokud nelze hypertenzi vzniklou během léčby přípravkem Equoral upravit vhodnou léčbou.

Starší pacienti mají být léčeni pouze při invalidizující psoriáze a renální funkce u nich mají být kontrolovány zvlášť pečlivě.

S použitím přípravku Equoral u dětí s psoriázou jsou pouze omezené zkušenosti.

Při léčbě cyklosporinem, stejně jako při konvenční léčbě imunosupresivy, byl u pacientů s psoriázou popsán výskyt malignit (zejména kožních). Při kožních lézích netypických pro psoriázu nebo při podezření na malignitu nebo premalignitu je nezbytné před zahájením léčby přípravkem Equoral provést jejich bioptické vyšetření. Pacienti s maligními nebo premaligními změnami kůže mohou být léčeni přípravkem Equoral pouze po odpovídající léčbě těchto lézí a pokud pro úspěšnou léčbu psoriázy neexistuje jiná možnost.

U několika pacientů s psoriázou léčených přípravkem Equoral se vyskytly lymfoproliferativní poruchy. Reagovaly však příznivě na okamžité přerušení léčby.

Pacienti užívající Equoral nesmí být současně léčeni UVB ozařováním nebo PUVA fotochemoterapií.

Upozornění při léčbě atopické dermatitidy

Přerušení léčby je nezbytné, pokud nelze hypertenzi vzniklou během léčby přípravkem Equoral upravit vhodnou antihypertenzní léčbou.

Zkušenosti s použitím přípravku Equoral u dětí s atopickou dermatitidou jsou omezené.

Starší pacienti mají být léčeni pouze při invalidizující atopické dermatitidě a renální funkce u nich mají být kontrolovány zvlášť pečlivě.

Exacerbace atopické dermatitidy jsou doprovázeny benigními lymfadenopatiemi, které vždy vymizí spontánně nebo při celkovém zlepšení onemocnění.

Lymfadenopatie zjištěná při léčbě cyklosporinem by měla být pravidelně kontrolována.

Lymfadenopatie perzistující i při ústupu aktivity onemocnění by měla být preventivně biopticky vyšetřena, aby bylo možné vyloučit lymfom.

Aktivní infekci *Herpes simplex* je vhodné nechat před zahájením léčby přípravkem Equoral odeznít. Objeví-li se během podávání přípravku Equoral, a pokud nejde o infekci se závažným průběhem, není to nezbytný důvod k přerušení léčby.

Kožní infekce kmenem *Staphylococcus aureus* není absolutní kontraindikací pro léčbu přípravkem Equoral, ale má být upravena vhodným antibiotikem. Perorální podávání erythromycinu není vhodné, protože může vyvolat zvýšení koncentrace cyklosporinu v krvi (viz bod 4.5). Pokud není jiná alternativa léčby, doporučuje se pečlivě monitorovat hladinu cyklosporinu v krvi, renální funkce a nežádoucí účinky cyklosporinu.

Pacienti užívající Equoral nemají být současně léčeni UVB ozařováním nebo PUVA fotochemoterapií.

Pediatrické užití při jiných indikacích než transplantace

Odpovídající zkušenosti s použitím přípravku Equoral nejsou s výjimkou léčby nefrotického syndromu dostupné, proto jeho použití u dětí mladších 16 let pro netransplantační indikace s výjimkou nefrotického syndromu nelze doporučit.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Lékové interakce

Z množství léčivých přípravků se zaznamenanou interakcí s cyklosporinem, jsou v následujícím výčtu uvedeny ty léčivé přípravky, u nichž je interakce řádně doložena a má klinický význam.

U mnoha přípravků je známo, že zvyšují nebo snižují hladinu cyklosporinu v plazmě nebo krvi, obvykle inhibicí nebo indukci enzymů zapojených do metabolismu cyklosporinu, zejména CYP3A4. Cyklosporin je také inhibitor CYP3A4, efluxního transportního systému P-glykoproteinu mnoha léků a transportních proteinů organických aniontů (OATP) a může zvýšit plazmatické hladiny současně podávaných látek, které jsou substráty tohoto enzymu a/nebo transportérů.

Léčivé přípravky, o nichž je známo, že snižují nebo zvyšují biologickou dostupnost cyklosporinu: u transplantovaných pacientů se vyžaduje časté stanovování hladin cyklosporinu a v nezbytných případech úprava dávky cyklosporinu, zejména při zahájení nebo vysazení současně podávaného léčivého přípravku. U netransplantovaných pacientů není vztah mezi hladinou cyklosporinu v krvi a klinickým účinkem jasně stanoven. U léčivých přípravků, které zvyšují hladinu cyklosporinu a jsou podávány současně, je vhodnější pečlivě sledovat funkce ledvin a možné nežádoucí účinky cyklosporinu, než monitorovat hladiny cyklosporinu v krvi.

Dopad léčby přímo působícími antiviroty (DAA)

Farmakokinetika cyklosporinu může být během DAA léčby ovlivněna změnami jaterních funkcí v souvislosti s clearance viru hepatitidy C (HCV). Pro zajištění trvalé účinnosti je nutné pečlivé sledování a případná úprava dávky cyklosporinu.

Léčivé přípravky snižující hladinu cyklosporinu

Předpokládá se, že všechny induktory CYP3A4 a/nebo P-glykoproteinu snižují hladiny cyklosporinu. Příkladem léčivých přípravků, které snižují hladinu cyklosporinu, jsou:

Barbituráty, karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin; nafcilin, sulfadimidin i.v., probukol, orlistat, Hypericum perforatum (třezalka tečkovaná), tiklopidin, sulfonpyrazon, terbinafin, bosentan.

Přípravky obsahující *Hypericum perforatum* (třezalku tečkovanou) nesmějí být užívány současně s přípravkem Equoral kvůli zvýšenému riziku snížení sérových hladin cyklosporinu a tím sníženému účinku cyklosporinu (viz bod 4.3).

Rifampicin indukce metabolismu cyklosporinu ve střevě a v játrech. Při současném podávání může být nutné zvýšit dávky cyklosporinu 3-5krát.

Oktreotid snižuje absorpci cyklosporinu po perorálním podání a proto může být nutné 50% zvýšení dávky cyklosporinu nebo přechod na intravenózní podávání cyklosporinu.

Léčivé přípravky zvyšující hladinu cyklosporinu

Všechny inhibitory CYP3A4 a/nebo P-glykoproteinu mohou vést ke zvýšení hladin cyklosporinu. Příkladem jsou:

Nikardipin, metoklopramid, perorální kontraceptiva, metylprednisolon (ve vysokých dávkách), alopurinol, kyselina cholová a její deriváty, inhibitory proteázy, imatinib, kolchicin, nefazodon.

Makrolidová antibiotika: erythromycin může zvýšit expozici cyklosporinu 4-7krát, což někdy vede k nefrotoxicitě. Bylo zaznamenáno, že klarithromycin zdvojnásobuje expozici cyklosporinu. Azithromycin zvyšuje hladiny cyklosporinu o přibližně 20 %.

Azolová antibiotika: ketokonazol, flukonazol, itraconazol a vorikonazol mohou více než zdvojnásobit expozici cyklosporinu.

Kanabidiol (inhibitor P-gp): Při souběžném užívání s kanabidiolem byly hlášeny zvýšené hladiny jiného inhibitoru kalcineurinu v krvi. Tato interakce může nastat v důsledku inhibice efluxu střevního P-glykoproteinu, což vede ke zvýšené biologické dostupnosti inhibitoru kalcineurinu. Cyklosporin společně s kanabidiolem je proto třeba podávat s opatrností a je nutné pečlivě sledovat nežádoucí

účinky. U příjemců transplantátu je třeba monitorovat minimální koncentrace cyklosporinu v plné krvi a v případě potřeby upravit dávku cyklosporinu. U pacientů, kteří nepodstoupili transplantaci, je třeba zvážit monitorování hladin cyklosporinu v krvi, v případě potřeby s úpravou dávky (viz body 4.2 a 4.4).

Verapamil zvyšuje koncentraci cyklosporinu v krvi 2-3krát.

Současné podávání s *telaprevirem* vede k přibližně 4,6násobnému zvýšení normalizované expozice cyklosporinu (AUC).

Amiodaron významně zvyšuje koncentraci cyklosporinu v plazmě souběžně se zvýšením sérového kreatininu. Tato interakce se může objevit dlouhou dobu po vysazení amiodaronu, což je způsobeno jeho velmi dlouhým poločasem (asi 50 dní).

Bylo zaznamenáno, že *danazol* zvyšuje koncentraci cyklosporinu v krvi o přibližně 50 %.

Diltiazem (v dávce 90 mg/den) může zvýšit koncentraci cyklosporinu v plazmě až o 50 %.

Imatinib může zvýšit expozici cyklosporinu a C_{max} o přibližně 20 %.

Potravinové interakce

Při současném užívání grapefruitové šťávy bylo zaznamenáno zvýšení biologické dostupnosti cyklosporinu.

Kombinace se zvýšeným rizikem nefrotoxicity

Při užívání cyklosporinu s jinými léky je třeba věnovat zvýšenou pozornost lékům, které mají synergický nefrotoxický účinek, jako jsou aminoglykosidy (vč. gentamicinu, tobramycinu), amfotericin B, ciprofloxacin, vankomycin, trimethoprim (+ sulfametoxazol); fibráty (např. bezafibrát, fenofibrát); nesteroidní antiflogistika (vč. diklofenaku, naproxenu, sulindaku); melfalan, antagonisté H_2 receptorů (např. cimetidin, ranitidin); methotrexát (viz bod 4.4).

Během současného podávání léků s možným synergickým nefrotoxickým účinkem musí být prováděno pečlivé monitorování renálních funkcí. Při významném zhoršení renálních funkcí je nutné snížit dávku současně podávaného léku anebo zvážit alternativní způsob léčby.

Vzhledem ke zvýšenému riziku nefrotoxicity a farmakokinetické interakci via CYP3A4 a/nebo P-gp nemají být cyklosporin a takrolimus užívány současně (viz bod 4.4).

Účinek cyklosporinu na jiné léčivé přípravky

Cyklosporin je inhibitor CYP3A4, efluxního transportního systému P-glykoproteinu mnoha léků (P-gp) a transportních proteinů organických aniontů (OATP). Současné podávání léků, které jsou substráty CYP3A4, P-gp a OATP s cyklosporinem může vést ke zvýšení plazmatických hladin současně podávaných léků, které jsou substráty tohoto enzymu a/nebo transportéru.

Některé příklady jsou uvedeny níže:

Cyklosporin může snižovat clearance digoxinu, kolchicinu, statinů (inhibitorů HMG-CoA reductázy) a etoposidu. Pokud je některý z těchto léků podáván současně s cyklosporinem, vyžaduje se pečlivé sledování klinického stavu, aby se včas odhalily toxické projevy léku, vyžadující snížení jeho dávky nebo jeho vysazení. Pokud jsou statiny souběžně podávány s cyklosporinem, má být jejich dávka snížena a současnému užití s určitými statiny se má zabránit podle doporučení uvedených v jejich informacích o přípravku (tabulka 1). U pacientů s příznaky nebo projevy myopatie, zvýšených rizikových faktorů s predispozicí k závažnému poškození ledvin, včetně renálního selhání způsobeného rhabdomyolýzou, je nutné léčbu statiny dočasně vysadit nebo přerušit.

Tabulka 1 Souhrn změn v expozici běžně užívaných statinů při současném užívání s cyklosporinem

Statin	Dávkovací rozmezí	Násobek změny v expozici při současném užívání s cyklosporinem
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

Při současném podávání cyklosporinu a lerkandipinu se doporučuje zvláštní opatrnost (viz bod 4.4).

Při současném podávání cyklosporinu a P-gp substrátu aliskirenu se $C_{\max}$ aliskirenu zvýšila přibližně 2,5krát a AUC přibližně 5krát. Farmakokinetický profil cyklosporinu však nebyl významně změněn. Současné podání cyklosporinu a aliskirenu se nedoporučuje (viz bod 4.3).

Současné podávání s dabigatran-etexilátem se nedoporučuje vzhledem k inhibičnímu účinku cyklosporinu na P-gp (viz bod 4.3).

Současné podávání nifedipinu s cyklosporinem může vést ke zvýšenému výskytu hyperplazie dásní v porovnání s jejím výskytem pozorovaným při podávání samotného cyklosporinu.

Při současném podávání diklofenaku a cyklosporinu dochází ke zvýšení biologické dostupnosti diklofenaku, což může vést ke vzniku reverzibilní poruchy renálních funkcí. Zvýšení biologické dostupnosti diklofenaku je nejspíše způsobeno snížením jeho vysoké biotransformace při prvním průchodu játry („first-pass“ efektem). Při současném podávání cyklosporinu s nesteroidními antiflogistiky s nízkou biotransformací při prvním průchodu játry („first-pass“ efektem), např. kyselina acetylsalicylová lze očekávat, že jejich biologická dostupnost nebude zvýšena.

Zvýšené hladiny kreatininu v séru byly pozorovány ve studiích, kdy byl užíván everolimus nebo sirolimus v kombinaci s plnou dávkou cyklosporinu pro mikroemulzi. Při snížení dávky cyklosporinu je tento účinek často reverzibilní. Everolimus a sirolimus mají pouze minimální vliv na farmakokinetiku cyklosporinu. Souběžná aplikace cyklosporinu signifikantně zvyšuje hladiny everolimu a sirolimu v krvi.

Opatrnost je nutná při současném podávání přípravků šetřících draslík (např. draslík šetřící diuretika, ACE inhibitory, antagonisté receptorů angiotensinu II) nebo přípravků obsahujících draslík, protože po jejich podání může dojít k významnému vzestupu hladiny draslíku v séru (viz bod 4.4).

Cyklosporin může zvyšovat plazmatické koncentrace repaglinidu a tím zvyšovat riziko hypoglykémie.

Při současném podávání bosentanu a cyklosporinu zdravým dobrovolníkům došlo k několikanásobnému zvýšení expozice bosentanu a expozice cyklosporinu se snížila o 35 %. Současné podávání cyklosporinu a bosentanu se nedoporučuje (viz část Léčivé přípravky snižující hladinu cyklosporinu a bod 4.3).

Opakované dávky ambrisentanu a cyklosporinu u zdravých dobrovolníků mělo za následek přibližně 2násobné zvýšení působení ambrisentanu, zatímco působení cyklosporinu bylo zvýšeno nepatrně (přibližně o 10 %).

Při souběžném podávání antracyklinových antibiotik i.v. a velmi vysokých dávek cyklosporinu u onkologických pacientů bylo pozorováno výrazné zvýšení expozice antracyklinových antibiotik (např. doxorubicin, mitoxantron, daunorubicin).

Během léčby cyklosporinem může být vakcinace méně účinná a je nutné se vyvarovat očkování živou atenuovanou vakcínou.

Interakce vedoucí ke snížení hladin jiných léků

Současné podávání cyklosporinu a mykofenolátu sodného nebo mofetil-mykofenolátu u pacientů po transplantaci může snížit průměrnou expozici kyseliny mykofenolové o 20-50 % ve srovnání s jinými imunosupresivy. Tyto informace je třeba vzít v úvahu zejména v případě přerušení nebo ukončení léčby cyklosporinem.

Současné podání jedné dávky cyklosporinu (200 mg nebo 600 mg) s jednou dávkou eltrombopagu (50 mg) snížilo AUC_{inf} eltrombopagu v plazmě o 18 % až 24 % a C_{max} o 25 % až 39 %. Úprava dávky eltrombopagu je povolena v průběhu léčby na základě počtu krevních destiček pacienta. Počet krevních destiček by měl být monitorován alespoň jednou týdně po dobu 2 až 3 týdnů, pokud je eltrombopag podáván současně s cyklosporinem. Na základě těchto počtů krevních destiček může být nutné zvýšit dávku eltrombopagu.

Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují žádné adekvátní nebo dobře kontrolované klinické studie u těhotných žen užívajících cyklosporin. K dispozici je středně velké množství údajů o použití cyklosporinu u těhotných pacientek z postmarketingových zkušeností, včetně transplantačních registrů a publikované literatury, přičemž většina případů je dostupná od příjemkyň transplantátů. U těhotných transplantovaných pacientek léčených imunosupresivou po transplantaci, včetně cyklosporinu a léčebných režimů s cyklosporinem, existuje zvýšené riziko předčasného porodu (<37 týdnů).

Studie embryofetálního vývoje (EFD) u potkanů a králíků s cyklosporinem prokázaly embryofetální toxicitu při dávkách nižších, než je maximální doporučená dávka pro člověka (MRHD) na základě tělesného povrchu (BSA) (viz bod 5.3).

Přípravek Equoral se nesmí užívat v těhotenství, pokud potenciální přínos pro matku nepřeváží potenciální riziko pro plod. U těhotných žen je také třeba vzít v úvahu obsah ethanolu v přípravcích Equoral (viz bod 4.4).

Publikované údaje z Národního registru těhotných žen po transplantaci (NTPR) popsaly výsledky těhotenství u žen po transplantaci ledvin (482), jater (97) a srdce (43), které dostávaly cyklosporin. Údaje naznačovaly úspěšná těhotenství s podílem živě narozených dětí 76 % a 76,9 % a 64 % u příjemkyň transplantované ledviny, jater a srdce, v uvedeném pořadí. Předčasný porod (< 37 týdnů) byl hlášen u 52 %, 35 % a 35 % příjemkyň transplantované ledviny, jater a srdce, v uvedeném pořadí.

Míra potratů a závažných vrozených vad byla hlášena srovnatelně s mírou pozorovanou v běžné populaci. Potenciální přímý účinek cyklosporinu na mateřskou hypertenzi, preeklampsii, infekce nebo diabetes nelze vyloučit vzhledem k omezením spojeným s registry a postmarketingovým hlášením o bezpečnosti.

O dětech vystavených cyklosporinu *in utero* a až do věku cca 7 let je omezený počet údajů. Renální funkce a krevní tlak u těchto dětí byly normální.

Kojení

Cyklosporin přechází do mateřského mléka. U žen, které kojí, je taktéž třeba vzít v úvahu obsah ethanolu v přípravku Equoral (viz bod 4.4). Matky užívající Equoral nemají kojít, protože Equoral může způsobit závažné nežádoucí účinky u kojeného novorozence/kojence. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání léčivého přípravku.

Omezené údaje ukázaly, že poměr koncentrace cyklosporinu v mléce a krvi matky byl v rozmezí 0,17 až 1,4. Na základě příjmu kojeneckého mléka byla nejvyšší odhadovaná dávka cyklosporinu požitá plně kojeným dítětem přibližně 2 % dávky upravené podle hmotnosti matky.

U kojících žen je také třeba vzít v úvahu obsah ethanolu v přípravku Equoral (viz bod 4.4).

Fertilita

Existují pouze omezená data o vlivu přípravku Equoral na lidskou fertilitu (viz bod 5.3).

U samců a samic potkanů do dávky 15 mg/kg/den (pod MRHD na základě BSA) nebyly prokázány žádné nežádoucí účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Equoral může způsobit neurologické a zrakové poruchy (viz bod 4.8). Přípravek Equoral může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při řízení motorových vozidel nebo obsluze strojů je třeba dbát opatrnosti. Nebyly provedeny žádné studie o účincích přípravku Equoral na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Hlavní nežádoucí účinky související s podáváním cyklosporinu v klinických studiích zahrnují renální dysfunkci, třes, hirsutismus, hypertenzi, průjem, nechutenství, nauzeu a zvracení.

Mnoho nežádoucích účinků spojených s podáváním cyklosporinu je závislých na dávce a reagují příznivě na její snížení. V různých indikacích je celkové spektrum nežádoucích účinků v podstatě stejné. Jsou zde však rozdíly v jejich incidenci a závažnosti. Důsledkem vyšších počátečních dávek a delší udržovací léčby u pacientů po transplantaci jsou nežádoucí účinky častější a obvykle závažnější než u pacientů léčených pro jiné indikace.

Po i.v. podání byly pozorovány anafylaktoidní reakce (viz bod 4.4).

Infekční a parazitární onemocnění

Pacienti s imunosupresivní léčbou, včetně cyklosporinu a léčebných režimů s cyklosporinem, mají zvýšené riziko infekcí (virových, bakteriálních, mykotických, parazitárních) (viz bod 4.4). Vyskytují se infekce celkové i lokální. Mohou se zhoršit i již probíhající infekce a reaktivace polyomavirových infekcí může vést k polyomavirové nefropatii (PVAN) nebo k JC virové progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML). Byly hlášeny i vážné a/nebo fatální případy.

Nádory benigní, maligní a nespecifikované (včetně cyst a polypů)

Pacienti s imunosupresivní léčbou, včetně cyklosporinu a léčebných režimů s cyklosporinem, mají zvýšené riziko rozvoje lymfomů nebo lymfoproliferativních onemocnění a dalších zhoubných nádorů, zvláště kožních. Četnost malignit se zvyšuje s intenzitou a trváním léčby (viz bod 4.4). Některé malignity mohou být fatální.

Přehledný souhrn nežádoucích účinků v klinických hodnoceních

Nežádoucí účinky v klinických studiích (tabulka 2) jsou řazeny podle MedDRA. Nežádoucí účinky v každém orgánovém systému jsou řazeny podle četnosti, s nejčastějšími účinky jako prvními. Nežádoucí účinky jsou řazeny podle klesající závažnosti. Pro frekvenci výskytu nežádoucích účinků bylo použito následující hodnocení (CIOMS III): velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2: Nežádoucí účinky z klinických studií

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté: leukopenie

Méně časté: trombocytopenie, anémie

Vzácné: mikroangiopatická hemolytická anémie, hemolyticko-uremický syndrom

Není známo*: trombotická mikroangiopatie, trombotická trombocytopenická purpura

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté: hyperlipidemie

Časté: hyperglykemie, anorexie, hyperurikémie, hyperkalemie, hypomagnesemie

Poruchy nervového systému

Velmi časté: třes, bolest hlavy

Časté: křeče, parestzie

Méně časté: encefalopatie včetně posteriorního reverzibilního encefalopatického syndromu (PRES), známky a symptomy jako jsou křeče, zmatenost, dezorientace, snížená schopnost reakcí, agitovanost, nespavost, poruchy vidění, kortikální slepota, kóma, paréza, cerebelární ataxie

Vzácné: motorická polyneuropatie

Velmi vzácné: edém oční čočky včetně papily zrakového nervu se zhoršením zraku, sekundární k benigní intrakraniální hypertenzi

Není známo*: migréna

Poruchy ucha a labyrintu

Není známo*: porucha sluchu[#]

Cévní poruchy

Velmi časté: hypertenze

Časté: návaly horka

Gastrointestinální poruchy

Časté: nauzea, zvracení, bolesti břicha, průjem, hyperplazie dásní, žaludeční vřed

Vzácné: pankreatitida

Poruchy jater a žlučových cest

Časté: abnormální funkce jater (viz bod 4.4)

Není známo*: hepatotoxicita a poškození jater včetně cholestázy, žloutenky, hepatitidy a jaterního selhání s fatálním koncem (viz bod 4.4)

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi časté: hirsutismus

Časté: akné, hypertrichóza

Méně časté: alergická vyrážka

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: svalové křeče, myalgie
Vzácné: svalová slabost, myopatie
Není známo*: Bolesti dolních končetin

Poruchy ledvin a močových cest

Velmi časté: renální dysfunkce (viz bod 4.4)

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Vzácné: poruchy menstruace, gynekomastie

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: horečka, únava

Méně časté: edém, zvýšení tělesné hmotnosti

* Nežádoucí účinky hlášené po uvedení na trh, kde frekvence nežádoucích účinků není známa z důvodů nedostatku skutečného jmenovatele.

U pacientů s vysokými plazmatickými hladinami cyklosporinu byla ve fázi po uvedení přípravku na trh hlášena porucha sluchu.

Další nežádoucí lékové účinky hlášené po uvedení přípravku na trh

U pacientů léčených cyklosporinem došlo v období po registraci k vyžádaným a spontánním hlášením hepatotoxicity a poškození jater, které zahrnovaly cholestázu, žloutenku, hepatitidu a selhání jater. Nejvíce případů bylo u pacientů s významnými komorbiditami, základními onemocněními a dalšími ovlivňujícími faktory včetně komplikací infekcemi a současně léčby léky s hepatotoxickým potenciálem. V některých případech, především u transplantovaných pacientů, byly hlášeny fatální následky (viz bod 4.4).

Akutní a chronická nefrotoxicita

Pacienti užívající inhibitory kalcineurinu (CNI), včetně cyklosporinu a léčebných režimů s cyklosporinem, jsou vystaveni zvýšenému riziku akutní nebo chronické nefrotoxicity. Z klinických studií a po uvedení na trh se vyskytla hlášení související s užíváním cyklosporinu. Případy hlášení akutní nefrotoxicity zahrnovaly poruchy iontové homeostázy, jako je hyperkalemie a hypomagnesemie a hyperurikemie. Případy hlášení chronických morfologických změn zahrnovaly arteriolární hyalinózu, tubulární atrofii a intersticiální fibrózu (viz bod 4.4).

Bolest dolních končetin

V souvislosti s cyklosporinem byly hlášeny ojedinělé případy bolesti dolních končetin. Bolest dolních končetin byla také pozorována jako součást syndromu bolesti způsobené inhibitory kalcineurinu (CIPS, Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome).

Pediatrická populace

Klinické studie zahrnovaly děti od jednoho roku věku s použitím standardního dávkování cyklosporinu se srovnatelným bezpečnostním profilem jako u dospělých osob.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Perorální LD₅₀ cyklosporinu je 2 329 mg/kg u myší, 1 480 mg/kg u potkanů a > 1 000 mg/kg u králíků. Po i.v. podání je LD₅₀ cyklosporinu 148 mg/kg u myší, 104 mg/kg u potkanů a 46 mg/kg u králíků.

Příznaky

S akutním předávkováním cyklosporinem je jen málo zkušeností. Po perorálním podávání byly dávky až do 10 g (přibližně 150 mg/kg) poměrně dobře snášeny, s relativně minimálními klinickými projevy, jako je zvracení, ospalost, bolesti hlavy, tachykardie a u několika pacientů se objevila středně závažná, reverzibilní porucha renálních funkcí. Avšak závažné případy intoxikace byly popsány u nezralých novorozenců po náhodném parenterálním předávkování cyklosporinem.

Léčba

U všech případů předávkování má být aplikována celková podpůrná a symptomatická léčba. Do několika hodin po perorálním požití může být účinný výplach žaludku a vyvolání zvracení. Cyklosporin není významnou měrou dialyzovatelný ani odstranitelný z těla hemoperfuzí s použitím aktivního uhlí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, inhibitory kalcineurinu;
ATC kód: L04AD01

Cyklosporin (známý také jako cyklosporin A) je cyklický polypeptid složený z 11 aminokyselin. Je to silné imunosupresivum prodlužující u zvířat přežívání alogenních transplantátů kůže, srdce, ledvin, pankreatu, kostní dřeně, tenkého střeva a plic. Studie ukazují, že cyklosporin tlumí reakce zprostředkované buňkami, včetně imunity vůči alotransplantátu, dále opožděnou kožní hypersenzitivitu, experimentální alergickou encefalomyelitidu, Freundovu adjuvantní artritidu, reakce mezi transplantátem a příjemcem (GVHD) a také tvorbu protilátek T lymfocyty. Na buněčné úrovni tlumí tvorbu a uvolňování lymfokinů včetně interleukinu-2 (růstového faktoru T lymfocytů – TCGF). Zdá se, že cyklosporin blokuje klidové lymfocyty ve fázi G₀ nebo G₁ buněčného cyklu a tlumí antigenem vyvolané uvolňování lymfokinů z aktivovaných T lymfocytů.

Všechny dostupné důkazy naznačují, že cyklosporin působí na lymfocyty specificky a reverzibilně. Na rozdíl od cytostatik nesnižuje cyklosporin hemopoézu a neovlivňuje funkci fagocytů.

U člověka byly provedeny úspěšné transplantace parenchymatózních orgánů a kostní dřeně s použitím cyklosporinu k prevenci a k léčbě rejekce a GVHD. Cyklosporin byl úspěšně použit u hepatitidy C (HCV) pozitivních a HCV negativních příjemců transplantátů jater. Léčebné účinky cyklosporinu byly prokázány také u různých stavů, o nichž se ví nebo předpokládá, že jsou autoimunního původu.

Pediatrická populace:

Byla prokázána účinnost cyklosporinu u steroid-dependentního nefrotického syndromu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání přípravku Equoral je vrcholových koncentrací cyklosporinu dosaženo během 1-2 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost cyklosporinu po perorálním podání přípravku Equoral je 20-50 %. Jestliže byl Equoral podán spolu s jídlem s vysokým obsahem tuku, byl pozorován pokles AUC asi o 13 % a pokles C_{max} asi o 33 %. Vztah mezi podanou dávkou a expozicí cyklosporinu (AUC) je v terapeutickém rozmezí lineární. Interindividuální a intraindividuální

variabilita v AUC a $C_{\max}$ je přibližně 10-20 %. Equoral, perorální roztok a Equoral, měkké tobolky jsou bioekvivalentní.

Equoral vykazuje o 59 % vyšší $C_{\max}$ a přibližně o 29 % vyšší biologickou dostupnost než původní formulace cyklosporinu. Dostupná data ukazují, že po konverzi z originálních měkkých tobolek cyklosporinu na Equoral, měkké tobolky v poměru 1:1 jsou minimální koncentrace v plné krvi srovnatelné a zůstávají v požadovaném terapeutickém rozmezí. Po aplikaci přípravku Equoral dojde ke zlepšení linearity vztahu dávky a expozice cyklosporinu (AUC_B) a je více konzistentní profil absorpce, který je méně ovlivněn současným příjmem potravy nebo denním rytmem než u původní formulace cyklosporinu.

Distribuce

Cyklosporin se distribuuje hlavně mimo krevní objem, s průměrným zdánlivým distribučním objemem 3,5 l/kg. V krvi je 33-47 % cyklosporinu obsaženo v plazmě, 4-9 % v lymfocytech, 5-12 % v granulocytech a 41-58 % v erytrocytech. Přibližně 90 % cyklosporinu se v plazmě váže na proteiny, především na lipoproteiny.

Biotransformace

Cyklosporin je extenzivně metabolizován na přibližně 15 metabolitů. Metabolismus probíhá převážně v játrech prostřednictvím cytochromu P450 3A4 (CYP3A4) a hlavní cestou metabolismu je mono- a dihydroxylace a N-demethylace na různých místech molekuly. Doposud všechny známé metabolity obsahují intaktní peptidovou strukturu mateřské látky. Některé mají slabou imunosupresivní aktivitu (až 1/10 aktivity nezměněné mateřské látky).

Eliminace

Cyklosporin je vylučován především žlučí, pouze 6 % podané perorální dávky je vylučováno močí a pouze 0,1 % je vylučováno močí v nezměněné formě.

Údaje o konečném poločase cyklosporinu se velmi liší, záleží na použité metodě stanovení a vzorku populace. Terminální poločas se pohybuje v rozmezí mezi 6,3 hodin u zdravých pacientů až 20,4 hodin u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 4.4). Eliminační poločas u pacientů po transplantaci ledvin byl přibližně 11 hodin s rozmezím mezi 4-25 hodinami.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Ve studii u pacientů s terminálním renálním selháním byla systémová clearance přibližně dvě třetiny průměrné systémové clearance u pacientů s normální funkcí ledvin. Méně než 1 % dávky je odstraněno dialýzou.

Pacienti s poruchou funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater může být pozorováno 2-3násobné zvýšení expozice cyklosporinu. Ve studii prováděné u pacientů s těžkým onemocněním jater s biopsicky prokázanou jaterní cirhózou byl terminální poločas 20,4 hodin (rozmezí mezi 10,8-48,0 hodinami) ve srovnání se 7,4-11,0 hodinami u zdravých jedinců.

Pediatrická populace

Farmakokinetické údaje od pediatrických pacientů, kterým byl podáván cyklosporin, jsou velmi omezené. U 15 pacientů po transplantaci ledvin ve věku 3-16 let byla po intravenózní aplikaci cyklosporinu clearance cyklosporinu z plné krve $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg (metoda: Cyclo-trac specific RIA). Ve studii se 7 pacienty po transplantaci ledvin ve věku 2-16 let byla clearance cyklosporinu v rozmezí 9,8-15,5 ml/min/kg. U 9 pacientů po transplantaci jater ve věku 0,65-6 let byla clearance cyklosporinu $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (metoda: HPLC). V porovnání s dospělými pacienty po transplantaci, jsou u dětí rozdíly v biologické dostupnosti mezi perorálními formulacemi cyklosporinu srovnatelné s rozdíly pozorovanými u dospělých.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Cyklosporin neprokázal teratogenní účinky u potkanů a králíků při perorální aplikaci (až do 300 mg/kg/den). Cyklosporin byl embryo- a fetotoxický, jak naznačovala snížená hmotnost plodu spolu s opožděným vývojem kostry. Hodnoty NOEL jsou nižší než maximální doporučená dávka pro člověka (MRHD) na základě plochy povrchu těla (BSA). Březí samice potkanů, které dostávaly 6 a 12 mg/kg/den cyklosporinu intravenózně (pod MRHD na základě BSA), měly plody se zvýšeným výskytem defektu komorového septa.

Ve dvou publikovaných výzkumných studiích se u králíků vystavených cyklosporinu *in utero* (10 mg/kg/den subkutánně) vyskytoval snížený počet nefronů, renální hypertrofie, systémová hypertenze a progresivní renální insuficience až do 35 týdnů věku. Březí samice potkanů, které dostávaly 12 mg/kg/den cyklosporinu intravenózně (dvojnásobek doporučené lidské intravenózní dávky), měly plody se zvýšenou incidencí defektů komorové přepážky. Tyto nálezy se neprojeví u jiných druhů a jejich význam pro člověka není znám.

Ve studii peri- a postnatálního vývoje u potkanů zvyšoval cyklosporin pre- a postimplantační mortalitu mláďat a snižoval přírůstek tělesné hmotnosti přeživších mláďat při nejvyšší dávce 45 mg/kg/den. Hodnota NOEL je nižší než MRHD na základě BSA..

Ve studii fertility u potkanů nebyly u samců a samic potkanů pozorovány žádné nežádoucí účinky na fertilitu a reprodukci až do dávky 15 mg/kg/den (pod MRHD na základě BSA).

Studie kancerogenity byly prováděny u samců i samic potkanů i myší. V 78týdenní studii na myších byl při dávkách 1, 4 a 16 mg/kg/den zaznamenán statisticky významný trend k lymfocytárním lymfomům u samic a incidence hepatocelulárního karcinomu při středních dávkách byla, v porovnání s kontrolami, významně zvýšená u samců. Ve 24měsíční studii na potkanech byl, v porovnání s kontrolami, při dávkách 0,5, 2 a 8 mg/kg/den zaznamenán významně zvýšený výskyt pankreatického adenomu při nízkých dávkách. Incidence hepatocelulárního karcinomu a pankreatického adenomu nebyla závislá na dávkách cyklosporinu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek

Bezvodý ethanol

Polyglycerol(3)-monooleát (E475)

Polyglycerol(10)-monooleát

Glyceromakrogol-hydroxystearát

Tokoferol-alfa

Obal tobolek

Želatina

Glycerol

Nekrystalizující sorbitol 70%

Žlutý oxid železitý (Equoral 25 mg a Equoral 50 mg)

Hnědý oxid železitý (Equoral 100 mg)

Oxid titaničitý

Glycin

6.2 Inkompatibility

Při teplotě nad 40 °C může dojít k měknutí, popř. deformaci tobolek.

Relativní vlhkost nad 75 % může způsobit měknutí, popř. deformaci tobolek a jiné negativní jevy, zejména mikrobiální kontaminaci želatiny.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Chraňte před chladem a mrazem.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistr perforovaný, jednodávkový

Velikost balení: 30, 50, 60 tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Czech Industries s.r.o., Ostravská 29, č.p. 305, 747 70 Opava-Komárov, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Equoral 25 mg: 59/081/02-C

Equoral 50 mg: 59/082/02-C

Equoral 100 mg: 59/083/02-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. 4. 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 30. 4. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 3. 2025