

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЕКУОРАЛ 100 mg/ml перорален разтвор
EQUORAL 100 mg/ml oral solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml перорален разтвор съдържа 100 mg циклоспорин (*ciclosporin*).

Помощни вещества с известно действие:

Етанол: 120 mg/ml. ЕКУОРАЛ перорален разтвор съдържа 15,2 % v/v етанол (12 m/v).

Макроголглицеролов хидроксистеарат: 280 mg/ml.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор

Жълтеникава до жълтокафява маслена течност

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Показания за трансплантация

Трансплантация на солидни органи

Предотвратяване на реакция на отхвърляне на присадката след трансплантация на солидни органи.

Лечение на реакция на клетъчно отхвърляне на транспланта при пациенти, предходно получавали други имunosупресивни продукти.

Костно-мозъчна трансплантация

Предотвратяване на реакция на отхвърляне на присадката след алогенна костно-мозъчна трансплантация и трансплантация на стволови клетки.

Превенция или лечение на болест на на присадката срещу приемателя (GVHD).

Ендогенен увеит

Лечение на засташаващ зрението интермедиерен или постериорен увеит с неинфекциозен произход при пациенти, при които конвенционалното лечение е неуспешно или предизвиква неприемливи нежелани ефекти.

Лечение на увеит на Бехчет с повтарящи се възпалителни атаки, включващи ретината при пациенти без неврологични прояви.

Нефротичен синдром

Стероидно-зависим и стероидно-резистентен нефротичен синдром поради първични гломерулни нарушения като минимално променена нефропатия, огнищно-сегментарна гломерулосклероза или мембранозен гломерулонефрит.

ЕКУОРАЛ може да индуцира и поддържа ремисии. Той може да също да се използва за поддържане на стероидно-индуцирана ремисия, позволяваща спиране на стероидите.

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Приложение 1	
Идентификационен номер на продукта	20070566
Идентификационен номер на продукта	27552 / 07-11-2014
Идентификационен номер на продукта	



Ревматоиден артрит

Лечение на тежък, активен ревматоиден артрит.

Псориазис

Лечение на псориазис при пациенти, при които конвенционалното лечение е неподходящо или неефективно.

Атопичен дерматит

Цикорин е показан при пациенти с тежък атопичен дерматит, при които е необходимо системно лечение.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозовите режими, назначавани за перорално приложение са предназначени да служат само като насочващи дози.

Дневните дози на циклоспорин трябва да бъдат прилагани в две еднакво разделени дози, разпределени през деня. Препоръчително е циклоспорин да бъде прилаган според съответната схема по отношение на времевия период от деня и връзката с храненията.

Цикорин трябва да се предписва от лекар с опит в имunosупресивното лечение и/или органна трансплантация или в тясно сътрудничество с такъв специалист.

Трансплантация на солидни органи

Лечението с циклоспорин трябва да започне до 12 часа преди операцията с доза 10-15 mg/kg, приложена разделена в 2 дози. Тази доза трябва да бъде поддържана като дневна доза за 1 до 2 седмици след операцията, да бъде постепенно намалявана в съответствие с кръвните нива според местните имunosупресивни протоколи, докато се достигне поддържаща доза от 2 до 6 mg/kg, приложена в 2 разделени дози.

Когато циклоспорин се прилага заедно с други имunosупресанти (напр. с кортикостероиди или като част от тройна или четворна лекарствена терапия), може да се използва по-ниска доза (напр. 3 до 6 mg/kg разделена в 2 дози за начално лечение).

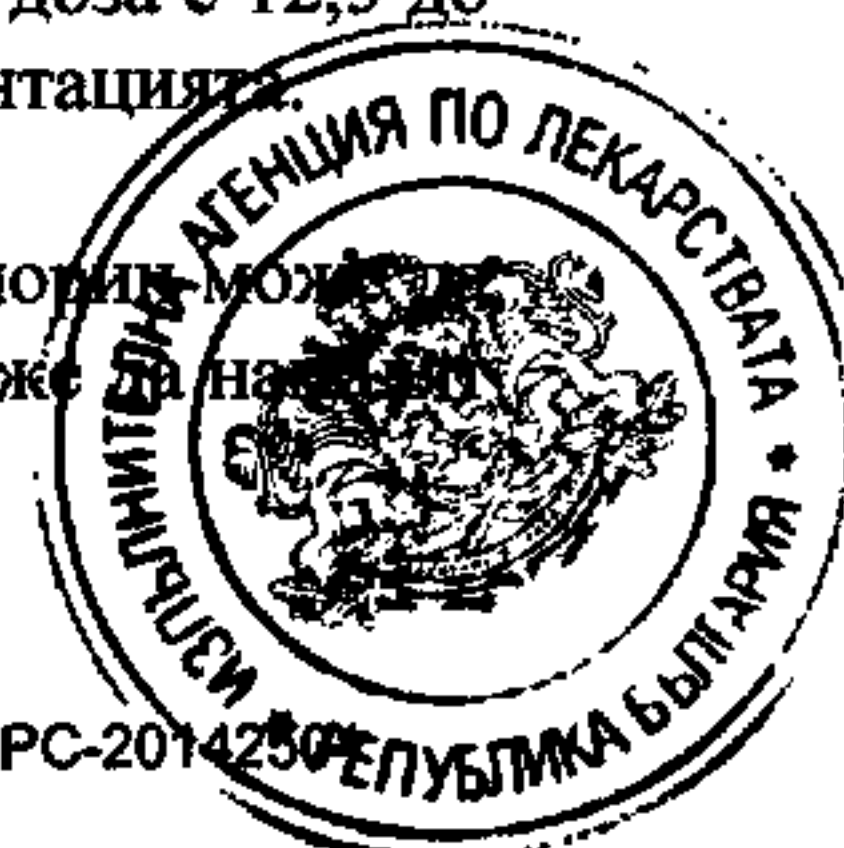
Костно-мозъчна трансплантация

Началната доза трябва да се назначи един ден преди трансплантацията. В повечето случаи концентрат за разтвор за инфузия се препоръчва за тази цел. Препоръчителната интравенозна доза е 3 до 5 mg/kg/дневно. Инфузията продължава на тези дозови нива по време на непосредствения пост-трансплантационен период до 2 седмици, преди да бъде направена промяна към поддържаща терапия с циклоспорин с дневни дози от около 12,5 mg/kg, приложени в 2 отделни дози.

Поддържащото лечение трябва да продължи най-малко 3 месеца (и за предпочитане 6 месеца) преди дозата да бъде постепенно намалена до нула, до 1 година след трансплантацията.

Ако циклоспорин се използва за започване на лечение, препоръчителната дневна доза е 12,5 до 15 mg/kg/ден приложени в 2 отделни дози, като се започне в деня преди трансплантацията.

По-високи дози циклоспорин или употребата на интравенозно лечение с циклоспорин могат да са необходими при пациенти с наличие на стомашно-чревни смущения, които може да намалят абсорбцията.



При някои пациенти се появяват GVHD след спиране на лечението с циклоспорин, но обикновено отговарят благоприятно на повторно лечение. В тези случаи трябва да се приложи първоначална перорална доза от 10 до 12,5 mg/kg, последвана от дневно перорално приложение на поддържаща доза, предварително определена като задоволителна. Ниска доза циклоспорин може да се използва за лечение на леки, хронични GVHD.

Нетрансплантационни индикации

Когато циклоспорин се използва за някои от определените нетрансплантационни индикации, трябва да се вземат под внимание следните общи правила:

Преди започване на лечението подходящите базови нива на бъбречната функция трябва да бъдат определени чрез най-малко 2 измервания. Определените нива на гломерулна филтрация (eGFR) чрез MDRD формула трябва да се използват за определяне на бъбречната функция при възрастни, а подходяща формула трябва да се използва при педиатрични пациенти за eGFR оценка. Тъй като циклоспорин може да увреди бъбречната функция, необходимо е извършването на редовната ѝ оценка. Ако eGFR се понижи с повече от 25% под базовото ниво за повече от едно измерване, дозировката на циклоспорин трябва да се намали с 25% до 50%. Ако eGFR понижението от базовото ниво надвишава 35%, трябва да се обмисли последващо намаление на дозата на циклоспорин. Тези препоръки са приложими дори, когато стойностите на пациентите все още са в нормални стойности. Ако дозовото намаление не е успешно с подобряването на eGFR след един месец, лечението с циклоспорин трябва да се преустанови (вж. точка 4.4).

Препоръчва се редовно наблюдение на кръвното налягане.

Изисква се определяне на билирубин и на параметрите за оценка на чернодробната функция непосредствено преди начало на лечението и се препоръчва непрекъснато наблюдение по време на лечението. Определянето на серумните липиди, натрий, магнезий и пикочна киселина са препоръчителни преди лечението и периодически по време на лечението.

Редовното наблюдение на кръвните нива на циклоспорин може да са подходящи при нетрансплантационни индикации, напр. когато циклоспорин се прилага едновременно с вещества, които може да повлияят върху фармакокинетиката на циклоспорин или в случай на необичаен клиничен отговор (напр. липса на ефект или повишена лекарствена непоносимост, такава като бъбречна дисфункция).

Нормалният път на приложение е през устата. Ако концентрат за разтвор за инфузия се използва, трябва да се осмисли внимателно прилагането на адекватна интравенозна доза, която съответствува на пероралната доза. Препоръчва се консултация с лекар, който има опит с работата с циклоспорин.

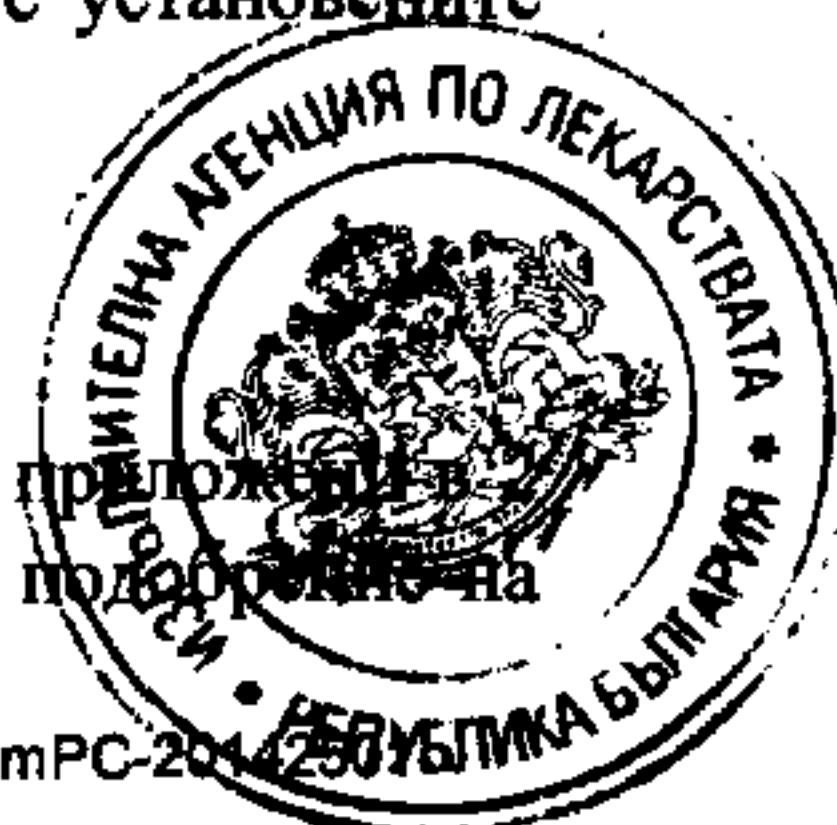
Изключение са пациенти с застрашаващ зрението ендогенен увеит и деца с нефротичен синдром, при които дневната доза не трябва никога да надхвърля 5 mg/kg.

За поддържане на лечението най-ниската ефективна и добре поносима дозировка трябва да се определи индивидуално.

При пациенти, при които за времето на приложение (вж. по-долу за специфична информация) не се постигне задоволителен отговор или ефективната доза не е сравнима с установените препоръки за безопасност, лечението с циклоспорин трябва да се преустанови.

Ендогенен увеит

За индуцирана ремисия, първоначално се препоръчват 5 mg/kg/ден перорално, приложени в разделени дози до достигане на ремисия на активното възпаление на увеята и поддържане на



зрителната острота. При рефрактерни случаи, дозата може да се повиши до 7 mg/kg/дневно за ограничен период.

За постигане на начална ремисия или за неутрализиране на възпалителните очни епизоди може да се прилага системно кортикостероидно лечение с дневни дози от 0.2 до 0.6 mg/kg преднизон или негов еквивалент, ако циклоспорин не контролира самостоятелно състоянието. След 3 месеца, дозата на кортикостероидите трябва да се намали до най-ниската ефективна доза.

За поддържащо лечение дозата трябва да се намали бавно до най-ниското ефективно ниво. По време на фазите на ремисия тя не трябва да надвишава 5 mg/kg/ден.

Инфекциозните случаи на увеит трябва да бъдат изключени преди употребата на имunosупресори.

Нефротичен синдром

За индукция на ремисия препоръчителната дневна доза е приложена разделена в 2 дози.

Ако бъбречната функция (с изключение на протеинурия) е нормална, препоръчителната дневна доза е следната:

- Възрастни: 5 mg/kg
- Деца: 6 mg/kg.

При пациенти с нарушена бъбречна функция, началната доза не трябва да надвишава 2,5 mg/kg/ден.

Комбинацията от циклоспорин и ниски дози перорални кортикостероиди е препоръчителна, ако ефектът на самостоятелно приложени циклоспорин е незадоволителен, особено при стероидно-резистентни пациенти.

Времето за подобрене варира от 3 до 6 месеца в зависимост типа на гломерулопатията. Ако не се наблюдава подобрене след този период от време, лечението с циклоспорин трябва да се прекрати.

Дозата е необходимо а да бъде индивидуално коригирана според ефикасността (протеинурия) и безопасността, но не трябва да надвишава 5 mg/kg/ден при възрастни и 6 mg/kg/ден при деца.

За поддържащо лечение дозите трябва бавно се намалява до най-ниското терапевтично ефективно ниво.

Ревматоиден артрит

За първите 6 седмици от лечението, препоръчителната доза е 3 mg/kg/ден перорално, приложена в 2 разделени дози. Ако ефектът е незадоволителен, дневната доза може да бъде постепенно повишена доколкото позволява поносимостта, но не трябва да надвишава 5 mg/kg. За постигане на пълна ефективност се препоръчва лечение с циклоспорин до 12 седмици.

За поддържащо лечение, дозата трябва да бъде титрирана индивидуално до най-ниското ефективно ниво според поносимостта.

Циклоспорин може да бъде прилаган в комбинация с кортикостероиди в ниска доза и/или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) (вж. точка 4.4). Циклоспорин може да бъде комбиниран с ниски седмични дози метотрексат при пациенти, които не се повлияват достатъчно от самостоятелно приложение на метотрексат, като първоначално се използва 2,5 mg/kg циклоспорин, разделен на 2 дневни дози, с възможност дозата да се повиши до 5 mg/kg, ако поносимостта го позволява.



Псориазис

Лечението с циклоспорин трябва да се започне от лекари с опит в диагностицирането и лечението на псориазис. Поради разнообразието на това състояние, лечението трябва да бъде индивидуално.

За индуциране на ремисия, препоръчителната начална доза е 2,5 mg/kg/ден перорално, приложена в 2 разделени дози. Ако няма подобрене след 1 месец, дневната доза трябва постепенно да бъде увеличена, но не трябва да надвишава 5 mg/kg. Лечението трябва да бъде прекратено при пациенти, при които желаното повлияване на псориазични лезии не е постигнато до 6 седмици при 5 mg/kg/ден, или при които ефективната доза не е съвместима с установените указания за безопасност (вж. точка 4.4).

Начални дози от 5 mg/kg/ден са обосновани при пациенти, чието състояние налага бързо подобрене. Веднъж постигнат задоволителен отговор, циклоспорин може да бъде прекратен, и последващ рецидив да е последван от повторното въвеждане на циклоспорин с предишна ефективна доза. При някои пациенти може да е необходимо продължително поддържащо лечение.

За поддържащо лечение дозите трябва да се индивидуално титрирани до най-ниското ефективно ниво и не трябва да надвишават 5 mg/kg/ден.

Атопичен дерматит

Лечението с циклоспорин трябва да се започне от лекари с опит в диагнозата и лечението на атопичен дерматит. Поради промяна в тези условия, лечението трябва да бъде индивидуално.

Препоръчителната дозова стойност е 2,5 до 5 mg/kg/ден, в 2 разделени перорални дози. Ако начална доза от 2,5 mg/kg/ден не постига задоволителен резултат до 2 седмици, дневната доза трябва да бъде бързо повишена до максимум 5 mg/kg. При много тежки случаи, бързият и адекватен контрол на е по-вероятно да се случи с начална доза от 5 mg/kg на ден. Веднъж постигнат задоволителен отговор, дозата трябва постепенно да се намали и ако е възможно циклоспорин трябва да бъде прекратен. Последваща ремисия може да бъде овладяна с нов курс на циклоспорин.

Независимо, че при 8 седмично лечение може да се постигне адекватно повлияване, съществуват данни за ефективност и добра поносимост на терапията до 1 година, при спазване на препоръките за мониториране.

Преминаване от оригинална форма на циклоспорин към ЕКУОРАЛ

Наличните данни показват, че след 1:1 преминаване от оригинална форма на циклоспорин към ЕКУОРАЛ общата концентрация на циклоспорин в кръвта е сравнима. Въпреки това, при много пациенти може да се появи по-висок пик на концентрациите (C_{max}) и повишено излагане на активното вещество (AUC). При малък процент от пациенти тези промени са по-изразени и може да имат клинично значение. В допълнение, абсорбцията на циклоспорин от ЕКУОРАЛ е по-малко променлива и корелацията между общите концентрации на циклоспорин и експозицията (в смисъл на AUC) са по-силни, в сравнение с циклоспорин.

Тъй като преминаването от оригинална форма на циклоспорин към ЕКУОРАЛ може да повлияе на повишената експозиция на циклоспорин, трябва да се спазват следните правила:

При трансплантирани пациенти, ЕКУОРАЛ трябва да се започне със същата дневна доза както прешния изпозван циклоспорин. Общите концентрации на циклоспорин в кръвта трябва да бъдат мониториран пръвоначално след 4 до 7 дни след преминаването към микроемулсионен циклоспорин. Като допълнение, клиничните параметри за безопасност като бъбречна функция и кръвно налягане трябва да бъдат мониториран по време на първите 2 месеца след преминаването. Ако общите нива на циклоспорин в кръвта са около терапевтичните нива,



и/или възникне влошаване на клиничните параметри за безопасност, дозировката трябва да се адаптира в съответствие с това.

При пациенти, лекувани за нетрансплантационни индикации, ЕКУОРАЛ трябва да се започне със същата дневна доза както използвания циклоsporин. На 2, 4 и 8 седмици след преминаването, трябва да се проследят бъбречната функция и кръвното налягане. Ако стойностите на кръвното налягане значително надвишават стойностите преди преминаването или ако eGFR се понижи с повече от 25 % спрямо изчислената стойност преди терапията с циклоsporин, при повече от едно измерване, дозата трябва да се намали (вж. също „Допълнителни предупреждения“ в точка 4.4). В случай на неочаквана токсичност или неефикасност на циклоsporин, общите кръвни нива трябва също да се мониторират.

Преминаване от една към друга перорална форма циклоsporин

Преминаването от една форма перорален циклоsporин към друга трябва да се прави под контрола на лекар, включително мониториране на кръвните нива на циклоsporин а на трансплантирани пациенти.

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

Всички индикации

Циклоsporин претърпява минимално бъбречно елиминиране и неговата фармакокинетика не се повлиява значително при бъбречно увреждане (вж. точка 5.2) Въпреки това, поради неговият нефротоксичен потенциал (вж. точка 4.8), се препоръчва внимателното проследяване на бъбречната функция (вж. точка 4.4).

Нетрансплантационни индикации

С изключение на пациенти, които са лекувани за нефротичен синдром, пациентите с увредена бъбречна функция не трябва да приема циклоsporин (вж. подточка за допълнителни предупреждения при нетрансплантационни индикации в точка 4.4). При пациенти с нефротичен синдром с увредена бъбречна функция, началната доза не трябва да превишава 2.5 mg/kg/ден.

Циклоsporин се метаболизира основно през черния дроб. Може да се наблюдава приблизително 2 до 3 пъти увеличение на експозицията на циклоsporин при пациенти с чернодробно увреждане. Може да е необходимо намаляване на дозата при пациенти с тежко чернодробно увреждане за поддържане на кръвни нива след препоръчителните стойности (вж. точки 4.4 и 5.2) и се препоръчва проследяване на плазмените нива на циклоsporин в кръвта до достигане на стабилни стойности на нивата.

Педиатрична популация

Клиничните изпитвания включват деца над 1-годишна възраст. В редица изпитвания, при педиатричните пациенти са били необходими и са се понасяли по-добре по-високи дози на циклоsporин на килограм телесна маса отколкото при възрастни.

Употребата на циклоsporин при деца с нетрансплантационни индикации различни от нефротичен синдром не се препоръчва (вж. точка 4.4).



Популация в старческа възраст (на възраст 65 години и повече)

Опитът с циклоспорин в старческа възраст е ограничен.

При клинични изпитвания на циклоспорин при ревматоиден артрит, пациенти на възраст 65 години и над нея по-често са развивали систолна хипертония при лечението и е по-вероятно да се наблюдават повишения на серумния креатинин $\geq 50\%$ над изходното ниво след 3 до 4-месечно лечение.

Изборът на доза при пациенти в старческа възраст трябва да става с повишено внимание, като обикновено се започва с най-ниската терапевтична доза, имайки предвид честотата на понижена чернодробна, бъбречна или сърдечносъдова функция при тази група пациенти, както и придружаващо заболяване или друга лекарствена терапия и повишена чувствителност към инфекции.

Начин на приложение

Перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Комбинация с продукти, съдържащи *Hypericum perforatum* (жълт кантарион) (вж. точка 4.5)

Комбинацията с лекарства, които са субстрати на ефлуксияния транспортер за много лекарства Р-гликопротеин или на протеините, транспортиращи органични аниони (ОАТР), при които повишенията плазмени концентрации са свързани със сериозни и/или животзастрашаващи събития, напр. бозентан, дабигатран етексилат и алискирен (вж. точка 4.5)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лекарско проследяване

Циклоспорин трябва да се предписва само от лекар с опит в имunosупресивната терапия, които могат да предоставят адекватно проследяване, включително редовен пълен физикален преглед, измерване на кръвното налягане и контрол върху лабораторните показатели за безопасност. Пациенти с трансплантация, които получават този лекрствен продукт, трябва да бъдат лекувани в лечебни заведения с адекватни лабораторни и поддържащи медицински възможности. Лекарят, отговорен за поддържащото лечение, трябва да получи пълната информация за проследяването на пациента.

Лимфоми и други малигнени карциноми

Подобно на други имunosупресори, циклоспорин увеличава рискът от развитие на лимфоми и други малигнени карциноми, особено такива на кожата. Повишеният риск изглежда зависи повече от степента и продължителността на имunosупресия, отколкото от вида на специфичните агенти.

Следователно, режимът на лечение, включващ множество имunosупресори (включително циклоспорин) трябва да се прилага внимателно, тъй като той може да доведе до лимфопролиферативни нарушения и тумори на солидни органи, при някои от които са съобщени за фатален изход.



С оглед потенциалния риск от кожни малигноми, пациентите на лечение с циклоспорин, в частност, тези лекувани за псориазис или атопичен дерматит, трябва да бъдат предупредени да избягват излагане на слънце без слънцезащита и да не бъдат лекувани по същото време с ултравиолетова В или UVA фотохимиотерапия.

Инфекции

Подобно на други имunosупресори, циклоспорин предразполага пациентите към развитие на различни бактериални, гъбични, паразитни и вирусни инфекции, често предизвикани от опортюнистични патогени. Наблюдавани са активизиране на латентни полиомавирусни инфекции, които могат да доведат до полиомавирусно свързана нефропатия (PVAN), поспециално BK вирусна нефропатия (BKVN) или към JC вирусно свързана прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML), при пациенти, приемащи циклоспорин. Тези случаи често са свързани с високо общо имunosупресивно обременяване и трябва да бъдат отнесени към диференциалните диагнози на имunosупресирани пациенти с нарушена бъбречна функция или неврологични симптоми. Има съобщения за сериозни и/или фатални изходи. Трябва да се приложат активни предварителни терапевтични стратегии, особено при пациенти, подложени на многократно дългосрочна имunosупресивна терапия.

Бъбречна токсичност

Често наблюдавано и потенциално сериозно усложнение е повишаването на серумния креатинин и урея, което може да настъпи по време на лечението с циклоспорин. Тези функционални промени са дозозависими и са първоначално обратими, обикновено отзвучават след намаляване на дозата. При продължително лечение, при някои пациенти може да се развият структурни промени в бъбреците (напр. интерстициална фиброза), които, при бъбречно-трансплантирани пациенти, трябва да се разграничат от промените при хронично отхвърляне на присадката. Поради тази причина, се изисква често проследяване на бъбречната функция съгласно местните ръководства при съответното показание (вж. точка 4.2 и 4.8).

Хепатотоксичност

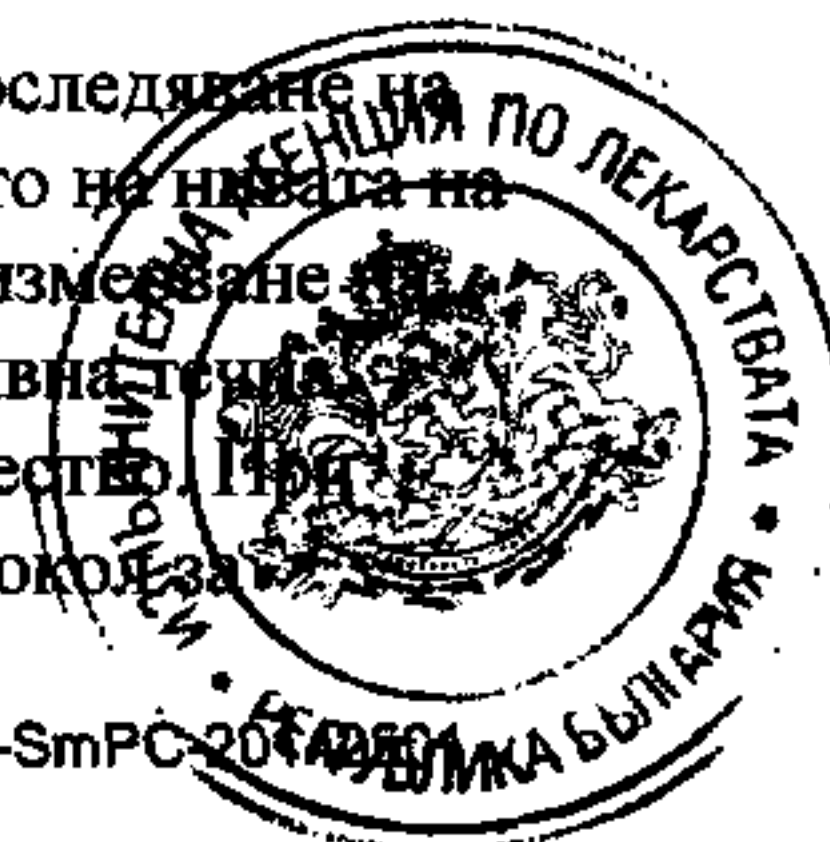
Циклоспорин може също да предизвика дозозависими, обратими повишения на серумния билирубин и на чернодробните ензими (вж. точка 4.8). Съществуват ограничени и спонтанни съобщения за хепатотоксичност и чернодробно увреждане, включително холестаза, жълтеница, хепатит и чернодробна недостатъчност при пациенти, лекувани с циклоспорин. Повечето съобщения включват пациенти със значителна коморбидност, подлежащи състояния и други смущаващи фактори, включително инфекциозни усложнения и комедикация с хепатотоксичен потенциал. В някои случаи, основно при трансплантирани пациенти се съобщава за фатални изходи (вж. точка 4.8). Необходимо е стриктно проследяване на показателите за оценка на чернодробната функция и при отклонения от стойности може да се наложи намаляване на дозата (вж. точки 4.2 и 5.2).

Популация в старческа възраст (на възраст 65 години и повече)

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

Проследяване на нивата на циклоспорин (вж. точка 4.2)

Когато циклоспорин се прилага при трансплантирани пациенти, рутинното проследяване на кръвните нива на циклоспорин е важна мярка за безопасност. За проследяването на нивата на циклоспорин в кръвта, се предпочитат специфични моноклонни антитела (измерване на изходното лекарствено вещество); може да използва методът на високо-ефективна тандемна хроматография (HPLC), при който също определя изходното лекарствено вещество. При използване на плазма или серум е задължително да се спазва стандартния протокол за



разделяне (време и температура). За първоначалното проследяване на чернодробно трансплантирани пациенти трябва да се използват или специфични моноклониални антители или да се провеждат паралелни изследвания със специфични и неспецифични моноклониални антители, за да се определи на дозировката, която осигурява адекватна имуносупресия.

При нетрансплантирани пациенти, се препоръчва обичайното проследяване на нивата на циклоспорин в кръвта, напр. когато циклоспорин се прилага едновременно с вещества, които могат да повлияят фармакокинетиката на циклоспорин или в случай на необичаен клиничен отговор (напр. липса на ефикасност или повишена лекарствена непоносимост като бъбречна дисфункция).

Трябва да не се забравя, че концентрацията на циклоспорин в кръвта, плазмата или серума е един от главните фактори, определящи клиничния статус на пациента. Поради това, резултатите трябва да служат само като указание за дозировката във връзка с другите клинични и лабораторни параметри.

Хипертония

По време на лечението с циклоспорин се изисква редовно наблюдение на кръвното налягане. Ако се развие хипертония, трябва да се приложи подходящо антихипертензивно лечение. Трябва да се предпочетат антихипертензивни вещества, които не повлияват фармакокинетиката на циклоспорин, напр. израдипин (вж. точка 4.5).

Повишаване на липидите в кръвта

Тъй като има съобщения, че циклоспорин индуцира обратимо лекото покачване на , кръвните липиди, се препоръчва определяне на липидите преди лечението и един месец след това. В случай, че са установени повишени липиди, трябва да се обмисли ограничение на приема на мазнини и ако е подходящо- намаление на дозата.

Хиперкалиемия

Циклоспорин повишава риска от хиперкалиемия, особено при пациенти с бъбречна дисфункция. Необходимо е повишено внимание, когато циклоспорин се прилага едновременно с калий-съхраняващи лекарства (напр. калий-съхраняващи диуретици, АЦЕ- инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти) или калий-съдържащи лекарствени продукти, както и при пациенти, подложени на богата на калий диета. В тези случаи, се препоръчва е контрол на нивата на калий.

Хипомагнезиемия

Циклоспорин повишава магнезиевия клирънс. Това може да доведе до симптоматична хипомагнезиемия, особено в перитрансплантационния период. Следователно, се препоръчва контрол на магнезиевите депа в перитрансплантационния период, особено ако присъстват неврологични симптоми/признаци. Ако сметне за необходимо, трябва да се приложи допълнително магнезий.

Хиперурикемия

Необходимо е повишено внимание при пациенти с хиперурикемия.

Живи атенюирани ваксини

По време на лечението с циклоспорин, е възможно ваксините да бъдат по-малко ефективни. Трябва да се избягва употребата на живи, атенюирани ваксини.



Взаимодействия

Необходимо е повишено внимание при едновременното прилагане на циклоспорин с лекарства, които частично повишават или намаляват плазмените концентрации на циклоспорин, чрез инхибиране или индуциране на CYP3A4 и/или P-гликопротеин (вж. точка 4.5).

Бъбречната токсичност трябва да се проследява при прилагане на циклоспорин с активни вещества, които повишават нивата на циклоспорин или вещества, които стимулират нефротоксична синергия (вж. точка 4.5).

Едновременната употреба на циклоспорин и такролимус трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Циклоспорин е инхибитор на CYP3A4, ефлукс транспортерът за редица P-гликопротеин и на транспортиращите органични аниони протеини (OATP) и може да увеличи плазмените нива на съвместно приложени лекарства, които са субстрати на този ензим и/или транспортер. Необходимо е повишено внимание, при прилагане на циклоспорин с такива лекарства или едновременната употреба трябва да се избягва (вж. точка 4.5). Циклоспорин повишава експозицията на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата (статици). При едновременното прилагане с циклоспорин, дозировката на статините трябва да бъде намалена и едновременната употреба на някои статини трябва да се избягва съгласно препоръките в листовката им. Лечението със статини трябва временно да се спре или да се прекрати при пациенти с признаци и симптоми на миопатия или при тези с рискови фактори, предразполагащи към тежко бъбречно увреждане, включително бъбречна недостатъчност, впоследствие на рабдомиолиза (вж. точка 4.5).

При едновременното прилагане на циклоспорин и лерканидипин, AUC на лерканидипин се повишава 3 пъти и AUC на циклоспорин се повишава с 21 %. Поради това, едновременната комбинация на циклоспорин и лерканидипин трябва да се избягва. Прилагането на циклоспорин 3 часа след лерканидипин не води до промени в AUC на лерканидипин, но AUC на циклоспорин се повишава с 27%. Поради това, тази комбинация трябва да се прилага с повишено внимание с интервал от поне 3 часа.

Специални помощни вещества: макроголглицеролов хидроксистеарат

ЕКУОРАЛ съдържа макроголглицеролов хидроксистеарат, който може да причини стомашно неразположение и диария.

Специални помощни вещества: етанол

ЕКУОРАЛ съдържа 18,8% v/v етанол. Доза от 500 mg съдържа 798 mg етанол, еквивалентен на 20 ml бира или около 8,3 ml вино. Това може да е опасно за пациентите алкохолици и трябва да се има предвид при бременни или кърмещи жени, и при пациенти с чернодробно заболяване, или епилепсия или ако пациентът е дете.

Специални помощни вещества: сорбитол.

Ако имате непонисимост към фруктоза, информирайте Вашия лекар преди да приемате това лекарство, тъй като то съдържа сорбитол.

Допълнителни предпазни мерки за несвързани с трансплантационни показания

Пациенти с увредена бъбречна функция (освен пациенти с нефротичен синдром с допустимо ниво на бъбречно увреждане), неконтролирана хипертония, неконтролирани инфекции или всякакви злокачествени заболявания не трябва да получават циклоспорин.

Преди започване на лечение трябва поне двукратно да се направи оценка на изходната бъбречна функция чрез измерване на eGFR. Бъбречната функция трябва да се проследява по време на лечението, с оглед коригиране на дозата (вж. точка 4.2).



Допълнителни предпазни мерки при ендогенен увеит

Циклоспорин трябва да бъде прилаган с внимание при пациенти с болест на Бехчет с неврологични прояви. Неврологичният статус на тези пациенти трябва да бъде внимателно проследен.

Има само ограничен опит при употребата на циклоспорин при деца с ендогенен увеит.

Допълнителни предпазни мерки при нефрозен синдром

Пациенти с абнормна базова стойност на бъбречна функция трябва първоначално да се лекуват с 2,5 mg/kg/ден и да трябва да бъдат много внимателно наблюдавани.

При някои пациенти, може да е трудно да се установи, че циклоспорин индуцира бъбречна дисфункция, поради промени на бъбречната функция, свързани със самия нефротичен синдром. Това обяснява, защо в редки случаи се наблюдават циклоспорин-свързани структурни бъбречни увреждания, без повишаване на серумния креатинин. Трябва да се предвиди бъбречна биопсия при пациенти със кортикостероид-зависима болест на минималните изменения, при които е провеждано лечение с циклоспорин за повече от 1 година.

При пациенти с нефротичен синдром, лекувани с имunosупресори (включително циклоспорин), се съобщава за случаи на малигнени карциноми (включително лимфом на Ходжкин).

Допълнителни предпазни мерки при ревматоиден артрит

След 6-месечно лечение, бъбречната функция трябва да се оценявана на всеки 4 до 8 седмици, в зависимост от стабилността на заболяването, прилаганото съпътстващо лечение и придружаващи заболявания. По-чести изследвания са необходими, когато дозата на циклоспорин е повишена или при започване на съпътстващо лечение с НСПВС или при повишаване на дозата им. Възможно е да се наложи спиране на лечението с циклоспорин, ако появилата се в хода на лечението хипертония не може да бъде контролирана с подходяща терапия.

Както и при другите продължителни имunosупресивни лечения, трябва да се има предвид повишения риск от лимфопрлиферативни нарушения. Необходимо е специално внимание при прилагане циклоспорин в комбинация с метотрексат, поради синергична нефротоксичност.

Допълнителни предпазни мерки при псориазис

Препоръчва се лечението с циклоспорин да бъде преустановено, ако появилата се в хода на лечението хипертония не може да бъде контролирана с подходящо лечение.

Пациенти в старческа възраст трябва да бъдат лекувани при наличието на инвалидизиращ псориазис и бъбречната им функция да бъде наблюдавана с особено внимание.

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

При болни от псориазис, лекувани с циклоспорин, както при тези на конвенционално имunosупресивно лечение, е докладвано развитие на малигнени карциноми (в частност на кожата). При кожни лезии, нетипични за псориазис, но съмнителни за малигнени или предмалигнени кожни промени трябва да се направи биопсия преди да се назначи лечение с циклоспорин.

Пациенти с малигнени и пред-малигнени промени трябва да се лекуват с циклоспорин след подходящо лечение на такива лезии и само ако не съществува друга опция за лечение.



При малък брой пациенти с псориазис, лекувани с циклоспорин се наблюдават лимфопролиферативни нарушения. Те са се повлияли благоприятно от незабавното преустановяване на лечението.

Пациентите на циклоспорин, не трябва да получават съпровождащо лечение с ултравиолетова В или UVA-фотохимиотерапия.

Пред вид потенциалния риск от кожни злокачествени заболявания, пациентите на циклоспорин трябва да бъдат предупреждавани да избягват прекомерно излагане без защита на слънчеви лъчи.

Допълнителни предпазни мерки при atopичен дерматит

Препоръчва се прекъсване на лечението, ако развитата ако появилата се при лечението хипертония по време на лечението не може да бъде контролирана с подходящо лечение. Опитът с циклоспорин при деца с atopичен дерматит е ограничен.

Пациенти в старческа възраст трябва да бъдат лекувани само при наличие на инвалидизиращ atopичен дерматит и бъбречната им функция трябва бъде наблюдавана с особено внимание.

Доброкачествената лимфаденопатия често се свързва с пристъп на atopичен дерматит и винаги изчезва спонтанно при общо подобрение на болестта.

Лимфаденопатия, наблюдавана при лечение с циклоспорин, трябва да бъде редовно наблюдавана.

При лимфаденопатията, която персистира независимо от подобрението на заболяването, трябва да се проведе биопсия, като предпазна мярка за изключване лимфом.

Активни Herpes simplex инфекции трябва да се лекуват преди започване на лечение с циклоспорин, , но тяхната поява в хода на лечението, но няма необходима причина за прекратяване на лечението ако те се появя, дори инфекцията да е тежка.

Кожни инфекции с *Staphylococcus aureus* не са абсолютно противопоказание за лечение с циклоспорин, но трябва да се контролират с подходящи антибактериални вещества. Перорален еритромицин, който е известно, че има потенциал да повиши кръвните концентрации на циклоспорин (вж. точка 4.5) трябва да се избягва. . Ако няма алтернатива, препоръчително е наблюдение на кръвните нива на циклоспорин, бъбречната функция и появата на нежелани ефекти.

Пациенти на циклоспорин не трябва да получават съпровождащо лечение с ултравиолетова В или PUVA фотохимиотерапия.

Педиатрична употреба при нетрансплантационни показания

Освен за лечение на нефротичен синдром, няма адекватен опит с циклоспорин; неговата употреба при деца на възраст под 16 години за несвързани с трансплантация показания, различни от нефротичен синдром, не може да се препоръча.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарствени взаимодействия

За много от лекарствата е докладвано, че взаимодействат с циклоспорин, по-долу са изброени тези, за които е установено и съответно доказано, че имат клинично значение:



Известно е, че различни продукти или увеличават, или намаляват плазмените или в цяла кръв нива на циклоспорин, обикновено чрез потискане или индукция на ензими, участващи в метаболизма на циклоспорин, и особено CYP3A4.

Циклоспорин е и инхибитор на CYP3A4, на мултилекарствения ефлукс транспортерен Р-гликопротеин и транспортиращите органични аниони протеини (OATP) и може да повиши плазмените нива на съпровождащо прилагани лекарства, които са субстрати на този ензим и/или транспортери.

Лекарствени продукти, известни с понижаването или повишаването на бионаличността на циклоспорин: при трансплантирани пациенти е необходимо често проследяване на нивата на циклоспорин и ако е необходимо- коригиране на дозата на циклоспорин, особено при въвеждане или спиране на съпътстващо лечение. При нетрансплантирани пациенти връзката между кръвните нива и клиничните ефекти е установена в по-малка степен. При едновременното прилагане на лекарствените продукти, за които се знае, че повишават нивата на циклоспорин, може да е по-подходяща честа оценка на бъбречната функция и внимателно проследяване на циклоспорин-свързаните нежелани ефекти отколкото измерване на кръвните нива.

Лекарства, които намаляват нивата на циклоспорин

Всички индуктори на CYP3A4 и/или Р-гликопротеин се очаква да намалят нивата на циклоспорин. Примери за лекарства, които намаляват нивата на циклоспорин са: барбитурати, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, нафцилин, интравенозен сулфамидин, пробукол; орлистат, *Hypericum perforatum* (жълт кантарион), тиклопидин, сулфинпиразон, тербинафин, босентан.

Продуктите, които съдържат *Hypericum perforatum* (жълт кантарион), не трябва да се използват едновременно с циклоспорин, поради риск от понижаване на нивата на циклоспорин и намален поради това ефект (вж. точка 4.3).

Рифампицин индуцира интестиналният и чернодробният метаболизъм на циклоспорин. Може да се наложи повишаване на дозата на циклоспорин 3 до 5 пъти при едновременно прилагане.

Октреотид намалява пероралната абсорбция на циклоспорин и може да се наложи повишаване на дозата на циклоспорин с 50% или преминаване към интравенозно приложение.

Лекарства, които повишават нивата на циклоспорин

Всички инхибитори на CYP3A4 и /или Р-гликопротеин може да доведат до повишени нива на циклоспорин. Например: никардипин, метоклопрамид, перорални контрацептиви, метилпреднизолон (високи дози), алопуринол, холева киселина и производните ѝ, протеазни инхибитори, иматиниб, колхицин, нефазодон.

Макролидни антибиотици: еритромицин може да повиши експозиция на на циклоспорин 4 до 7 пъти, понякога водеща до нефротоксичност. Съобщава се, че кларитромицин удвоява експозицията на циклоспорин. Азитромицин повишава нивата на циклоспорин около 20%.

Азоли: кетоконазол, флуконазол, итраконазол и вориконазол може да повишат повече от два пъти експозицията на циклоспорин.

Верапамил повишава кръвните концентрации на циклоспорин 2 до 3 пъти.

Едновременното прилагане с телапревир води до около 4,64 пъти увеличение на дозата на нормална експозиция (AUC) на циклоспорин.



Амиодарон допълнително увеличава плазмените концентрации на циклоспорин конкурентно с повишаването на серумния креатинин. Това взаимодействие може да възникне дълго време след спиране на амиодарон, поради много дългия му полуживот (около 50 дни). Съобщава се, че даназол повишава концентрацията на циклоспорин в кръвта приблизително с 50 %.

Дилтиазем (в дози от 90 mg/ден) може да повиши плазмените концентрации на циклоспорин с до 50 %.

Иматиниб може да повиши експозицията на циклоспорин и C_{max} с около 20%.

Взаимодействия с храна

Съобщено е, че едновременният прием на грейпфрут и сок от грейпфрут увеличават бионаличността на циклоспорин.

Комбинации с увеличен риск за нефротоксичност

Необходимо е внимание, когато се използва циклоспорин едновременно с други активни вещества, проявяващи нефротоксичен синергизъм като: аминогликозиди (включително гентамицин, тобрамицин), амфотерацин В, ципрофлоксацин, ванкомицин, триметоприм (сулфаметоксазол); производни на фибрената киселина (напр. безафибрат, фенофибрат); НСПВС (включително диклофенак, напроксен, сулиндак); мелфалан, хистамин H_2 -рецепторни антагонисти (напр. циметидин, ранитидин); метотрексат (вж. точка 4.4).

По време на едновременното използване на лекарства, които може да проявят нефротоксичен синергизъм трябва да се прави често мониториране на бъбречната функция. Ако има значително увреждане на бъбречната функция, то дозата на едновременно прилаганото лекарство трябва да се редуцира или да се прецени алтернативно лечение.

Едновременната употреба на циклоспорин и такролимус трябва да се избягва поради риск от нефротоксичност и фармакокинетични взаимодействия чрез CYP3A4 и/или Р-гликопротеин.

Ефекти на циклоспорин върху други лекарства

Циклоспорин е инхибитор на CYP3A4, на ефлуксияния транспортер на редица лекарства Р-гликопротеин (Р-рр) и на транспортера на органични аниони протеин (ОАТР). Едновременното прилагане с лекарства, които са субстрати на CYP3A4, Р-рр и ОАТР с циклоспорин може да повиши плазмените нива при едновременното приложение, които са субстрати на този ензим и/или транспортери.

По-долу са изброени някои примери:

Циклоспорин може да намали клирънса на дигоксин, колхицин, HMG-CoA редуктазните инхибитори (статици) и етопозид. При едновременната употреба на някое от тези лекарства с циклоспорин, е необходимо да се осигури строго клинично наблюдение, с цел ранното откриване на токсични прояви на дигоксин или колхицин, последвано от понижение на дозата или преустановяване на приема им. При съвместно прилагане с циклоспорин, дозировката на статините трябва да се намали и съвместната употреба с определени статини трябва да се избягва според техните указания. Промените в експозицията на често използваните статини с циклоспорин са обобщени в Таблица 1. Необходимо е лечението със статини да бъде временно прекъснато или прекратено при пациенти с признаци и симптоми на миопатия или тези с рисков фактор, предразположени към тежко бъбречно увреждане, включително бъбречна недостатъчност вследствие на рабдомиолиза.



Таблица 1 Обобщение на промените на експозиция на често използваните статини с циклоспорин

Статин	Налични дози	Степен на промяна на експозицията с циклоспорин
Аторвастатин	10-80 mg	8-10
Симвастатин	10-80 mg	6-8
Флувастатин	20-80 mg	2-4
Ловастатин	20-40 mg	5-8
Правастатин	20-80 mg	5-10
Розувастатин	5-40 mg	5-10
Питаваастатин	1-4 mg	4-6

Необходимо е повишено внимание при едновременно прилагане на циклоспорин и лерканидипин. (вж. точка 4.4).

При едновременното прилагане на циклоспорин и алискирен, който е Р-гр субстрат, C_{max} на алискирен се увеличава около 2,5 пъти и AUC около 5 пъти. Въпреки това, профилът на фармакокинетиката на циклоспорин не се променя значително. Едновременното прилагане на циклоспорин и алискирен не се препоръчва (вж. точка 4.3).

Едновременното прилагане на дабигатран ектексилат не се препоръчва, поради Р-гр инхибиторната активност на циклоспорин (вж. точка 4.3).

Едновременното прилагане на нифедипин с циклоспорин може да доведе до повишена степен на поява на гингивална хиперплазия, в сравнение с тази при самостоятелна употреба на циклоспорин..

Едновременното приложение на диклофенак и циклоспорин повлиява на значителното повишаване на бионаличността на диклофенак, с възможно последствие върху обратното увреждане на бъбречната функция. Повишената бионаличност на диклофенак най-вероятно е свързана с понижението на неговия висок ефект от първото преминаване. Ако НСПВС с нисък ефект от първото преминаване (напр. ацетилсалицилова киселина) се прилагат едновременно с циклоспорин, не се очаква повишаване на тяхната бионаличност.

Повишаване на серумния креатинин се наблюдава в проучвания с използване на еверолимус или сиролимус в комбинация с пълна доза циклоспорин за микроемулсия. Този ефект често е обратим при намаляване на дозата циклоспорин. Еверолимус и сиролимус имат слаб ефект върху фармакокинетиката на циклоспорин. Съпровождащото приложение на циклоспорин повишава кръвните нива на еверолимус и сиролимус.

Следва да се внимава с едновременно приложение на лекарствени продукти, калий-съхраняващи (например калий-съхраняващи диуретици, ACE-инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти) или калий-съдържащи лекарствени продукти, тъй като може да се стигне до значително повишение на серумния калий (вж. точка 4.4).

Циклоспорин може да увеличи плазмените концентрации на репаглинид и така да повиши риска от хипогликемия.

Едновременното прилагане на босентан и циклоспорин при здрави доброволци повишава експозицията на босентан няколко пъти и има 35% намаление на експозицията на циклоспорин. Не се препоръчва едновременното прилагане на циклоспорин и босентан (вж. подточката по-горе „Лекарства, които намаляват нивата на циклоспорин“ и точка 4.30).



Многодозовото прилагане на амбрисентан и циклоспорин при здрави доброволци повлиява около 2 пъти повишаването на експозицията на амбрисентан, докато експозицията на циклоспорин се повишава гранично (приблизително 10%).

Наблюдава се значително увеличена експозиция към антрациклинови антибиотици (напр. доксорубин, митоксантрон, даунорубин) при онкологични пациенти с интравенозно едновременно приложение на антрациклинови антибиотици и много високи дози на циклоспорин.

По време на лечението с циклоспорин, ваксинациите може да бъдат по-малко ефективни и употребата на живи атенюирани ваксини трябва да се избягва.

Педиатрична популация

Изпитвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност при плъхове и зайци.

Опитът с циклоспорин при бременни жени е ограничен. Бременни жени, при които след трансплантация се провежда имunosупресивно лечение, включително с циклоспорин и циклоспорин-съдържащи производни, са изложени на повишен риск от преждевременно раждане (<37 седмици).

Съществуват ограничен брой наблюдения при деца на възраст до 7 години, изложени на циклоспорин *in utero*. Бъбречната функция и кръвното налягане на тези деца са нормални.

Въпреки това, няма задоволителни и добре контролирани проучвания при бременни жени и поради това циклоспорин не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалната полза за майката не оправдава потенциалния риск за плода. Съдържанието на етанол в състава на Цикорин също трябва да се вземе под внимание при бременни жени (вж. точка 4.4).

Кърмене

Циклоспорин преминава в кърмата. Съдържанието на етанол в състава на Цикорин също трябва да се вземе под внимание при кърмещи жени (вж. точка 4.4). Майките, които се лекуват с циклоспорин не трябва да кърмят поради потенциалния риск циклоспорин да причинява сериозни нежелани реакции при кърмачетата/новородените. Трябва да се вземе решение, дали да се прустанови кърменето или да се спре употребата на лекарствения продукт, имайки предвид важността му за майката.

Фертилитет

Съществуват ограничени данни за ефекта на циклоспорин върху човешката фертилност (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проведени проучвания за ефектите на циклоспорин върху способността за шофиране и работа с машини.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Основните нежелани реакции, наблюдавани в клиничните изпитвания и свързани с прилагането на циклоспорин включват бъбречна дисфункция, тремор, хирзутизъм, хипертензия, диария, анорексия, гадене и повръщане.

Много от нежеланите лекарствени реакции, свързани с лечението с циклоспорин са дозозависими и отговарят на намаляване на дозата. При различни индикации общия спектър на нежеланите ефекти остава същия; има обаче, разлики в честотата и тежестта. В резултат на по-висока начална доза и по-продължително поддържащо лечение, нежеланите реакции са по-чести и обикновено по-тежки при трансплантирани пациенти, отколкото при пациенти с други показания.

Анафилактоидни реакции са наблюдавани след интравенозно приложение (вж. точка 4.4).

Инфекции и инфестации

При пациенти, които са на имunosупресанти, включително с циклоспорин и циклоспорин-съдържащи схеми, съществува повишен риск от инфекции (вирусни, бактериални, гъбични, паразитни) (вж. точка 4.4). Могат да се наблюдават както генерализирани, така и локализиращи инфекции. Може да настъпи задълбочаване на вече съществуващи инфекции, както и повторно активиране на Polyomavirus инфекция, която може да доведе до свързана с Polyomavirus нефропатия (PVAN) или до свързана с JC вирус прогресираща мултифокална левкопатия (PML). Има съобщения за сериозни и/или фатални случаи.

Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неспецифични (вкл. кисти и полипи)

При пациенти, които са на лечение с имunosупресанти, включително с циклоспорин и циклоспорин-съдържащи схеми, съществува повишен риск от развитие на лимфоми или лимфопролиферативни заболявания. Честотата на злокачествените образувания нараства с интензитета и продължителността на лечението (вж. точка 4.4). Някои злокачествени заболявания може да бъдат фатални.

Таблично обобщение на нежеланите реакции от клиничните изпитвания

Нежеланите лекарствени реакции от клиничните изпитвания (Табл. 1) са подредени според MedDRA системо-органна класификация. Във всеки системо-органен клас нежеланите лекарствени реакции са подредени според честотата, като най-честите са първи. Във всяко групиране, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Като допълнение, за всяка нежелана реакция съответните категории честоти са представени съгласно следната конвенция (CIOMS III): много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) много редки ($< 1/10,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции от клинични изпитвания

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: Левкопения

Нечести: Анемия, тромбоцитопения.

Редки: Микроангиопатична хемолитична анемия, хемолитично уремичен синдром

С неизвестна честота*: Тромботична микроангиопатия, тромботична тромбоцитопения, пурпура.



Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести: Хиперлипидемия.

Чести: Хипергликемия, анорексия, хиперурикемия, хиперкалиемия, хипомагнезиемия.

Нарушения на нервната система

Много чести: Тремор, главоболие.

Чести: Парестезия.

Нечести: Енцефалопатия, включително постериорен обратим енцефалопатичен синдром (PRES), признаци и симптоми като конвулсии, обърканост, дезориентация, намалена реактивност, ажитация, безсъние, зрителни нарушения, кортикална слепота, кома, пареза и церебеларна атаксия.

Редки: Моторна полиневропатия.

Много редки: Едем на оптичния нерв, включително папилоедем, с възможно влошаване на зрението, вследствие на доброкачествена вътречерепна хипертония.

С неизвестна честота*: Мигрена.

Съдови нарушения

Много чести: Хипертония.

Чести: Зачервяване.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Гадене, повръщане, коремнен дискомфорт/болка, диария, гингивална хиперплазия, пептична язва.

Редки: Панкреатит.

Хепатобилиарни нарушения

Чести: Нарушаване на чернодробната функция (вж. точка 4.4) .

С неизвестна честота*: Хепатотоксичност и чернодробно увреждаане, включително холестаза, пожълтяване, хепатит и чернодробна недостатъчност някои с фатален изход (вж. точка 4.4)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести: Хирзутизъм.

Чести: Акне, хипертрихоза.

Нечести: Алергични обриви.

Нарушения на мускулно-скелетната система 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: Пирексия, умора.

Нечести: Оток, повишаване на тегло.

*Нежелани реакции, докладвани по време на пост-маркетинговия опит, където честотата на нежеланите лекарствени реакции е неизвестна поради липса на общ знаменател.



Други нежелани реакции, съобщени по време на пост-маркетинговия опит

Има провокирани и спонтанни съобщения за хепатотоксичност и чернодробно увреждане, включително холостазата, иктер, хепатит и чернодробна недостатъчност при пациенти, лекувани с циклоспорин. Повечето съобщения са от пациенти със значителни съпровождащи заболявания, подлежащи заболявания и други смущаващи фактори, включително инфекциозни усложнения и съпровождащо лечение с хепатотоксичен потенциал. В някои случаи, основно при трансплантирани пациенти, има съобщения за фатален изход (вж. точка 4.4).

Остра и хронична нефротоксичност

При пациенти, провеждащи лечение с калциневринови инхибитори (CNI), включително циклоспорин и циклоспорин-съдържащи производни, са изложени на повишен риск от развитие на остра или хронична бъбречна недостатъчност. Има съобщения от клиничните изпитвания и от пост-маркетинговия опит, свързани с употребата на циклоспорин. Случаите на остра нефротоксичност са свързани с нарушения в йонната хомеостаза, като хиперкалиемия, хипомагнезиемия и хиперурикемия. Случаите, докладващи хронични морфологични промени включват хиалиноза, тубулна атрофия и интерстициална фиброза (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Клиничните изпитвания са включвали деца от 1-годишна възраст, използвайки стандартна дозировка на циклоспорин със сравним профил на безопасност с възрастните пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

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. Интравенозната LD₅₀ е 148 mg/kg при мишки, 104 mg/kg при плъхове и 46 mg/kg при зайци.

Симптоми

Опитът с остро предозиране на циклоспорин е ограничен. Пероралните дози циклоспорин до 10 g (около 150 mg/kg) са били понасяни с относително малки клинични последствия, такива като повръщане, сънливост, главоболие, тахикардия и при малък брой пациенти, умерено тежко, обратимо нарушение на бъбречната функция. Обаче, сериозни симптоми на интоксикация са били наблюдавани след инцидентно парентерално предозиране с циклоспорин при недонесени бебета.

Лечение

При всички случаи на предозиране, трябва да се следват общи поддържащи мерки и симптоматично лечение. Форсирано повръщане и стомашен лаваж биха били полезни през първите няколко часа след перорален прием. Циклоспоринът не се диализира в значителен обем, нито се елиминира лесно чрез хемоперфузия с активен въглен.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресиращи вещества, калциневринови инхибитори, АТС код: L04A D01.

Циклоспорин (наричан още циклоспорин А) е цикличен полипептид, съдържащ 11 аминокиселини. Представлява мощно имунопотискащо вещество, което при експерименти с животни удължава преживяемостта на алогенни трансплантанти на кожа, сърце, бъбреци, панкреас, костен мозък, тънки черва или бели дробове. Проучванията показват, че циклоспорин потиска развитието на клетъчно-медиранни реакции, включително имунитета на алогرافта, кожна свръхчувствителност от забавен тип, експериментален алергичен енцефаломиелит, адювантен артрит на Freund, реакция на присадката срещу приемателя (GVHD) както и Т-клетъчно зависимо образуване на антитела. На клетъчно ниво циклоспорин потиска продукцията и освобождаването на лимфокини, включително интерлевкин 2 (Т-клетъчен растежен фактор, TCGF). Циклоспорин блокира лимфоцитите в покой във фаза G_0 или G_1 на клетъчния цикъл и потиска антиген-провокираното освобождаване на лимфокини чрез активираните Т-клетки.

Всички съществуващи доказателства предполагат, че циклоспорин въздейства специфично и обратимо върху лимфоцитите. За разлика от цитостатиците, той не потиска хемопоезата и няма ефект върху функция на фагоцитните клетки.

Благодарение на приложението на циклоспорин за профилактика и лечение на отхвърляне на транспланта и реакцията на трансплантата срещу приемателя са извършени успешни органично-мозъчни трансплантации..

Циклоспорин е бил успешно използван както при хеаптит С вирус (HCV) позитивни, така и при хеаптит С вирус (HCV) негативни трансплантирани пациенти. Благоприятните ефекти от лечението с циклоспорин е показано при различни условия и може да се смята, че с автоимунен произход.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на циклоспорин, пикът на кръвните концентрации на циклоспорин се достига след 1-2 часа.

Абсолютната перорална бионаличност на циклоспорин след прилагането на Цикорин е 20-50%. Наблюдава се около 13% и 33% намаление на AUC and C_{max} , когато циклоспорин се прилага с храна с богато съдържание на мазнини. Връзката между приложената доза и експозицията (AUC) на циклоспорин е линейна след терапевтична доза. Вътре- и междувидовите фармакокинетични разлики в AUC и C_{max} за е приблизително 10-20% Циклоспорин разтвор и меки капсули са биоеквивалентни.

Резултатите от приложението на ЕКУОРАЛ са с 59 % по-висока C_{max} и приблизително 29% по-висока бионаличност, в сравнение с оригинална форма на циклоспорин. Наличните данни показват, че при следното 1:1 преминаване от оригинална форма на циклоспорин меки капсули към ЕКУОРАЛ меки капсули в същите концентрации, бионаличностите в цялата кръв са сравними и остават в желаната терапевтична граница. Приложението на ЕКУОРАЛ подобрява линейните дози на експозицията на циклоспорин (AUCB). Той предлага по-последователен профил на абсорбция с по-малка промяна при едновременното приемане на храна или при диуриналния ритъм, отколкото оригинална форма на циклоспорин.



Разпределение

Циклоспорин се разпределя извън кръвния обем, с приблизителен обем на разпределение от 3,5 l/kg. В кръвта 33 до 47% са налични в плазма, 4 до 9% в лимфоцитите, 5 до 12% в гранулоцитите и 41 до 58% в еритроцитите. В плазма приблизително 90% се свързва с плазмените протеини, предимно липопротеини.

Биотрансформация

Циклоспорин се метаболизира изцяло приблизително 15 метаболита. Метаболизмът основно се извършва в черния дроб чрез цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и основния път на метаболизъм включва моно- и дихроксилиране и N-деметиране на различни места в молекулата. Всички метаболити са определени като съдържащи интактна пептидна структура като изходната; някои притежават слаба имunosупресивна активност (до 1/10 от тази на непромененото лекарство).

Елиминиране

Екскрецията е предимно през жлъчката, едва 6% от пероралната доза се екскретира с урината и само 0,1% се екскретират в урината като непроменено съединение.

Има големи вариации в данни по отношение терминалното време на полуживот на циклоспорин в зависимост от изпитването, приложено и на таргетната популация. Крайният полуживот варира от 6,3 часа при здрави доброволци до 20,4 часа при пациенти с тежко чернодробно заболяване (вж. точка 4.2 и 4.4). Полуживотът за елиминиране е около 11 часа, със стойности между 4 и 25 часа.

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане

В проучване, проведено при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, системният клирънс е около 2/3 от общия системен клирънс при пациенти с нормална бъбречна функция. По-малко от 1% от приложената доза се отстранява чрез диализа.

Пациенти с чернодробно увреждане

Наблюдава се около 2 до 3 пъти увеличение при пациенти с чернодробно увреждане. В проучване, проведено при пациенти с тежко бъбречно увреждане с доказана, чрез биопсия цироза, крайният полуживот е 20,4 часа (стойности между 10,8 до 48,0 часа) сравнени с 7,4 до 11,0 часа при здрави индивиди.

Педиатрична популация

Фармакокинетичните данни от педиатрични пациенти, приемащи циклоспорин са много ограничени. При 15 бъбречно трансплантирани пациенти на възраст 3-16 години, клирънсът на циклоспорин от пълна кръв след интравенозно приложение на циклоспорин е 10.6 ± 3.7 ml/min/kg (изпитване: Cyclo-trac specific RIA). В проучване на 7 бъбречно трансплантирани пациенти на възраст 2-16 години, клирънсът на циклоспорин варира от 9.8 до 15.5 ml/min/kg. При 9 чернодробно трансплантирани пациенти на възраст 0,6- 5,6 години клирънсът е 9.3 ± 5.4 ml/min/kg (изпитване: HPLC). При сравнение на възрастни трансплантирани пациенти, разликите в бионаличността между пероралните циклоспорин форми при педиатрична популация е сравним с този, наблюдаван при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Циклоспорин не показва мутагенни или тератогени ефекти при стандартни тест-системи след перорално приложение (плъхове до 17 mg/kg/ден и зайци до 30 mg/kg/ден перорално).



токсични дози (плъхове до 30 mg/kg/ден и зайци 100 mg/kg/ден перорално), циклоспорин има ембрио- и фетотоксичност, което се проявява като повишена пренатална и постнатална смъртност и намалява теглото на фетуса заедно със свързаните скелетни забавяния.

В две публикувани проучвания, зайци, изложени *in utero* на циклоспорин (10 mg/kg/ден подкожно), показват намален брой на неврони, бъбречна хипетрофия, системна хипертония и прогресивна бъбречна недостатъчност до 35-седмична възраст. Бременни плъхове, които са получавали 12 mg/kg/ден циклоспорин интравенозно (два пъти над препоръчителната интравенозна доза за възрастни) имат фетуси с увеличена степен на вентрикуларен преграден дефект. Тези открития не са били установени при други видове и тяхното проявяване при хора е неизвестно. Проучванията не са показали нарушения на фертилитета при мъжки и женски плъхове.

Циклоспорин е проучван в многобройни *in vitro* and *in vivo* изпитвания за генотоксичност без данни за клинично значим мутагенен потенциал.

Проучванията за карциногенност са проведени при мъжки и женски плъхове и мишки. В 78-седмично проучване при мишки в дози от 1, 4 и 16 mg/kg/ден, е установено статистически значимо ниво за лимфоцитни лимфоми при женските мишки и случаи на хепатоклетъчен карцином при мъжки мишки, които са получавали средни дози, значително надвишаващи контролните стойности. В 24-месечно изпитване при плъхове, проведено с дози от 0,5, 2 и 8 mg/kg/ден, появата на аденоми на панкреатичните остри клетки са надвишили значително контролните нива при ниско дозово ниво. Хепатоцелуларни карциноми и аденоми на панкреатичните островни клетки не са били дозозависими.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Етанол, безводен

Полиглицерил-3 олеат

Полиглицерил-10 олеат

Макроглицеролов хидроксистеарат

6.2 Несъвместимости

При контакт с пластмаси може да се получи абсорбция на циклоспорин. Затова за разреждане на този продукт не трябва да се използват пластмасови съдове.

6.3 Срок на годност

3 години в опаковка с ненарушена цялост.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява между 20 и 25°C в оригиналната опаковка.

Продуктът може да стане мътен при температура под 20°C. В този случай се препоръчва затоплянето му до стайна температура (25°C) за отстраняване на мътноста. При условие, че се появи някаква мътност, трябва да се има предвид, че тя не променя ефикасността или дозировката.

Да не се съхранява в хладилник или замразява.

След първо отваряне на бутилката, продуктът трябва да се използва в рамките на 3 месеца.



6.5 Данни за опаковката

50 ml бутилка от кафяво стъкло, гумена запушалка, алуминиева обкатка, капачка предпазваща от деца, дозираща пипета и пластмасова поставка в пластмасова касетка, полистиренова обвивка, указание за употреба, листовка за пациента, картонена опаковка.

6.6 Специални предпазни мерки при употреба (и изхвърляне)

ЕКУОРАЛ перорален разтвор се измерва с приложената дозираща пипета и се разрежда с портокалов сок или друга безалкохолна напитка (сокът от грейпфрут не се препоръчва) в съотношение 1: 20. За разреждане използвайте стъклени или порцеланови съдове; съдовете от пластмаса не се препоръчват. Приготвената по този начин напитка може да се изпие наведнъж, останалото в съда количество трябва да се отбие с малко количество разредител и да се изпие. Външната страна на дозиращата пипета да се забърсва внимателно с хартиена салфетка след употреба, а пипетата трябва да се прибира в защитната кутийка. Дозиращата пипета не трябва да се мие с вода, алкохол или друга течност и винаги при употреба трябва да бъде абсолютно суха. В опаковката е приложено указание за употреба на дозиращия набор. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

TEVA Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29
747 70 Opava-Komarov
Чешка република

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

II-6674
Регистрационен №: 20040566

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

Дата на първо разрешаване: 08 декември 2004 г.
Дата на последно подновяване: 20 януари 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

