

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЕКУОРАЛ 100 mg капсули, меки
EQUORAL 100 mg capsules soft

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Циклоспорин (*ciclosporin*) 100 mg в една капсула

Помощни вещества:

1 мека желатинова капсула от 100 mg съдържа 159,6 mg абсолютен етанол и 294,7 mg глицеролов макрогол хидроксистеарат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсули, меки

ЕКУОРАЛ 100 mg: меки желатинови капсули с удължена форма и размери 26 x 10 mm, светло кафяви на цвят, съдържащи жълтеникава до жълтеникавокафява мазна течност. Всяка капсула има лого на IVAХ с формата на пясъчен часовник и надпис "100 mg".

При отваряне блистерът отделя характерна миризма.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Трансплантации

Трансплантации на паренхимни органи

Профилактика на отхвърляне на трансплантанта след трансплантация на бъбреци, черен дроб, сърце, бели дробове, панкреас или комбинирана трансплантация на сърце и бели дробове. Лечение на отхвърляне на трансплантанта при пациенти, които са лекувани с други имunosупресори.

Трансплантация на костен мозък

Профилактика на отхвърляне на трансплантанта след трансплантация на костен мозък. Профилактика или лечение на реакция на присадката срещу приемника (*graft-versus-host disease* (GVHD)).

Други индикации различни от трансплантация

Ендогенен увеит

След изключване на инфекциозна етиология (панувеит, заден увеит, тежки случаи интермедиерен увеит, увеит като проява на системно заболяване, напр. болест на Бекетов).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20040569
Разрешение №	19322 / 22. 08. 2012
Одобрение №/.....



ювенилен ревматоиден артрит, симпатиков офталмит), ако конвенционалната терапия е неефикасна или е свързана с неприемливи нежелани реакции.

Нефротичен синдром

Стероидно-резистентен и стероидно-зависим нефротичен синдром при възрастни и деца, който е резултат от увреждане на гломерулите от нефропатия с минимални нарушения, от фокална или сегментна гломерулосклероза или мембранозен гломерулонефрит. ЕКУОРАЛ 100 mg капсули, меки може да бъде използван за постигане и поддържане на ремисия постигната със стероиди, което позволява прекратяване на стероидната терапия.

Ревматоиден артрит

Лечение на тежък ревматоиден артрит с висока активност, ако конвенционалната терапия с по-слаби антиревматоидни продукти е доказано неефикасна или неподходяща.

Псориазис

Лечение на тежки случаи на псориазис в случай, че конвенционалната терапия е неефикасна или неподходяща.

Атопичен дерматит

Краткосрочна терапия (8 седмици) на пациенти с тежък атопичен дерматит в случай, че конвенционалното лечение е неефикасно или неподходящо.

Лекарственият продукт трябва да се използва за лечение на деца над 3-годишна възраст, юноши и възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дневната доза на циклоспорин трябва винаги да се разделя на две отделни дози, прилагани през интервал от 12 часа (сутрин и вечер). Концентрацията на циклоспорин в кръвта трябва да бъде редовно мониторирана. Определените стойности служат при отделните пациенти само като ориентир за определяне на подходящата дозировка, необходима за постигане на прицелните концентрации. Поради различната бионаличност установена при отделните форми на циклоспорин за перорално приложение, не е възможно пациентите да преминат от една перорална форма на друга, без адекватно мониториране на нивата на циклоспорин в кръвта, серумния креатинин и артериалното налягане. Поради същата причина се препоръчва при преминаване от една на друга лекарствена форма да се използват лекарствени продукти на един и същи производител.

Трансплантации на паренхимни органи

Лечението с циклоспорин трябва да започне 12 часа преди операцията в доза от най-малко 10-15 mg/kg телесно дневно, разделени в две отделни дози (сутрин-вечер). Тази дневна доза трябва да се поддържа в продължение на 1-2 седмици след операцията и след това може постепенно да бъде намалена съобразно концентрацията на циклоспорин в кръвта, до поддържаща доза от 2-6 mg/kg телесно тегло дневно, също дадени в два отделни приема сутрин и вечер. Корекциите и адаптирането на дозата трябва да се основават на наблюдаваната истинска концентрация на циклоспорин и бъбречната функция.

Ако циклоспорин се прилага заедно с други имunosупресори (напр. кортикостероиди или като част от тройна или четворна комбинация), е допустима употребата на по-ниски начални дози (3 до 6 mg/kg телесно тегло дневно, дадени на 2 отделни приема сутрин и вечер).

Трансплантация на костен мозък

В повечето случаи се предпочита интравенозна инфузия на циклоспорин в препоръчителна доза от 3-5 mg/kg телесно тегло дневно. Инфузионната доза трябва да се запази до време за междинния период след трансплантацията, т.е. две седмици, след което се заменя с перорална поддържаща терапия с дневна доза от приблизително 12,5 mg/kg телесно тегло дневно.



разделена в две отделни дози. Възможно е да се прилагат по-високи перорални дози или да се използва интравенозно прилаган циклоспорин в случай на стомашно-чревни оплаквания, тъй като те може да понижат степента на абсорбция.

Ако за начална терапия се използва перорална форма, препоръчаната доза на циклоспорин е 12,5-15 mg/kg телесно тегло дневно. Първата доза се дава 1 ден преди трансплантацията и след това се продължава с поддържащо лечение за най-малко 3 дни, но за предпочитане 6 месеца. След това дозата постепенно се намалява до спиране на лечението 1 година след трансплантацията.

При някои пациенти е възможно да се развие GVHD след прекратяване на терапията с циклоспорин. Тя обикновено се повлиява добре при възстановяване на лечението. Дозите за лечение на умерена хронична GVHD са по-ниски.

Ендогенен увеит

Началната перорална доза използвана за постигане на ремисия на заболяването е 5 mg/kg телесно тегло дневно, разделена в два отделни приема, която се дава до постигане на ремисия на активния увеит и подобрение на зрението. В рефрактерни случаи дозата може да бъде повишена временно до максимална доза от 7 mg/kg телесно тегло дневно.

За да се постигне ремисия или за да се премахнат пристъпите на очно възпаление, е възможно да се добави системна терапия с кортикостероиди в дневни дози еквивалентни на 0,2 до 0,6 mg/kg телесно тегло преднизон, ако се установи, че ефектът на циклоспорин в хода на лечението е недостатъчен.

По време на поддържащата терапия, дозите трябва да се намалят до най-ниското ефикасно ниво, което не трябва да надвишава 5 mg/kg телесно тегло дневно при постигната ремисия.

Нефротичен синдром

Ако бъбречната функция е нормална с изключение на албуминурията, препоръчаната доза за постигане на ремисия е 5 mg/kg телесно тегло дневно за възрастни и 6 mg/kg телесно тегло дневно за деца. При пациенти с увредена бъбречна функция, началната доза не трябва да надвишава 2,5 mg/kg телесно тегло дневно. Ако ефектът от монотерапия с циклоспорин е доказано недостатъчен, се препоръчва циклоспорин да се комбинира с ниски перорални дози кортикостероиди, особено при стероидно-резистентни пациенти.

Ако състоянието на пациента не се подобрява след 3-месечна терапия с циклоспорин, лечението с този лекарствен продукт трябва да бъде прекратено.

Дозите трябва да се модифицират съобразно ефикасността (протеинурия) и безопасността (повишаване на серумния креатинин), за да се постигне най-ниската ефикасна поддържаща концентрация. Все пак, дозите не трябва да надвишават 5 mg/kg телесно тегло дневно при възрастни и 6 mg/kg телесно тегло дневно за деца.

В рамките на поддържащата терапия, дозата се намалява постепенно до достигане на най-ниската ефикасна концентрация.

Ревматоиден артрит

Началното лечение трябва да продължи 12 седмици. Препоръчаната доза през първите 6 седмици от лечението е 3 mg/kg телесно тегло дневно, разделена в два отделни приема (давани сутрин и вечер). Ако клиничният ефект е недостатъчен, дневната доза може да се повиши постепенно в зависимост от индивидуалната поносимост на пациента; дозата трябва да се повиши след 4 до 8 седмици с увеличение от 0,5 или 1 mg/kg телесно тегло на 1 до 2 месечни интервали до максимална 5 mg/kg телесно тегло дневно; особено внимание е необходимо при дози над 4 mg/kg телесно тегло дневно. В хода на поддържащата терапия дозата трябва да се



индивидуално титрирана, в зависимост от индивидуалната поносимост на пациента към това лекарство.

Дневната доза не трябва да превишава 5 mg/kg телесно тегло, макар че опитът с дози по-високи от 4 mg/kg телесно тегло дневно е ограничен.

Възможно е циклоспорин да се прилага в комбинация с ниски дози кортикостероиди или нестероидни антиревматоидни лекарствени продукти. Необходимо е да се познават фармакокинетичните взаимодействия между циклоспорин и нестероидните антиревматоидни лекарствени продукти по време на комбинираната терапия.

Лечението трябва да бъде прекратено, ако отговорът към терапия с най-високите допустими и най-високите понасяни дози е незадоволителен след три месеца.

Псориазис

Началната доза за постигане на ремисия на заболяването е 2,5 mg/kg телесно тегло дневно, давана в два отделни приема сутрин и вечер. Ако състоянието на пациента не се подобри след едномесечно приложение на циклоспорин, дневната доза може постепенно да се увеличи, макар че доза от 5 mg/kg телесно тегло дневно не трябва да бъде надвишавана. Ако състоянието на пациента не се подобри след 6-седмично приложение на 5 mg/kg телесно тегло дневно или ако активното вещество не съответства на общоприетите мерки за безопасност, лечението трябва да бъде прекратено.

Възможно е на пациенти, чието здравословно състояние налага бързо подобрене, да се прилага начална доза от 5 mg/kg телесно тегло дневно. След постигане на задоволителен терапевтичен ефект, лечението с циклоспорин може да бъде прекратено. В случай на рецидив терапията започва отново, като се използва предходната ефикасна доза. При някои пациенти обаче е необходимо продължително лечение.

В хода на поддържащата терапия дозата трябва да бъде титрирана индивидуално, за да се намери най-ниската ефикасна концентрация на циклоспорин, но не трябва да надвишава 5 mg/kg телесно тегло дневно.

Атопичен дерматит

Лечението е строго индивидуално поради вариабилността на заболяването.

Препоръчваната дневна доза е 2,5 до 5 mg/kg телесно тегло дневно, давана в два отделни приема. Ако двуседмичното приложение на началната доза от 2,5 mg/kg телесно тегло дневно не подобри състоянието на пациента, дозата може бързо да се повиши до максимум 5 mg/kg телесно тегло дневно. Някои особено тежки случаи може да се подобрят бързо, ако терапията започне с 5,0 mg/kg телесно тегло дневно от самото начало. След постигане на задоволително подобрене, дозата трябва да се намали постепенно и ако здравословното състояние на пациента позволява, лечението с циклоспорин трябва да бъде прекратено. Рецидивите може да се лекуват с допълнително приложение на циклоспорин.

Очевидно е, че 8-седмична терапия е достатъчна за постигане на задоволителен ефект, въпреки че приложението на циклоспорин в продължение на 1 година също е било понесено добре.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст съществува по-голяма вероятност от хипертония, а след 3 до 4-месечна терапия е било наблюдавано повишаване на серумните нива на креатинина с 50% и повече, ако се сравнят с изходните стойности. Затова циклоспорин трябва да се дозира предпазливо и да се мониторира серумните нива на креатинин и циклоспорин.

*Педиатрична популация**

Дозата при деца е същата както при възрастни.

Капсулите трябва да се прилагат при деца над 6-годишна възраст (вж. предупреждения и предпазни мерки при употреба).



Перорален разтвор трябва да се прилага при деца на възраст над 1 година (вж. т. *Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба*).

Не са провеждани адекватни клинични проучвания при деца претърпели трансплантация. При деца над 3-месечна възраст приемали препоръчаната доза циклоsporин след трансплантация, не са били наблюдавани проблеми. Дози близки до горната граница на дозовия интервал са довели до повишаване честотата на поява на едем, спазми и хипертония, които са показали благоприятно развитие при намаляване на дозата.

*Това не е валидно за показания различни от нефротичен синдром, които не са свързани с трансплантация.

Пациенти на диализа

Не се налага адаптиране на дозата на този лекарствен продукт при пациенти по време на и след диализа.

Начин на приложение

Капсулите трябва да се приемат цели, без да се дъвчат и да се поглъщат с вода. Лекарствения продукт трябва да се приема редовно на всеки 12 часа, винаги по едно и също време по отношение на храненето (преди, след или между отделните хранения).

1 час преди и 1 час след прием на капсулите не се препоръчва пиене на сок от грейпфрут.

Контрол на кръвните концентрации

Контролът на концентрацията на циклоsporин в кръвта е съществена част от лечението. Концентрациите на циклоsporин в цяла кръв се мониторира по методи, които използват специфични моноклонални антитела (измерване на концентрацията на оригиналния лекарствен продукт), въпреки че е възможно да се използва и HPLC метод. Първоначалното мониториране на пациенти след трансплантация може да се провежда със специфични моноклонални антитела или едновременна оценка, като се използват специфични и неспецифични моноклонални антитела с цел да се гарантира адекватна имunosупресия. В общата практика концентрациите на циклоsporин се определят в проби от цяла кръв като се използва радиоимуноабсорбция (RIA метод) по време на минималната концентрация в кръвта, т.е. преди прилагане на следващата доза. Методът RIA използва неспецифични моноклонални антитела и определя концентрацията на циклоsporин и неговите метаболити. Границите на терапевтичната концентрация не се определят прецизно, референтния интервал е определен от производителя на набора. Кръвната концентрация на циклоsporин трябва да се определя два пъти седмично през първите две седмици след трансплантацията, веднъж седмично от третата до шестата седмица и веднъж на 2-3 месеца при амбулаторни пациенти. Ако дозата е променена, кръвната концентрация на циклоsporин не трябва да се контролира по-скоро от два дни след промяната. За пациенти с аутоимунни заболявания границите на терапевтичната концентрация не са унифицирани и трябва да се определят индивидуално. Кръвната концентрация на циклоsporин е само един от много фактори, определящи клиничното състояние на пациента и затова тези резултати заедно с други клинични и лабораторни параметри са само ориентир за адаптиране на дозата.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към циклоsporин или към някое от помощните вещества на този лекарствен продукт.
- При индикации, които са различни от трансплантация, лекарственият продукт не трябва да се прилага при пациенти с увредена бъбречна функция (с изключение на нефротичен синдром), с увредена чернодробна функция, с хипертония и неадекватен отговор на лечението, с неконтролирани инфекции (особено на пациенти с херпес зостер, поради риск от генерализация и на пациенти с варицела) или малигнени тумори.
- Приложение при деца под 18-годишна възраст с ревматоиден артрит



- Едновременна употреба с такролимус (вж. точка 4.5).
- Едновременната употреба с розувастатин (вж. точка 4.5)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

ЕКУОРАЛ 100 mg капсули, меки трябва да се предписва от лекари с достатъчен опит в имunosупресивната терапия и имащи възможност внимателно да проследяват пациентите, включително да провеждат цялостни прегледи, измерване на артериалното налягане и изследване на лабораторни показатели за безопасност. Пациентите след трансплантация трябва да се лекуват в лечебни заведения с подходяща лаборатория и отделения. Лекарят отговорен за поддържащата терапия трябва да има много точна информация, необходима за проследяване състоянието на пациента.

Както и другите имunosупресори, циклоспорин повишава риска от злокачествени заболявания включително лимфоми, кожни и други тумори. Повишеният риск вероятно в по-голяма степен е свързан със степента и продължителността на имunosупресията, отколкото със специфичната употреба на циклоспорин. Следователно терапевтичен режим, включващ имunosупресори трябва да се използва предпазливо, тъй като това би могло да доведе до лимфопролиферативно заболяване и солидни тумори на органите, за някои от които е докладвано, че са фатални (вж. точка 4.5).

От гледна точка на потенциалния риск от поява на злокачествено кожно заболяване, пациентите получаващи циклоспорин за лечение на псориазис или atopичен дерматит, трябва да бъдат предупредени да не се излагат на директна слънчева светлина без защита и да не получават терапия с ултравиолетова В радиация или PUVA фототерапия.

При няколко пациенти с псориазис лекувани с циклоспорин е било възможно да се наблюдават лимфопролиферативни заболявания, които обаче са показали благоприятно развитие при непосредствено прекратяване на лечението. При поява на лимфопролиферативно заболяване, лечението с циклоспорин трябва да бъде прекратено.

Както и останалите имunosупресори, циклоспорин повишава податливостта на пациентите към инфекции с различни патогени, включващи бактерии, паразити, вируси и други опортюнистични причинители. Това изглежда е свързано със степента и продължителността на имunosупресията повече отколкото със специфичната употреба на циклоспорин. Тъй като това може да има фатални последици, при пациентите с множествена или продължителна имunosупесивна терапия, трябва да се включат предварително ефикасни терапевтични стратегии (вж. точка 4.5).

Активирането на полиома-вирусни инфекции може да доведе до нефропатия свързана с Polyomavirus (PVAN), и по-специално до BK вирусна нефропатия (BKVN) или прогресираща мултифокална левкоенцефалопатия (PML) асоциирана с JC вирус, наблюдавана при пациенти на лечение с циклоспорин. Тези състояния често са свързани с висок общ имunosупресивен товар и трябва да се имат предвид в диференциалната диагноза при имunosупресирани пациенти с влошаваща се бъбречна функция или неврологични симптоми. Били са докладвани и сериозни и/или фатални случаи предимно при пациенти на комбинирана дългосрочна имunosупресивна терапия.

През първите няколко седмици от лечението с циклоспорин може да се появят чести и потенциално опасни усложнения. Тези дозозависими и обикновено обратими функционални промени се повлияват при понижаване на дозата. При продължително лечение някои пациенти може да получат структурни промени в бъбреците (напр. интерстициална фиброза), която при пациенти след бъбречна трансплантация трябва да се диференцира от промените вследствие на хронично отхвърляне на присадката. Освен това циклоспорин може да предизвика дозозависимо, обратимо повишаване на серумния билирубин и понякога и на чернодробните ензими (вж. точка Нежелани лекарствени реакции). Получени са единични спонтанни съобщения за хепатотоксичност и чернодробно увреждане, включително холестаза.



хепатит и чернодробна недостатъчност при пациенти лекувани с циклоспорин. Повечето съобщения са включвали пациенти с тежки придружаващи заболявания, предшестващи състояния и други нарушения, включително инфекциозни усложнения и употреба на хепатотоксични лекарства. В някои случаи, предимно при трансплантирани пациенти са били получени съобщения за летален край (вж. точка Нежелани лекарствени реакции). Налага се провеждане на внимателен контрол на бъбречната и чернодробна функция. Абнормните стойности може да изискват намаляване на дозата.

При пациенти в старческа възраст особено внимателно трябва да се контролира бъбречната функция.

За мониториране на нивата на циклоспорин в кръвта се предпочита използване на специфични моноклонални антитела (измерване на изходното лекарство); може да се използва и HPLC метод за определяне на изходното лекарство. Ако се използва плазма или серум, трябва да се прилага стандартен протокол за сепарация (време и температура). За първоначално мониториране на пациенти с чернодробна трансплантация, за да се гарантира, че дозата осигурява адекватна имunosупресия, трябва да се използват или специфични моноклонални антитела или паралелно измерване, което включва използване на специфични и неспецифични моноклонални антитела.

Трябва да се запомни, че концентрацията на циклоспорин в кръвта, плазмата или серума е само един от многото фактори, който допринася за клиничното състояние на пациента. Затова резултатите трябва да се използват само като насочващи за определяне на дозата, заедно с клиничните и лабораторни показатели.

Лечението с циклоспорин изисква редовно измерване на артериалното налягане. При развитие на хипертония трябва да се започне подходяща терапия, за предпочитане с антихипертензивни лекарства, които не показват фармакокинетични взаимодействия с циклоспорин. Ако така проведеното лечение не доведе до понижаване на артериалното налягане, се налага намаляване на дозата на циклоспорин.

Тъй като в редки случаи циклоспорин може да доведе до обратимо леко повишаване на концентрация на липидите в кръвта, преди започване на лечение и след едномесечно приложение на циклоспорин се препоръчва измерване на серумните липиди. Ако кръвната концентрация на липиди се повишава е необходимо да се обмисли намаляване на дозата на циклоспорин и започване на диета с ограничен прием на мазнини.

Лечението с циклоспорин води до повишен риск от хиперкалиемия, особено при пациенти с увредена бъбречна функция или до влошаване на вече съществуваща хиперкалиемия. Когато циклоспорин се прилага едновременно с калий-съхраняващи лекарства (като калий-съхраняващи диуретици, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, ангиотензин II рецепторни антагонисти) и калий-съдържащи лекарства, както и при пациенти на богата на калий диета е необходима предпазливост. Затова е препоръчително да се мониторира серумната концентрация на калий, особено при пациенти със значително увреждане на бъбречната функция. Пациенти лекувани с циклоспорин не трябва да приемат храна богата на калий нито лекарства, съдържащи калий или калий-съхраняващи диуретици.

Циклоспорин повишава екскрецията на магнезий. Това може да доведе до симптоматична хипомагнезиемия, особено в перитрансплантационния период. Препоръчва се контрол на серумните нива на магнезий в перитрансплантационния период, особено при пациенти с неврологична симптоматика. При необходимост може да се използват хранителни добавки, съдържащи магнезий.

Специално внимание е необходимо при пациенти с хиперурикемия.



Ефикасността на ваксините по време на лечение с циклоспорин може да е намалена; не трябва да се използват живи атенюирани ваксини.

Препоръчва се предпазливост когато циклоспорин се прилага едновременно с лерканидипин (вж. точка 4.5).

Циклоспорин може да повиши серумните нива при едновременно приложение на лекарства, които са субстрати на Р-гликопротеин (Pgp) като алискирен (вж. точка 4.5).

Допълнителни предпазни мерки при показания, които не са свързани с трансплантация

Пациенти с увредена бъбречна функция (с изключение на нефротичен синдром при пациенти с приемлива степен на бъбречна недостатъчност), неконтролирана хипертония, неконтролирани инфекции или каквото и да е злокачествено заболяване не трябва да приемат циклоспорин.

Допълнителни предпазни мерки при ендемогенен увеит

Тъй като циклоспорин може да увреди бъбречната функция е необходимо често контролиране на бъбречната функция и ако серумния креатинин остане увеличен до повече от 30% над изходните стойности при повече от едно измерване, дозата на циклоспорин трябва да бъде намалена с 25 до 50%. Тези препоръки се прилагат дори и при стойности, които са в допустимия лабораторен диапазон.

Опитът от употребата на циклоспорин при деца с ендемогенен увеит е ограничен.

Допълнителни предпазни мерки при нефротичен синдром

Тъй като циклоспорин може да увреди бъбречната функция е необходимо често контролиране на бъбречната функция и ако серумния креатинин остане увеличен до повече от 30% над изходните стойности при повече от едно измерване, дозата на циклоспорин трябва да бъде намалена с 25 до 50%.

Пациенти с абнормна изходна бъбречна функция, дозата на циклоспорин трябва да се титрира първоначално с 2,5 mg/kg телесно тегло дневно и да се мониторира много внимателно.

При някои пациенти диференцирането на циклоспорин-индуцираната бъбречна дисфункция може да е затруднено, тъй като промените в бъбречната функция са част от нефротичния синдром. Това обяснява защо в редки случаи са били наблюдавани структурни бъбречни увреждания без повишаване на серумния креатинин, свързани с приложението на ЕКУОРАЛ 100 mg капсули, меки. При пациенти със стероидно зависима нефропатия с минимални изменения, които са на лечение с циклоспорин за период по-дълъг от 1 година, трябва да се обсъди бъбречна биопсия.

При пациенти с нефротичен синдром лекувани с имunosупресори (включително циклоспорин) понякога са били получавани съобщения за поява на злокачествени заболявания (включително лимфом на Ходжкин).

Допълнителни предпазни мерки при ревматоиден артрит

Тъй като циклоспорин може да увреди бъбречната функция, преди започване на лечението трябва да се установят със сигурност изходните нива на серумния креатинин чрез поне две последователни измервания, а след това серумния креатинин трябва да се измерва на 2 седмични интервали през първите 3 месеца от започване на лечението, а по-късно веднъж на месец. След 6 месеца от началото на терапията, серумния креатинин трябва да се измерва на всеки 4 до 8 седмици в зависимост от стабилността на състоянието, съпътстващата терапия и придружаващи заболявания. По-често измерване е необходимо при повишаване на дозата на



циклоспорин или започване или повишаване на дозата на съпътстващо лечение с нестероидни противовъзпалителни средства.

Ако серумния креатинин остане увеличен до повече от 30% над изходните стойности при повече от едно измерване, дозата на циклоспорин трябва да бъде намалена. Ако серумния креатинин се повиши с повече от 50%, понижаване на дозата с 50% е задължително. Тези препоръки са валидни дори и ако стойностите на пациентите са в нормалния лабораторен диапазон. Ако намаляването на дозата не е достатъчно ефикасно за намаляване на нивата в рамките на един месец, лечението с циклоспорин трябва да бъде прекратено.

Прекратяване на лечението може да се наложи и ако появилата се по време на лечението с циклоспорин хипертония не може да бъде контролирана с подходяща антихипертензивна терапия.

Както и при друга имunosупресивна терапия (включително с циклоспорин), трябва да се има предвид повишения риск от лимфопролиферативни заболявания. Когато циклоспорин се комбинира с метотрексат е необходимо специално внимание.

Допълнителни предпазни мерки при псориазис

Тъй като циклоспорин може да увреди бъбречната функция, преди започване на лечението трябва да се установят със сигурност изходните нива на серумния креатинин чрез поне две последователни измервания, а след това серумния креатинин трябва да се измерва на 2-седмични интервали през първите 3 месеца от започване на лечението.

След това ако стойностите на креатинина останат стабилни, измерването трябва да се извършва на месечни интервали. Ако серумния креатинин остане увеличен до повече от 30% над изходните стойности при повече от едно измерване, дозата на циклоспорин трябва да бъде намалена с 25 до 50%. Тези препоръки са валидни дори и ако стойностите на пациента са в рамките на нормалните. Ако намаляването на дозата не е достатъчно ефикасно за намаляване на нивата в рамките на един месец, лечението с циклоспорин трябва да бъде прекратено.

Прекратяване на лечението може да се наложи и ако появилата се по време на лечението с циклоспорин хипертония не може да бъде контролирана с подходяща антихипертензивна терапия.

Пациентите в старческа възраст трябва да бъдат лекувани само при наличие на тежък псориазис, а бъбречната функция трябва да бъде мониторирана особено внимателно.

Опитът от употребата на циклоспорин при деца с псориазис е ограничен.

При пациенти с псориазис на лечение с циклоспорин, както и при такива на конвенционална имunosупресивна терапия са били докладвани случаи на развитие на злокачествени заболявания (особено на кожата). На кожни лезии нетипични за псориазис, но съмнителни за неопластични или за преканцероза трябва да бъде направена биопсия преди започване на лечение с циклоспорин. Пациентите със злокачествено заболяване или преканцероза на кожата трябва да бъдат лекувани с ЕКУОРАЛ 100 mg капсули, меки само след провеждане на подходящо лечение на лезията и при липса на друга терапевтична алтернатива.

При някои пациенти с псориазис лекувани с циклоспорин са били наблюдавани лимфопролиферативни нарушения. Те са се повлияли при незабавно прекратяване на лечението.

Пациенти на лечение с циклоспорин не трябва да получават съпътстващо лечение с ултравиолетови В лъчи или PUVA фотохимиотерапия.



Допълнителни предпазни мерки при атопичен дерматит

Тъй като циклоспорин може да увреди бъбречната функция, преди започване на лечението трябва да се установят със сигурност изходните нива на серумния креатинин чрез поне две последователни измервания, а след това серумния креатинин трябва да се измерва на 2-седмични интервали през първите 3 месеца от започване на лечението.

След това ако стойностите на креатинина останат стабилни, измерването трябва да се извършва на месечни интервали. Ако серумния креатинин остане увеличен до повече от 30% над изходните стойности при повече от едно измерване, дозата на циклоспорин трябва да бъде намалена с 25 до 50%. Тези препоръки са валидни дори и ако стойностите на пациента са в рамките на нормалните. Ако намаляването на дозата не е достатъчно ефективно за намаляване на нивата в рамките на един месец, лечението с циклоспорин трябва да бъде прекратено.

Прекратяване на лечението може да се наложи и ако появилата се по време на лечението с циклоспорин хипертония не може да бъде контролирана с подходяща антихипертензивна терапия.

Опитът от употребата на циклоспорин при деца с атопичен дерматит е много ограничен.

Пациентите в старческа възраст трябва да бъдат лекувани само при наличие на тежък атопичен дерматит, а бъбречната функция трябва да бъде мониторирана особено внимателно.

Бенигна лимфаденопатия често е била свързана с появата на атопичен дерматит и винаги е изчезвала спонтанно или с общо подобрене на заболяването.

Наблюдаваната по време на лечението с циклоспорин лимфаденопатия трябва да се контролира редовно.

Лимфаденопатия, която персистира независимо от подобряване активността на заболяването изисква биопсично изследване като предпазна мярка за развитие на лимфом.

Активни инфекции с *herpes simplex* трябва да бъдат излекувани преди започване на лечение с циклоспорин, но те не са причина за спиране на лекарството, ако се появят в хода терапията, освен ако инфекцията не е тежка.

Кожните инфекции със *Staphylococcus aureus* не са абсолютно противопоказание за лечение с циклоспорин, но трябва да бъдат контролирани с подходящо антибиотично лечение. Известно е, че пероралния еритромицин има потенциал да повишава кръвната концентрация на циклоспорин (вж. точка 4.4) и приложението му трябва да се избягва или ако няма алтернатива, препоръчва се внимателно мониториране на кръвните нива на циклоспорин, бъбречната функция и нежеланите реакции на циклоспорин.

Пациентите на лечение с ЕКУОРАЛ 100 mg капсули, меки не трябва да получават съпътстващо лечение с ултравиолетови В лъчи или PUVA фотохимиотерапия.

Педиатрично приложение при показания несвързани с трансплантация

С изключение на лечение на нефротичен синдром, няма достатъчен опит от употребата на циклоспорин; приложението му при деца под 16-годишна възраст за показания, които не са свързани с трансплантация, различни от нефротичен синдром не се препоръчва.

Пациентите с редки наследствени проблеми на фуктозна непоносимост не трябва да приемат ЕКУОРАЛ 100 mg капсули, меки, тъй като съдържат сорбитол.

Допълнителни предпазни мерки при аутоимунни заболявания



Най-високата прилагана доза може да се модифицира съобразно концентрацията на серумния креатинин. Ако серумния креатинин остане увеличен до повече от 30% над изходните стойности при повече от едно измерване, дозата на циклоспорин трябва да бъде намалена. Ако намаляването на дозата не е достатъчно ефикасно за намаляване на нивата в рамките на един месец, лечението с циклоспорин трябва да бъде прекратено.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействие с храна

Флавоноидите, съдържащи се в сока от грейпфрут повлияват цитохром P450 3A. Установено е, че едновременния прием на сок от грейпфрут повишава бионаличността на циклоспорин.

Ако циклоспорин се прилага заедно с храна, концентрацията му в кръвта може да се понижи или повиши поради взаимодействия по време на абсорбцията. В някои случаи абсорбцията не се повлиява. За да се запази степента на абсорбция постоянна през цялото време на лечение, се препоръчва лекарственият продукт да се приема по едно и също време в зависимост от храненето.

Храна с високо съдържание на мазнини може да активира чернодробните липази, което да доведе до повишаване концентрацията на циклоспорин в кръвта.

Прием на концентрирани алкохолни напитки в големи количества може да повиши концентрацията на циклоспорин в кръвта при пациенти след трансплантация на бъбрек.

Лекарствени взаимодействия

От многото лекарства за които има съобщения, че взаимодействат с циклоспорин, такива за които взаимодействие е адекватно доказано и се счита, че имат клинично значение са описани по-долу.

Известни са много вещества, които повишават или понижават концентрацията на циклоспорин в плазмата или кръвта, обикновено посредством инхибиране или индукция на ензимите ангажирани в метаболизма на циклоспорин, главно цитохром CYP3A4. Освен това циклоспорин е инхибитор на CYP3A4 и транспортния за много лекарства P-гликопротеин и може да повиши плазмените нива на съпътстващите лекарства, които са субстрати на този ензим и/или транспортер.

Лекарства, които може да понижат концентрацията на циклоспорин в кръвта чрез индукция на ензимите, които участват в метаболизма и екскрецията на циклоспорин (особено на CYP3A4)

Небарбитурати, антиепилептици (фенитоин, карбамазепин, окскарбазепин), барбитурати, бензодиазепини, бутирофенон и неговите производни, прогестогени и естрогени, включително техните комбинации, октреотид, пробукол, тербинафин, сулфинпиразон, бозентан, орлистат, тиклопидин, амониглутетимид, фенотазин, рифампицин, изониазид, метамизол, нафцилин, триметоприм и сулфамидин, интравенозен, и също продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

Индикациите на всеки от тези лекарства трябва да се преценяват внимателно по време на терапията с циклоспорин. При едновременно приложение с циклоспорин, концентрацията на циклоспорин в кръвта или на креатинин трябва да се мониторира по-често.

Лекарства, които може да повишат концентрацията на циклоспорин в кръвта чрез индукция на ензимите, които участват в метаболизма и екскрецията на циклоспорин (особено на CYP3A4)



Перорални контрацептиви; глюкокортикоиди (метилпреднизолон – високи дози), макролидни антибиотици (еритромицин, кларитромицин, йозамицин, азитромицин), имидазолони и триазолови антимикотици (метронидазол, флуконазол, итраконазол, кетоконазол и вориконазол); блокери на калциевите канали (дилтиазем, нифедипин, никардипин, верапамил); флуорохинолони, пристинамицин, доксициклин, пропафенон, алопуринол, бромокриптин, даназол, метоклопрамид, амиодарон, холева киселина и производните ѝ, протеазни инхибитори, иманитиб, колхицин, нефазодон.

Едновременната употреба на гореспоменатите лекарства заедно с циклоспорин, може да предизвика повишена честота на нежеланите реакции, особено нефротоксичност.

Лекарства, които може да усилят нефротоксичността на циклоспорин

Аминогликозидни антибиотици (включително гентамицин, тобрамицин), амфотерицин В, ципрофлоксацин, ванкомицин, триметоприм (плюс сулфаметоксазол), нестероидни противовъзпалителни средства (включително диклофенак, напроксен, сулиндак), мелфалан, хистамин H₂-рецепторни антагонисти (като циметидин, ранитидин); метотрексат (виж т. 4.4). Едновременно приложение на такролимус и циклоспорин е противопоказано, поради повишен риск от нефротоксичност.

При съпътстващо приложение на лекарство с доказана нефротоксичност, трябва да се провежда редовен контрол на бъбречната функция (и особено на серумния креатинин). При поява на сериозно бъбречно увреждане, дозата на съпътстващото лекарство трябва да бъде намалена или да се обсъди друга терапевтична алтернатива.

Хинидни и производните му, теофилин и производните му, натриев валпроат и производните му

Циклоспорин може да усили техните ефекти.

HMG-CoA редуктазни инхибитори, колхицин

Циклоспорин може да понижи клирънса на HMG-CoA редуктазните инхибитори (статици - ловастатин, ссимвастатин, аторвастатин, правастатин и рядко на флувастатин) и колхицин и да индуцира мускулна токсичност, напр. мускулна болка и слабост, миозит и понякога рабдомиолиза. При едновременно приложение на HMG-CoA редуктазни инхибитори или колхицин с циклоспорин, се препоръчва внимателно клинично наблюдение, за да се открият ранните прояви на токсичност на лекарствата и последващо намаляване на дозата или спирането им.

Едновременното приложение с розувастатин е противопоказано, тъй като води до повишаване на плазмените нива на розувастатин (плазмените нива на циклоспорин не се повлияват при това взаимодействие).

Мускулната болка или мускулната слабост са причина за определяне концентрацията на креатинина, поради риск от рабдомиолиза и остра бъбречна недостатъчност.

Преднизолон

Съобщено е че циклоспорин намалява клирънса на преднизолон.

Диклофенак

Установено е, че едновременна употреба на диклофенак и циклоспорин води до значително повишаване на бионаличността на диклофенак, с възможно последващо обратимо бъбречно увреждане. Повишаването на бионаличността на диклофенак най-вероятно е причинено от неговия ефект на първо преминаване (*first-pass*). Ако нестероидни противовъзпалителни средства с нисък ефект на първо преминаване (напр. ацетилсалицилова киселина) се прилагат заедно с циклоспорин, не се очаква повишаване на тяхната бионаличност. Когато диклофенак се прилага заедно с циклоспорин, дозата на диклофенак трябва да бъде намалявана приблизително наполовина.

Дигоксин

Циклоспорин може да понижи клирънса на дигоксин и да доведе до дигоксинова токсичност.



Няколко дни след започване на лечение с циклоспорин при някои пациенти, които приемат дигоксин е била наблюдавана тежка дигиталисова токсичност. Ако дигоксин се прилага едновременно с циклоспорин, за да се открият ранните прояви на токсичност се препоръчва внимателно клинично наблюдение и намаляване на дозата или прекратяване на лечението.

Нифедипин

Едновременно приложение на нифедипин с циклоспорин може да повиши честотата на гингивална хиперплазия в сравнение с тази наблюдавана при самостоятелно приложение на циклоспорин. Едновременната употреба на нифедипин трябва да се избягва при пациенти, които развият гингивална хиперплазия като нежелана реакция при лечение с циклоспорин.

Лерканидипин

След едновременно приложение на циклоспорин и лерканидипин, AUC на лерканидипин е била повишена трикратно, а AUC на циклоспорин се е повишила с 21%. Затова при едновременно приложение на циклоспорин и лерканидипин се препоръчва предпазливост (вж. точка 4.4).

Алискирен

Циклоспорин е мощен инхибитор на Р-гликопротеин и може да повиши кръвните нива на съпътстващите лекарства, които са субстрати на Р-гликопротеин като алискирен. След едновременно приложение на циклоспорин и алискирен, C_{max} на алискирен е била повишена приблизително 2,5 пъти, а AUC приблизително петкратно. Все пак, фармакокинетичния профил на циклоспорин не е бил съществено променен. При едновременно приложение на циклоспорин с алискирен се препоръчва предпазливост (вж. точка 4.4).

Живи атенюирани ваксини

По време на лечение с циклоспорин ваксините може да са по-слабо ефикасни; употребата на живи атенюирани ваксини трябва да се избягва.

Такролимус

Едновременното приложение на такролимус и циклоспорин е противопоказано (вж. т. 4.3).

Еверолимус, сиролимус

В проучвания с еверолимус и сиролимус в комбинация с пълна доза циклоспорин под формата на микроемулсия, е било наблюдавано повишение на серумния креатинин. Този ефект често е обратим при намаляване дозата на циклоспорин. Еверолимус и сиролимус са имали незначително влияние върху фармакокинетиката на циклоспорин. Съпътстващото приложение на циклоспорин значително повишава кръвните нива на еверолимус и сиролимус.

Други имunosупресори

Ако циклоспорин се използва заедно с други имunosупресори се повишава риска от инфекции и лимфопролиферативни заболявания. По тази причина циклоспорин не трябва да се прилага едновременно с други имunosупресори, с изключение на кортикостероиди (ниски дози преднизон) и азатиоприн. Ако циклоспорин се комбинира с гореспоменатите продукти, трябва да се използват ниски дози. Пациенти лекувани с комбинация от три лекарства трябва да бъдат наблюдавани за споменатите рискове (вж. точки 4.4 и 4.8).

Метотрексат

Когато ЕКУОРАЛ 100 mg капсули, меки се комбинира с метотрексат е необходимо повишено внимание.

Калий-съхраняващи диуретици

Необходима е предпазливост при едновременно приложение на циклоспорин с калий-съхраняващи лекарства (като калий-съхраняващи диуретици, инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, ангиотензин II рецепторни антагонисти) или калий-съдържащи



лекарства, тъй като може да доведе до значително увеличение на серумната концентрация на калий (вж. точка 4.4).

Реваглинид

Циклоспорин може да повиши плазмените концентрации на реваглинид и така повишава риска от хипогликемия.

Препоръки

Ако едновременното приложение с други лекарствени продукти, за които е известно, че взаимодействат с циклоспорин не може да се избегне, трябва да се спазват следните препоръки:

При съпътстващо приложение на лекарство с доказана нефротоксичност, трябва да се провежда редовен контрол на бъбречната функция (и особено на серумния креатинин). При поява на сериозно бъбречно увреждане, дозата на съпътстващото лекарство трябва да бъде намалена или да се обсъди друга терапевтична алтернатива.

При реципиенти на трансплантации са получени съобщения за сериозно, но обратимо увреждане на бъбречната функция (с кореспондиращо повишение на серумния креатинин) след съпътстващо приложение на производни на фибрановата киселина (като бензафибрат, фенофибрат).

Ето защо при такива пациенти трябва редовно да се контролира бъбречната функция. В случай на поява на данни за увреждането ѝ, съпътстващото приложение трябва да бъде прекратено.

Лекарства, за които е известно, че намаляват или повишават бионаличността на циклоспорин: при трансплантирани пациенти се налага често мониториране на серумните нива на циклоспорин и ако е необходимо корекция на дозата, особено при започване на лечение или спиране на съпътстващо прилагани лекарства. При нетрансплантирани пациенти, значението на измерването на кръвните нива на циклоспорин не е доказано, тъй като при тях връзката между нивото на циклоспорин и неговите клинични ефекти не е установена. Ако се прилага лекарство, за което е известно, че повишава кръвните нива на циклоспорин при едновременно приложение, може би е по-подходящо често контролиране на бъбречната функция и наблюдение за нежелани реакции вследствие приложението на циклоспорин.

Трябва да се избягва едновременното приложение на нифедипин при пациенти с гингивална хиперплазия като нежелана реакция при приложение на циклоспорин.

Известно е, че нестероидните провотовъзпалителни средства преминават метаболизъм на първо преминаване (first-pass) (напр. диклофенак); те трябва да се дават в дози по-ниски от установените за пациенти, които не са на лечение с циклоспорин.

Ако дигоксин, колхицин или HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици) се прилагат едновременно с циклоспорин, необходим е стриктен лекарски контрол с цел ранно откриване на токсични прояви на лекарствата и последващо намаляване на дозата или спирането им.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност при плъхове и зайци. Циклоспорин не е бил тератогенен за животни. Наличните данни от реципиенти на органични трансплантанти са показали, че в сравнение с други имunosупресори, лечението с циклоспорин не повишава риска от нежелани реакции в хода и изхода на бременността.



Опитът с циклоспорин при бременни жени е ограничен. Бременни жени, които получават имunosупресори след трансплантация, включително циклоспорин и циклоспорин-съдържащи терапевтични режими са с повишен риск от преждевременно раждане (< 37 седмица).

Наблюденията върху деца, които са били изложени на циклоспорин *in utero* са много малко и са при деца до 7 години. При тези деца бъбречната функция и артериалното налягане са били нормални.

Все пак няма адекватни и добре контролирани проучвания провеждани при бременни жени; затова циклоспорин трябва да се използва по време на бременност само ако очакваните ползи надхвърлят потенциалния риск за плода.

Кърмене

Циклоспорин преминава в млякото. Майки, които са на лечение с циклоспорин не трябва да кърмят.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни, че циклоспорин повлиява способността за шофиране и работа с машини. ЕКУОРАЛ съдържа етанол, който може да повлияе вниманието и способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила за безопасност

Много нежелани реакции свързани с циклоспорин са предимно дозозависими и се повлияват благоприятно при намаляване на дозата.

При различните показания общия спектър на нежелани реакции по същество е еднакъв; има обаче разлики в честотата и тежестта. Като следствие от по-високите начални дози и продължителната поддържаща терапия, която се налага след трансплантация, нежеланите реакции са по-чести и обикновено по-тежки при трансплантирани пациенти отколкото при пациенти лекувани за други индикации.

Хипертрихоза, тремор, намалена бъбречна функция, хипертония (особено при пациенти след сърдечна трансплантация), нарушена чернодробна функция, умора, хиперплазия на венците, стомашно-чревни нарушения (анорексия, гадене, повръщане, коремна болка, диария) и чувство за парене по ръцете и краката (обикновено през първата седмица от лечението) са най-често срещаните нежелани реакции.

Степента на свързаната с циклоспорина нефротоксичност може да варира. Тя обикновено се среща 2 до 3 месеца след трансплантацията и се повлиява от намаление на дозата. По-изразена нефротоксичност с увеличение на уреята и креатинина се наблюдава рано след трансплантацията и трябва да бъде различена от случаите на отхвърляне. Само някои пациенти може да имат едновременно нефротоксичност и отхвърляне и те също се повлияват положително от намалението на дозата. Може да се наблюдава форма на хронична прогресивна нефротоксичност, характеризираща се със сериозно увреждане на бъбречната функция и морфологични промени в бъбреците (интестинална фиброза с тубуларна атрофия). Допълнително може да бъде налице токсична тубулопатия, перитубуларно капилярно набъбване, артериолопатия и огнищна интерстициална фиброза с тубуларна атрофия. Симптоми на хронична нефротоксичност обикновено се наблюдават след продължително прилагане на високи дози или ако високите нива в кръвта се запазват и може да бъдат необратими.

Случаите на хипертония (11,2-50%) зависят от много фактори и се повлияват от здравилното състояние на пациента (състояние на бъбречната функция, съпътстващо сърдечно заболяване) и едновременно приети лекарства (кортикостероиди и др.). Следователно трудно е да се определи причинно-следствената връзка между случаите на хипертония и лечението с циклоспорин.



се среща при приблизително 50% от пациентите след бъбречна трансплантация и повечето пациенти след сърдечна трансплантация.

Освен нефротоксичност и хипертония, най-честите нежелани реакции са хипертрихоза и тремор. Тремор и хирзутизъм се наблюдават при 21%-55% от пациентите след бъбречна, чернодробна и сърдечна трансплантация.

Хиперплазия на венците се появява при 4-16% от трансплантираните пациенти. След спиране на лечението с циклоспорин симптомите отслабват или напълно отзвучават след 1-2 месеца.

Хепатотоксичност (4%) се наблюдава, ако се прилагат високи дози циклоспорин. Преходно повишение на серумния билирубин през първите три месеца на лечението се появява при 20% от бъбречно трансплантираните пациенти. По-рядко се наблюдава увеличение на чернодробните ензими. Увеличението на билирубина и чернодробните ензими изглежда е свързано с концентрации на циклоспорина по-високи от 500 ng/ml и орални дози по-високи от 17 mg/kg дневно. Клиничното значение на предизвиканата от циклоспорин хепатотоксичност е много по-малко, отколкото нефротоксичността.

Понякога пациентите може да имат главоболие, акне, обрив от алергичен произход, нарушения на чернодробната функция (асимптоматична хепатотоксичност), хиперкалиемия (обърканост, аритмия, изтръпване или сърбеж на ръцете, краката или устните, затруднено дишане, нервност, умора или слабост, тежест в краката), хиперурикемия, хипомагнезиемия (конвулсии), стомашно-чревни нарушения (анорексия, гадене, повръщане, коремни болки, меки изпражнения), повишаване на телесното тегло, едем, панкреатит, злокачественост (особено на кожата), дисменорея и аменорея. Аритмията обикновено е най-ранния симптом на хиперкалиемията и се открива чрез ЕКГ.

Хиперкалиемията може понякога да бъде свързана с хиперхлоремична метаболитна ацидоза. В редки случаи са наблюдавани левкопения, тромбоцитопения, свързани понякога с микроангиопатична хемолитична анемия, хиперлипидемия, лимфопролиферативни нарушения и прояви на енцефалопатия (обърканост, нарушение на зрението, слуха, двигателната активност и съзнанието).

Наблюдавани са също злокачествени и лимфопролиферативни нарушения (особено на лимфоми при 1-6%), но тяхната честота и диференциация показват, че те са сходни с тези наблюдавани при пациенти получаващи стандартна терапия. При терапия с циклоспорин пациентите може да имат също повече случаи със злокачествени тумори на кожата, включващи базалиом, плоскоепителен карцином, сарком на Капоши, кератоакантом и злокачествен меланом. Пациентите с псориазис с развити лимфопролиферативни нарушения обаче реагират добре след прекратяване на лечението.

Инфекции и инфестации

Пациенти на лечение с циклоспорин са предразположени към инфекции с голям брой патогени, включващи бактерии, паразити, вируси и други опортюнистични патогени. Изглежда, че това е свързано със степента и продължителността на имunosупресията отколкото със специфичната употреба на циклоспорин (вж. т. 4.4).

Може да се развият както генерализирани така и локални инфекции. Възможно е влошаване на предшестващи инфекции, а реактивация на инфекция с *Polyomavirus* може да доведе до развитието на *Polyomavirus* асоциирана невропатия (PVAN) или свързана с *JC virus* прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия. Докладвани са сериозни случаи и/или такива с фатален край.

Неоплазми доброкачествени, злокачествени и неспецифични (включително кисти и полипи)

Повишеният риск за развитие на лимфоми или лимфопролиферативни заболявания и други неоплазии, особено на кожата, изглежда е свързан със степента и продължителността на имunosупресията отколкото с употребата на специфични средства (вж. т. 4.4).

Честотата на развитие на неоплазии нараства с инзивността и продължителността на лечението (вж. точка 4.4). Някои неоплазии може да бъдат с фатален изход.



Списък на нежеланите лекарствени реакции

Честотата на нежеланите лекарствени реакции по-долу е определена като е използвана следната конвенция: Много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/10\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), включително изолирани съобщения.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: анемия, тромбоцитопения

Редки: микроангиопатична хемолитична анемия, хемолитично-уремичен синдром

Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести: хиперлипидемия или хиперхолестеролемия

Чести: анорексия, хиперурикемия, хиперкалиемия, хипомагнезиемия (вж. точка 4.4)

Редки: хипергликемия

Нарушения на нервната система

Много чести: тремор, главоболие, включващо мигрена

Чести: парестезия

Нечести: прояви на енцефалопатия или демиелинизация като гърчове, обърканост, дезориентация, намалена степен на отговор, възбуда, безсъние, зрителни нарушения, кортикална слепота, особено при пациенти след чернодробна трансплантация, конвулсии, кома, пареза, церебеларна атаксия (прояви на енцефалопатия и демиелинизация)

Редки: моторна полиневропатия

Много редки: оток на оптичния диск, включително папилоедем с възможни зрителни увреждания като следствие на доброкачествена вътречерепна хипертония

Съдови нарушения

Много чести: хипертония

Стомашно-чревни нарушения

Чести: анорексия, гадене, повръщане, коремна болка, диария, гингивална хиперплазия

Редки: панкреатит

Хепатобилиарни нарушения

Чести: чернодробна дисфункция (вж. точка 4.4)

Нарушения на кожата и подкожните тъкани

Чести: хипертрихоза

Нечести: алергични обриви

Нарушения на мускулите, костите и съединителната тъкан

Чести: мускулни крампи, миалгия

Редки: мускулна слабост, миопатия

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много чести: бъбречна дисфункция (вж. точка 4.4).

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Редки: менструални нарушения, гинекомастия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: отпадналост

Нечести: оток, повишаване на телесното тегло.

Други нежелани лекарствени реакции получени от постмаркетинговия опит



Получени са единични и спонтанни съобщения за хепатотоксичност и чернодробни увреждания включващи холестаза, жълтеница, хепатит и чернодробна недостатъчност при пациенти лекувани с циклоспорин. Повечето съобщения са включвали пациенти с тежки придружаващи заболявания, подлежащи състояния и други фактори, включително инфекциозни усложнения и съпътстващо лечение с хепатотоксичен потенциал. В някои случаи, предимно при трансплантирани пациенти е било докладвано за фатален изход (вж. точка 4.4).

4.9 Предозиране

Пероралната LD₅₀ на циклоспорин е 2 329 mg/kg при мишки, 1 480 mg/kg при плъхове и >1 000 mg/kg при зайци. LD₅₀ на циклоспорин след интравенозно приложение е 148 mg/kg при мишки, 104 mg/kg при плъхове и 46 mg/kg при зайци.

Симптоми

Опитът при остро предозиране с циклоспорин е ограничен. Перорални дози циклоспорин от до 10 g (около 150 mg/kg) са били понесени със сравнително леки клинични последици като повръщане, сънливост, главоболие, тахикардия, а при някои пациенти умерено тежко, обратимо увреждане на бъбречната функция. Все пак при непреднамерено парентерално предозиране с циклоспорин при преждевременно родени бебета, са били наблюдавани тежки прояви на интоксикация.

При някои пациенти на терапия с циклоспорин в дози над препоръчания дозов интервал и други с високи постоянни нива на циклоспорин в кръвта са докладвани прояви на хипертония и конвулсии. Затова, подобни симптоми биха могли да се очакват като проява на предозиране.

Лечение

Във всички случаи на предозиране трябва да се предприеме симптоматично лечение и поддържащи мерки. През първите няколко часа след поглъщането, от полза може да бъде форсираното повръщане. Може да се появят симптоми на нефротоксичност, които се очаква да изчезнат след елиминиране на лекарството. Циклоспорин не се диализира в голяма степен, нито се очиства при хемоперфузия с активен въглен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори

АТС код: L04AD01

Механизъм на действие:

Имуносупресивния ефект на циклоспорин се дължи на неговата способност да блокира ранното активиране на Т-лимфоцитите и да инхибира синтеза на цитокини (в частност интерлевкин-2) или активиране на техните гени на транскрипционно ниво. Проучване на неговия механизъм на действие е доказало, че циклоспорин действа като пролекарство. Циклоспорин се свързва с вътреклетъчен свързващ протеин (циклофилин) и образува комплекс, който се свързва с вътреклетъчна фосфатаза (калцинеурин) и инхибира ензимната активност необходима за активиране на цитоплазмената субединица на нуклеарния фактор на активирани Т-лимфоцити (NFAT). Неактивирани клетъчни субединици на NFAT не могат да проникнат в клетъчните ядра и по този начин NFAT матурацията и NFAT-контролираната генна транскрипция за IL-2 остават блокирани.

Фармакодинамични свойства свързани с употребата на този лекарствен продукт

Циклоспорин е мощен имуносупресор, удължаващ преживяемостта на алотрансплантите на кожа, сърце, бъбреци, панкреас, костен мозък, тънки черва и бели дробове при животни. Той инхибира клетъчно-медираните реакции, включващи имунни реакции при алотрансплантите, кожна свръхчувствителност от забавен тип, експериментален алергичен



енцефаломиелин, адювантен артрит на Freund, GVHD и производството на зависими от Т-клетките антители. На клетъчно ниво той инхибира формирането и освобождаването на лимфокини, включително интерлевкин-2 (Т-клетъчен растежен фактор, TCGF). Циклоспорин блокира лимфоцитите във фаза G0 или G1. Ефектите на циклоспорин върху лимфоцитите са специфични и обратими. За разлика от цитостатиците той не потиска хемопоезата, нито повлиява фагоцитната функция. Пациенти лекувани с циклоспорин са по-слабо чувствителни на инфекции в сравнение с такива, получаващи други имunosупресори. Успешни трансплантации на паренхимни органи и костен мозък са били провеждани при хора, използващи циклоспорин за предотвратяване и лечение на отхвърляне на присадката или GVHD. Терапевтичният ефект на циклоспорин е бил доказан и при различни заболявания, за които е известно, че са с аутоимунен произход.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и бионаличност

Абсорбцията на циклоспорин се характеризира със значителна интра- и интериндивидуална вариабилност, но е съществено повлияна и от дозовата форма на лекарствения продукт. Абсорбира се предимно в дуоденума и йеюнума, но известна част може да се абсорбира в илеума и по цялото протежение на тънкото черво. Средната бионаличност на циклоспорин при здрави доброволци е 30%. Пикова концентрация на циклоспорин се наблюдава в рамките на 1 – 6 часа след перорално приложение. При някои пациенти може да се наблюдава двувърхова крива, поради ускорена абсорбция след храна или ентерохепатална циркулация. Наличието на цитохром P450 III A в тънкочревната стена води до намаляване на бионаличността, тъй като циклоспорин се метаболизира преди да достигне системното кръвообращение. Абсорбцията на циклоспорин намалява при диария и се повишава в случай на ускорено изпразване на стомаха. Абсорбцията на циклоспорин се повлиява в значителна степен от дължината на тънкото черво. При деца необходимата доза за поддържане на терапевтичния ефект намалява, тъй като тънкото черво нараства с възрастта. Абсорбцията на циклоспорин намалява при промяна на тънкочревната функция: йеюно-илеален байпас, болест на Crohn, недостатъчна жлъчна секреция, химио-радиационен ентерит и GVHD. Фракцията на абсорбирания циклоспорин е по-малка при пациенти от черната раса (приблизително 30%) в сравнение с бели пациенти (приблизително 39%). Бионаличността се повишава при повишаване нивото на серумните триглицериди и намалява при повишаване на хемоглобина. Храната богата на масти може да индуцира чернодробните липази, което води до повишаване на кръвната концентрация на циклоспорин. Едновременното приложение на циклоспорин и алфа-токоферил-полиетиленгликол 100 (TPGS), което е форма на витамин Е разтворима във вода, значително повишава бионаличността на перорално приложения циклоспорин при деца.

Разпределение

Приблизително 33-47% от общия циклоспорин се намира в плазмата. 90% от тази част се свързва с плазмените протеини, главно липопротеини. 4-9% от циклоспорин се намира в лимфоцитите, 5-12% в гранулоцитите и 41-58% в еритроцитите. Циклоспорин е липофилен и като такъв се отлага в мастната тъкан. Количеството на намиращия се в черния дроб, панкреаса и бъбреците циклоспорин е по-високо от това в плазмата. Освен това, циклоспорин може да бъде намерен в ретикулоендотелната и ендокринната системи. Той се разпределя в много органи и тъкани в организма, а освен това преминава и в кърмата. Най-високите концентрации на циклоспорин са в мастните тъкани и панкреаса, макар че големи количества могат да бъдат намерени и в бъбреците, черния дроб, далака, костния мозък, сърцето, аортата, кожата, очите и синовиалната течност. Обемът на разпределение на циклоспорин е в границите от 3,5 до 13 l/kg. Той е леко по-висок при жени отколкото при мъже, поради по-високото съдържание на мазнини в женския организъм. При пациенти претърпели бъбречна трансплантация, обемът на разпределение е бил 4,5 l/kg, при пациенти с чернодробна недостатъчност е бил 3,9 l/kg, а при деца със сърдечна недостатъчност е бил 0,9 l/kg. Обемът на разпределение при деца със захарен диабет е висок – приблизително 15 l/kg, а при пациенти след трансплантация на костен мозък се променя в хода на терапията. В началото на лечението неговите средни стойности са били 27,2 l/kg, но след три седмици са се понижали до 21,8 l/kg.



Биотрансформация

В човешкото тяло циклоспорин се метаболизира пълно от ензимната система на монооксидазите катализирани от цитохром Р450 ША до множество метаболити. Досега са били идентифицирани повече от 25 метаболита. Ензимите, участващи в биотрансформацията на циклоспорин се намират предимно в ендоплазматичния ретикулум на чернодробните клетки и в стомашно-чревния тракт. Биотрансформацията започва с формирането на три основни метаболита, от които два са монохидроксилирани деривати (AM1 и AM9), а третия е N-деметирано производно (AM4N) на изходния циклоспорин. Втората група основни метаболити се образува чрез последователно оксидиране на горните метаболити на стереоспецифични места на 1-ва, 4-та, 6-та и 9-та циклична декапептидна аминокиселина. Вторичните метаболити представени чрез глюкоуронови и сулфатни конюгати произлизат от хидроксилна група на β-C от първата аминокиселина на нативния циклоспорин. Останалите хидроксилни и карбоксилни групи подходящи за конюгиране се формират от първичните метаболити. Въпреки значителните интериндивидуални различия, AM1, AM9, AM1с и AM4N са най-често откриваните метаболити при хора. Имуносупресивната активност на циклоспориновите метаболити е значително по-ниска в сравнение с тази на основното вещество. Най-ефикасният метаболит AM1 осигурява 10 до 20% от имуносупресорната активност на циклоспорина. Имуносупресивната активност на метаболитите намалява пропорционално на нарастването на метаболитния поляритет. Разпределението на метаболитите на циклоспорин в тъканите не е равномерно. Намерени са значително по-високи концентрации в мастните тъкани и панкреаса (40x) в сравнение с кръвта. Най-високите концентрации могат да бъдат открити в черния дроб и бъбреците (190x). По тези причини, токсичността на циклоспориновите метаболити е била ниска при проучвания с животни и не би могло да се твърди, че има роля в обусловената от циклоспорин хепатотоксичност и нефротоксичност.

Едновременното приложение на лекарства, които взаимодействат с цитохромната система Р-450 може да промени метаболизма на циклоспорин. Индуктори на цитохром Р-450 намаляват кръвната концентрация на циклоспорин, но инхибиторите на този ензим я повишават. Сокът от грейпфрут също променя метаболизма на циклоспорин, поради което пациентите трябва да го избягват.

Елиминиране

Клирънсът на циклоспорин варира между 0,28 и 3 l/h/min. Главният път на елиминиране на циклоспорин е билиарната екскреция. Част от елиминирания посредством билиарна екскреция циклоспорин се реабсорбира. Елиминирането на циклоспорин от кръвта е двуфазно. Финалният биологичен полуживот на ЕКУОРАЛ 100 mg капсули, меки е между 8-18 часа (средно 8,4 часа). Циклоспорин преминава в кърмата, като концентрацията му там е между 16 до 263 ng/ml. По тази причина кърменето трябва да се избягва. Малки количества циклоспорин се отделят непроменени с урината (0,1-6% от дозата). При пациенти с обширни изгаряния е било докладвано за полуживот от 1-2 часа. По-кратък полуживот е бил установен и при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност, при деца и пациенти в старческа възраст и такива с диабет. Клирънсът на циклоспорин не се повлиява значително от хемодиализа. В диализата е била открита по-малко от 1% от приложената доза. Плазмаферезата има незначително влияние върху клирънса на циклоспорин.

ЕКУОРАЛ 100 mg капсули, меки е нова перорална форма на лекарствен продукт, съдържащ циклоспорин, която води до дисперсия на гелообразни частици след прилагането ѝ във водна среда. Тази нова форма осигурява по-висока бионаличност и води до по-малки вариации във фармакокинетиката на циклоспорин. В допълнение, кръвните нива на циклоспорин не флукуират съществено по време на поддържаща терапия.

Десет проучвания при здрави доброволци са били проведени с ЕКУОРАЛ 100 mg капсули, меки преди или след храна. В тези проучвания са били включени общо 369 участника.

5.3 Предклинични данни за безопасност



В продължително 78-седмично проучване е била установена значителна честота на лимфомите при женски мишки, ако е била прилагана доза 1,4 до 16 mg/kg/дневно. Честотата на хепатоцелуларния карцином е била много по-висока при мъжки мишки, с прилагана средна доза (4 mg/kg/дневно) в сравнение с контролната група. Висока честота на аденом на панкреаса е била докладвана по време на 24-месечно проучване при плъхове, на които са давани дози от 0,5, 2 и 8 mg/kg/дневно. Честотата на поява на хепатоцелуларния карцином и аденома на панкреаса не са били зависими от дозата.

Въпреки че лимфоми, кожни неоплазми и карцином на млечната жлеза са се появили при хора лекувани с циклоспорин, не е била доказана причинно-следствена връзка между заболяванията и терапията с циклоспорин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулите

Абсолютен етанол
Полиглицерил-3 моноолеат (E 475)
Полиглицерил-10 моноолеат
Макроголглицеролов хидроксистеарат
Алфа токоферол

Желатинова капсула

Желатин
Глицерол 85%
Сорбитол 70% некрystalизирал
Железен оксид, кафяв
Титанов диоксид
Синьо мастило
Глицин

6.2 Несъвместимости

Температури над 40°C може да причинят омекване или деформации на капсулите. Относителна влажност над 75% може да причини омекване или деформация на капсулите, или може да доведе до негативни ефекти, най-вече по отношение на микробно замърсяване на желатина.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C. Да не се съхранява в хладилник или замразява. Съхранявайте капсулите в оригиналната опаковка.

6.5 Данни за опаковката

Капсулите са в Al/Al блистери. Блистерите са поставени в картонени опаковки заедно с листовката за пациента.

Опаковки: 50 капсули



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

TEVA Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29
747 70 Орава-Комаров
Чешка република

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20040569

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

08.12.2004 / 20.01.2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април 2012

