

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сандимун Неорал 25 mg меки капсули  
Сандимун Неорал 50 mg меки капсули  
Сандимун Неорал 100 mg меки капсули

Sandimmun Neoral 25 mg soft capsules  
Sandimmun Neoral 50 mg soft capsules  
Sandimmun Neoral 100 mg soft capsules

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула Sandimmun Neoral 25 mg съдържа 25 mg циклоспорин.

Помощни вещества с известно действие:

Етанол: 25 mg/капсула. Sandimmun Neoral меки капсули съдържат 11,8% о/о етанол (9,4% м/о).

Пропиленгликол: 46,42 mg/капсула.

Макроголглицеролов хидроксистеарат / Полиоксил 40 хидрогенирано рициново масло:  
101,25 mg/капсула.

Всяка капсула Sandimmun Neoral 50 mg съдържа 50 mg циклоспорин.

Помощни вещества с известно действие:

Етанол: 50 mg/капсула. Sandimmun Neoral меки капсули съдържат 11,8% о/о етанол (9,4% м/о).

Пропиленгликол: 90,36 mg/капсула.

Макроголглицеролов хидроксистеарат / Полиоксил 40 хидрогенирано рициново масло:  
202,5 mg/капсула.

Всяка капсула Sandimmun Neoral 100 mg съдържа 100 mg циклоспорин.

Помощни вещества с известно действие:

Етанол: 100 mg/капсула. Sandimmun Neoral меки капсули съдържат 11,8% о/о етанол (9,4% м/о).

Пропиленгликол: 148,31 mg/капсула.

Макроголглицеролов хидроксистеарат / Полиоксил 40 хидрогенирано рициново масло:  
405,0 mg/капсула.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Меки капсули

Sandimmun Neoral 25 mg - Синьо-сива, овална, мека желатинова капсула, с надпис в червено "NVR 25mg".

Sandimmun Neoral 50 mg - Жълто-бяла, продълговата, мека желатинова капсула, с надпис в червено "NVR 50mg".

Sandimmun Neoral 100 mg - Синьо-сива, продълговата, мека желатинова капсула, с надпис в червено "NVR 100mg".

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Показания в областта на трансплантацията

*Трансплантация на солидни органи*

|  |                    |
|--|--------------------|
| <b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>     |                    |
| Кратка характеристика на продукта Приложение 1 |                    |
| Към Рег. №                                     | 20010781/82/83     |
| Разрешение №                                   | 61940-2 17-03-2023 |
| ВГ/МА/МР                                       | /                  |
| Одобрение №                                    | /                  |



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

Лечение на реакция на клетъчно отхвърляне на присадката при пациенти, приемащи други имunosупресивни средства.

#### *Трансплантация на костен мозък*

Предотвратяване на реакцията на отхвърляне на присадката след алогенна костномозъчна трансплантация или трансплантация на стволови клетки.

Профилактика или лечение на болестта, предизвикана от реакцията на присадката срещу приемателя (graft versus host disease - GVHD).

#### Показания извън областта на трансплантацията

##### *Ендогенен увеит*

Лечение на застрашаващо зрението интермедиерен или заден увеит от неинфекциозен произход, при пациенти, при които конвенционалната терапия е била неуспешна или е предизвикала неприемливи нежелани реакции.

Лечение на увеит при болест на Бехчет с рецидивирани възпалителни реакции, засягащи ретината при пациенти без неврологични прояви.

##### *Нефротичен синдром*

Стероид-зависим и стероид-резистентен нефротичен синдром, вследствие първични гломерулни заболявания като болест на минималните изменения, фокална и сегментна гломерулосклероза или мембранозен гломерулонефрит.

Sandimmun Neoral може да се използва за индукция и поддържане на ремисия. Може да се използва също така за поддържане на стероид-индуцирана ремисия, позволявайки спиране на кортикостероидите.

##### *Ревматоиден артрит*

Лечение на тежък, активен ревматоиден артрит.

##### *Псориазис*

Лечение на тежък псориазис при пациенти, при които конвенционалната терапия е неподходяща или без ефект.

##### *Атопичен дерматит*

Sandimmun Neoral е показан при пациенти с тежък атопичен дерматит, при които е необходима системна терапия.

## **4.2 Дозировка и начин на приложение**

### Дозировка

Приложените схеми на приложение са само насочващи.

Дневната доза на Sandimmun Neoral трябва винаги да се дава в два отделни приема, разпределени на равни интервали през деня. Препоръчва се да има строг график на прилагане на Sandimmun Neoral по отношение на времето и връзката с храна.

Sandimmun Neoral трябва да се предписва само от, или в тясна колаборация с, лекар с опит в имunosупресивната терапия и/или органната трансплантация.

### Трансплантация

*Трансплантация на солидни органи*



Лечението със Sandimmun Neoral трябва да се започне в рамките на 12 часа преди операцията в доза от 10 до 15 mg/kg, разделена на 2 приема. Тази доза трябва да се поддържа като дневна доза в продължение на 1 до 2 седмици след операцията, като постепенно се намалява в съответствие с плазмените нива, в съответствие с локалния имunosупресивен протокол до достигане на препоръчителната поддържаща доза от около 2 до 6 mg/kg, приложена в 2 отделни приема.

Когато Sandimmun Neoral се прилага с други имunosупресори (напр. кортикостероиди или като част от тройна или четворна лекарствена терапия), може да се прилага в по-ниски дози (напр. 3 до 6 mg/kg, приложени в 2 отделни приема за започване на лечението).

#### *Трансплантация на костен мозък*

Началната доза трябва да се даде в деня на трансплантацията. В повечето случаи за тази цел се предпочита прилагането на Sandimmun концентрат за инфузионен разтвор. Препоръчителната интравенозна доза е 3 до 5 mg/kg/ден. Инфузията продължава в същата доза по време на непосредствения посттрансплантационен период до 2 седмици след трансплантацията, преди да се премине към перорална поддържаща терапия със Sandimmun Neoral в дневна доза от около 12,5 mg/kg приложена в два отделни приема.

Поддържащото лечение трябва да продължи поне 3 месеца (за предпочитане 6 месеца) преди дозата постепенно да се намали до нула, 1 година след трансплантацията.

Ако при започване на лечението се прилага Sandimmun Neoral, препоръчителната дневна доза е 12,5 до 15 mg/kg, приложени в 2 отделни приема, като се започва в деня преди трансплантацията.

Може да се наложи прилагането на по-високи дози Sandimmun Neoral или прилагане на интравенозно лечение със Sandimmun, при наличие на стомашно-чревни нарушения, които могат да намалят абсорбцията.

При някои пациенти, след спиране на лечението с циклоспорин може да възникне GVHD, но обикновено се повлиява благоприятно след подновяване на лечението. В такива случаи първоначално се прилага перорално натоварваща доза от 10 до 12,5 mg/kg, след което се прилага поддържащата доза, която преди това е била с добър ефект. При лечение на лека хронична GVHD трябва да се прилагат ниски дози Sandimmun Neoral.

#### *Показания извън трансплантацията*

Когато Sandimmun Neoral се използва поради някое от установените показания извън трансплантацията, трябва да се следват следните общи правила:

Преди започване на лечението трябва поне двукратно да се направи оценка на изходната бъбречна функция. Изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR), изчислена по формулата MDRD, може да се използва за оценка на бъбречната функция при възрастни пациенти, а съответната подходяща формула за деца трябва да се използва за оценка на eGFR при педиатрични пациенти. Тъй като Sandimmun Neoral може да увреди бъбречната функция, е необходимо често да се прави оценка на бъбречната функция. Ако eGFR се понижи с повече от 25% спрямо изходната стойност, при повече от едно измерване, дозата на Sandimmun Neoral трябва да се намали с 25 до 50%. Ако понижението на eGFR спрямо изходната стойност е над 35%, трябва да се има предвид по-нататъшно намаляване на дозата на Sandimmun Neoral. Препоръките са валидни, дори когато стойностите на креатинина при съответния пациент са в рамките на нормалните лабораторни стойности. Ако намаляването на дозата не доведе до подобрене на eGFR в рамките на един месец, лечението със Sandimmun Neoral трябва да се преустанови (вж. точка 4.4).

Необходимо е редовно проследяване на кръвното налягане.



Препоръчва се определяне на билирубина и на останалите показатели за оценка на чернодробната функция преди започване на лечението, както и внимателното им проследяване по време на лечението. Препоръчва се също така определяне на серумните липиди, нивото на калия, магнезия и пикочната киселина, преди започване на лечението и периодично по време на лечението.

Може да се наложи извънредно проследяване на нивото на циклоспорин в кръвта при прилагането му при показания извън областта на трансплантацията, напр. при прилагане на Sandimmun Neoral 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 например бъбречна дисфункция).

Обичайният начин на приложение е през устата. Ако се използва концентрат за инфузионен разтвор, трябва да се внимава да се осигури прилагането на адекватна интравенозна доза, която да съответства на пероралната доза. Препоръчва се консултация с лекар с опит в прилагането на циклоспорин.

Изключвайки пациентите със застрашаващ зрението ендогенен увеит и децата с нефротичен синдром, общата дневна доза не трябва никога да превишава 5 mg/kg.

За поддържащо лечение най-ниската ефективна и добре поносима доза трябва да се определи индивидуално.

При пациенти, при които за определен период от време (за по-конкретна информация виж по-долу) не се постигне задоволителен отговор или ефективната доза не е съвместима с установените препоръки за безопасност, лечението със Sandimmun Neoral трябва да се спре.

#### *Ендогенен увеит*

Първоначално се препоръчват 5 mg/kg дневно, разпределени в два приема, докато се постигне ремисия на активното възпаление на увеята и подобрение на зрителната острота. При рефрактерни случаи дозировката може да се повиши до 7 mg/kg дневно за ограничен период от време.

За постигане на начална ремисия или за неутрализиране на възпалителни епизоди може да се прилага допълнително системно кортикостероидно лечение с дневни дозировки от 0,2 до 0,6 mg/kg преднизон или негов еквивалент, ако самостоятелното приложение на Sandimmun Neoral не води до задоволителен контрол на състоянието. След 3 месеца дозата на кортикостероидите може да се намали до най-ниската ефективна доза.

За поддържащо лечение дозата трябва бавно да се намали до минималното ефективно ниво, което във фазите на ремисия не трябва да надвишава 5 mg/kg дневно.

Трябва да се изключат инфекциозни причинители на увеит преди употребата на имуносупресори.

#### *Нефротичен синдром*

За постигане на ремисия препоръчителната дневна доза се разпределя в два приема.

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

- възрастни: 5 mg/kg
- деца: 6 mg/kg

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



Комбинацията от ниски дози Sandimmun Neoral и ниски дози перорални кортикостероиди се препоръчва при липса на задоволителен ефект от самостоятелното приложение на Sandimmun Neoral, особено при стероид-резистентни пациенти.

Времето за благоприятно повлияване варира от 3 до 6 месеца в зависимост от вида на гломерулопатията. При липса на подобрение след този период от време, лечението със Sandimmun Neoral трябва да се спре.

Дозите се определят индивидуално според ефикасността (протеинурия) и безопасността (на първо място серумния креатинин), но не трябва да надвишават 5 mg/kg дневно при възрастни и 6 mg/kg дневно при деца.

За поддържащо лечение дозата трябва бавно да се редуцира до най-ниското ефективно ниво.

#### *Ревматоиден артрит*

През първите 6 седмици от лечението препоръчителната доза е 3 mg/kg дневно перорално, разделени в два приема. При недостатъчен ефект дневната доза може да се повиши постепенно, до границата на индивидуалната поносимост, но не трябва да надвишава 5 mg/kg. За постигане на оптимална ефективност може да се наложи до 12-седмично лечение със Sandimmun Neoral.

За поддържащо лечение дозата трябва да се определя според индивидуалната поносимост.

Sandimmun Neoral може да се комбинира с ниски дози кортикостероиди и/или нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства (НСПВС) (вж. точка 4.4). Sandimmun Neoral може да се комбинира и с ниски дози метотрексат седмично при пациенти, които не се повлияват достатъчно от самостоятелно приложение на метотрексат, като първоначално се използват 2,5 mg/kg Sandimmun Neoral, разделени в два отделни приема с възможност дозата да се повиши, ако индивидуалната поносимост позволява.

#### *Псориазис*

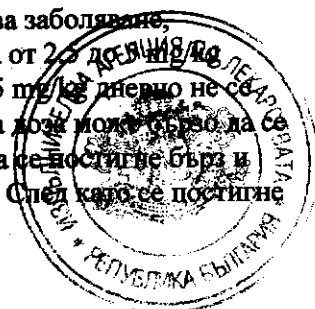
Лечението със Sandimmun Neoral трябва да се започне от лекари с опит в диагностицирането и лечението на псориазис. Поради разнообразието на това състояние, лечението трябва да бъде индивидуално. За постигане на ремисия препоръчителната начална доза е 2,5 mg/kg дневно, разделена в два отделни приема. Ако до 1 месец не последва подобрение, дневната доза може постепенно да се повиши, но не и над 5 mg/kg. Лечението трябва да се преустанови при пациенти, при които желаното повлияване на псориазичните лезии не бъде постигнато за 6 седмици с 5 mg/kg дневно или ефективната доза не е съвместима с изискванията за безопасност (вж. точка 4.4).

Начални дози от 5 mg/kg дневно са оправдани при пациенти, чието състояние изисква бързо подобрение. Веднъж след като се постигне задоволителен ефект, терапията със Sandimmun Neoral може да се преустанови и при следващ рецидив да се използва отново Sandimmun Neoral в предишната ефективна доза. При някои пациенти може да се наложи по-продължителна поддържаща терапия.

За поддържащо лечение дозите трябва да се определят индивидуално до най-ниското ефективно ниво, като не трябва да надвишават 5 mg/kg дневно.

#### *Атопичен дерматит*

Лечението със Sandimmun Neoral трябва да се започне от лекари с опит в диагностицирането и лечението на атопичен дерматит. Поради разнообразния характер на това заболяване, лечението трябва да бъде индивидуално. Препоръчителната доза варира от 2,5 до 5 mg/kg дневно, разпределена в два отделни приема. Ако при начална доза от 2,5 mg/kg дневно не се постигне задоволителен резултат в продължение на 2 седмици, дневната доза може бързо да се повиши до максимум 5 mg/kg. При много тежки случаи е по-вероятно да се постигне бърз и адекватен контрол на заболяването при начална доза от 5 mg/kg дневно. След като се постигне



задоволителен ефект, дозата трябва постепенно да се намали и ако е възможно, Sandimmun Neoral да се спре. Следващият рецидив може да бъде третиран с нов терапевтичен курс със Sandimmun Neoral.

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 Sandimmun перорална форма към Sandimmun Neoral перорална форма

Наличните данни показват, че след преминаване 1:1 от Sandimmun перорална форма към Sandimmun Neoral перорална форма, концентрациите на циклоспорин в пълноценна кръв са сравними. При много пациенти обаче, може да настъпят по-високи пикови концентрации ( $C_{max}$ ) и повишена експозиция на лекарството (AUC). При малък брой пациенти тези промени са по-изразени и може да имат клинично значение. Освен това, абсорбцията на циклоспорин от Sandimmun Neoral перорална форма е по-малко вариабилна и корелацията между концентрациите на циклоспорин и експозицията (в смисъл на AUC) е много по-силна, в сравнение със Sandimmun перорална форма.

Поради възможността за повишена експозиция на лекарствения продукт при преминаване от Sandimmun перорална форма към Sandimmun Neoral перорална форма, трябва да се спазват следните правила:

При трансплантирани пациенти трябва да се започне със същите дневни дози на Sandimmun Neoral перорална форма, както и на преди това използвания Sandimmun перорална форма. В началото концентрацията на циклоспорин в кръвта трябва да се проследи в рамките на 4 до 7 дни след преминаването към Sandimmun Neoral перорална форма. Освен това, през първите 2 месеца след преминаването към Sandimmun Neoral перорална форма е необходимо да се следят клиничните параметри за безопасност, като бъбречна функция и кръвно налягане. В случай, че кръвните нива на циклоспорин са извън терапевтичния обхват, и/или възникне влошаване на параметрите за клинична безопасност, дозата трябва да се адаптира в съответствие с това.

При пациенти, лекувани за показания, различни от областта на трансплантацията, Sandimmun Neoral перорална форма трябва да се започне в същите дневни дози както използвания Sandimmun перорална форма. На втората, четвъртата и осмата седмица след преминаването към Sandimmun Neoral перорална форма трябва да се проследят бъбречната функция и стойностите на кръвното налягане. Ако стойностите на кръвното налягане значително надвишават стойностите преди преминаването към Sandimmun Neoral перорална форма или ако eGFR се понижи с повече от 25% спрямо изчислената стойност преди терапията със Sandimmun перорална форма, при повече от едно измерване, дозата трябва да се редуцира (виж също "Допълнителни предпазни мерки" в точка 4.4). В случай на неочаквана токсичност или неефективност на циклоспорин трябва да се мониторира и кръвните нива.

#### Преминаване от една перорална форма циклоспорин в друга

Преминаването от една перорална форма циклоспорин към друга трябва да става под лекарско наблюдение, включващо проследяване на кръвните нива на циклоспорин при трансплантираните пациенти.

#### Специални популации

##### Пациенти с бъбречно увреждане

Всички показания

Циклоспорин се елиминира в малка степен чрез бъбреците и неговата фармакокинетика не се повлиява значително при бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). Въпреки това, поради нефротоксичния потенциал (вж. точка 4.8), се препоръчва внимателно проследяване на бъбречната функция (вж. точка 4.4).



Показания извън областта на трансплантацията

С изключение на пациентите с нефротичен синдром, пациентите с нарушена бъбречна функция не трябва да приемат циклоспорин (вж. подточката за допълнителни предупреждения при показания извън областта на трансплантацията в точка 4.4). При пациенти с нефротичен синдром, с нарушена бъбречна функция, началната доза не трябва да превишава 2,5 mg/kg/ден.

#### *Пациенти с чернодробно увреждане*

Циклоспорин се метаболизира в голяма степен от черния дроб. Може да се наблюдава приблизително 2 до 3 пъти повишение на експозицията на циклоспорин при пациент с тежка степен на чернодробно увреждане. Може да е необходимо намаляване на дозата при пациентите с тежка степен на чернодробно увреждане, за да се поддържат плазмени нива в рамките на прицелния интервал (вж. точки 4.4 и 5.2) и се препоръчва проследяване на плазмените нива на циклоспорин до достигане на стабилни стойности на нивата.

#### *Педиатрична популация*

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

Употребата на Sandimmun Neoral при деца за лечение на показания извън областта на трансплантацията, с изключение на нефротичен синдром, не се препоръчва (вж. точка 4.4).

#### *Старческа популация (на възраст 65 години и повече)*

Опитът със Sandimmun Neoral при пациенти в старческа възраст е ограничен.

При клинични проучвания на перорален циклоспорин при ревматоиден артрит, пациентите на възраст 65 години и повече е по-вероятно да развият систолна хипертония при лечението и е по-вероятно да се наблюдава повишение на серумния креатинин  $\geq 50\%$  над изходното ниво след 3-4 месечна терапия.

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 повишената чувствителност към инфекции.

#### Начин на приложение

Перорално приложение

Капсулите Sandimmun Neoral трябва да се поглъщат цели.

### 4.3 Противопоказания

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

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

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

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Лекарско проследяване

Sandimmun Neoral следва да се назначава само от лекари с опит в областта на имуносупресивната терапия, които са в състояние да провеждат необходимото проследяване на





болните, включващо редовни пълни клинични прегледи, измерване на кръвното налягане и контрол на лабораторните параметри, свързани с безопасността. Трансплантираните пациенти, получаващи този лекарствен продукт, трябва да бъдат обслужвани в болнични заведения, разполагащи с подходящо клинично-лабораторно оборудване и медицински ресурси. Лекарят, който контролира провеждането на поддържащата терапия, трябва да разполага с пълната информация, необходима за проследяването на пациента.

#### Лимфоми и други злокачествени заболявания

Подобно на други имunosупресори, циклоспорин увеличава риска от развитие на лимфоми и други злокачествени образувания, особено такива на кожата. Повишеният риск изглежда зависи повече от степента и времетраенето на имunosупресията, отколкото от вида на специфичните агенти.

Следователно, режим на лечение, включващ множество имunosупресори (включително циклоспорин) трябва да се прилага внимателно, тъй като може да доведе до лимфолиферативни заболявания и тумори на солидни органи, при някои от които има съобщения за фатален изход.

С оглед потенциалния риск от злокачествени заболявания на кожата, пациентите на лечение със Sandimmun Neoral, и по-специално тези, които се лекуват за псориазис или атопичен дерматит, трябва да бъдат предупредени да избягват да се излагат на слънце без слънцезащита и да не бъдат лекувани по същото време с ултравиолетова В или PUVA фототерапия.

#### Инфекции

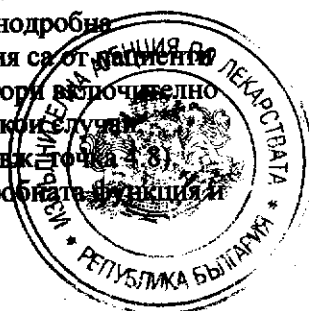
Както други имunosупресори, циклоспорин предразполага пациентите към развитие на различни бактериални, гъбични, паразитни и вирусни инфекции, често предизвикани от опортюнистични патогени. При пациенти, приемащи циклоспорин е наблюдавано активиране на латентна Polyomavirus инфекция, която може да доведе до Polyomavirus свързана нефропатия (PVAN), по-специално BK вирусна нефропатия (BKVN), или до JC вирус свързана прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML). Тези случаи често са свързани с високо общо имunosупресивно обременяване и трябва да бъдат отнесени към диференциалните диагнози на имunosупресирани пациенти с влошени бъбречни функции или неврологични симптоми. Има съобщения за сериозни и/или фатални последици. Трябва да се приложи активна предварителна терапевтична стратегия, особено при пациенти, подложени на дългосрочна имunosупресивна терапия.

#### Бъбречна токсичност

Често наблюдавано и потенциално опасно усложнение е повишаването на серумния креатинин и урея, което може да настъпи по време на лечението със Sandimmun Neoral. Това са дозозависими, обратими, функционални промени, които обикновено отзвучават след понижаване на дозата. При продължително лечение при някои болни 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. точки 4.2 и 4.8).

#### Хепатотоксичност

Sandimmun Neoral може също така да предизвика и дозозависимо, обратимо повишение на серумния билирубин и в някои случаи на чернодробните ензими (вж. точка 4.8). Има провокирани също така и спонтанни постмаркетингови съобщения за хепатотоксичност и чернодробно увреждане, включително холестаза, жълтеница, хепатит и чернодробна недостатъчност при пациенти, лекувани с циклоспорин. Повечето съобщения са от пациенти със значима коморбидност, подлежащи състояния и други смущаващи фактори включително инфекциозни усложнения и комедикация с хепатотоксичен потенциал. В някои случаи предимно при трансплантирани пациенти, се съобщава и за фатален изход (вж. точка 4.8). Необходимо е стриктно проследяване на показателите за оценка на чернодробната функция и



при отклонения от нормалните стойности може да се наложи намаляване на дозата (вж. точки 4.2 и 5.2).

#### Пациенти в старческа възраст (на възраст 65 години и повече)

Трябва да се наблюдава с особено внимание бъбречната функция при пациенти в старческа възраст.

#### Проследяване на нивата на циклоспорин (вж. точка 4.2)

Когато Sandimmun Neoral се прилага при трансплантирани пациенти, рутинното проследяване на нивата на циклоспорин в кръвта е важна мярка за безопасност. За контрол на циклоспориновите нива в кръвта се предпочитат специфични моноклонални антители (измерване на изходното лекарство вещество; може да се използва и HPLC метод (високо ефективна течна хроматография), при който също се определя изходното лекарство вещество. При използване на плазма или серум е задължително да се спазва стандартния протокол за разделяне (време и температура). За начално мониториране на пациенти с трансплантиран черен дроб трябва да се използват или специфични моноклонални антители, или да се провеждат паралелни изследвания със специфични и неспецифични моноклонални антители, за да се определи дозировката, осигуряваща адекватна имunosупресия.

При пациенти, лекувани с циклоспорин за показания извън областта на трансплантацията, се препоръчва извънредно проследяване на нивата на циклоспорин в кръвта, напр. при прилагане на Sandimmun Neoral 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 например бъбречна дисфункция).

Не трябва да се забравя, че концентрацията на циклоспорин в кръвта, плазмата или серума е само един от факторите, определящи клиничния статус на пациента. Следователно резултатите би трябвало да служат само за ориентир към определена дозировка, като се отчитат и другите клинични и лабораторни параметри.

#### Хипертония

По време на лечение със Sandimmun Neoral е необходим периодичен контрол на кръвното налягане; при хипертония е необходимо назначаването на адекватно антихипертензивно лечение. Трябва да се предпочетат антихипертензивни средства, които не оказват влияние върху фармакокинетиката на циклоспорин, напр. исрадин (вж. точка 4.5).

#### Повишаване на липидите в кръвта

Тъй като има съобщения за случаи на обратимо леко повишаване на липидите в кръвта от Sandimmun Neoral, се препоръчва определяне на липидния статус преди започване на лечението и един месец след това. При наличие на повишени стойности следва да се обсъди възможността за ограничаване на приема на мазнини с храната и ако е подходящо, редукция на дозата.

#### Хиперкалиемия

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

#### Хипомагниезия

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



### Хиперурикемия

Необходимо е повишено внимание при пациенти с хиперурикемия.

### Живи-атенюирани ваксини

По време на лечение с циклоспорин е възможно ваксините да бъдат по-слабо ефикасни. Трябва да се избягва употреба на живи атенюирани ваксини (вж. точка 4.5).

### Взаимодействия

Необходимо е повишено внимание при едновременно прилагане на циклоспорин с лекарства, които частично повишават или намаляват плазмените концентрации на циклоспорин, като потискат или индуцират CYP3A4 и/или P-гликопротеина (вж. точка 4.5).

Бъбречната токсичност трябва да се проследява при прилагане на циклоспорин едновременно с активни вещества, които повишават нивата на циклоспорин или вещества, които проявяват синергична нефротоксичност (вж. точка 4.5). Клиничното състояние на пациента трябва да се наблюдава внимателно. Може да се наложи проследяване на нивото на циклоспорин в кръвта и коригиране на дозата циклоспорин.

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

Циклоспорин е инхибитор на CYP3A4, ефлукс транспортерът за редица лекарства P-гликопротеин и транспортиращите органични аниони полипептиди (OATP) и може да повиши плазмените концентрации на съвместно приложени лекарства, които са субстрати на тези ензими и/или транспортер. Необходимо е повишено внимание при прилагане на циклоспорин с такива лекарства или едновременната употреба трябва да се избягва (вж. точки 4.5).

Циклоспорин повишава експозицията на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата (статици). При едновременно прилагане с циклоспорин дозата на статините трябва да се намали или употребата на статини трябва да се избягва съгласно препоръките. Лечението със статини трябва временно да се спре или да се прекрати при пациенти с признаци и симптоми на миопатия, както и при тези с рискови фактори, предразполагащи към тежко увреждане на бъбреците, включително бъбречна недостатъчност вследствие на рабдомиолизата (вж. точка 4.5).

При едновременно прилагане на циклоспорин и лерканидипин AUC на лерканидипин се повишава три пъти, а AUC на циклоспорин се повишава с 21%. Поради тази причина комбинирането по едно и също време 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 тази причина тази комбинация трябва да се прилага с повишено внимание с интервал от поне 3 часа.

### Допълнителни предпазни мерки при показания извън областта на трансплантацията

Пациенти с увредена бъбречна функция (с изключение на пациенти с нефротичен синдром, с допустима степен на бъбречно увреждане), неконтролирана хипертония, неконтролирани инфекции или някакво злокачествено заболяване, не трябва да получават циклоспорин.

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

### Допълнителни предпазни мерки при ендемогенен увейт

Sandimmun Neoral трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с болест на Бачет с неврологични прояви. Неврологичният статус на тези пациенти трябва внимателно да се проследен.

Има ограничен опит с употребата на Sandimmun Neoral при деца с ендемогенен увейт.

### Допълнителни предпазни мерки при нефротичен синдром



Пациентите с изходни нарушения в бъбречната функция трябва да бъдат лекувани първоначално с доза от 2,5 mg/kg/ден и да бъдат проследени много внимателно.

При някои пациенти може да е трудно да се установи предизвикана от Sandimmun Neoral бъбречна дисфункция, поради промени в бъбречната функция в резултат на самия нефротичен синдром. Това обяснява, защо в редки случаи се наблюдават Sandimmun Neoral-асоциирани 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 със Sandimmun Neoral за повече от 1 година.

При пациенти с нефротичен синдром, лекувани с имunosупресори (включително циклоспорин) се съобщава за случаи на злокачествени заболявания (включително Ходжкинов лимфом).

#### Допълнителни предпазни мерки при ревматоиден артрит

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

Както и при другите продължителни имunosупресивни лечения, трябва да се има предвид повишения риск от лимфопролиферативни заболявания. Необходимо е специално внимание при прилагане на Sandimmun Neoral в комбинация с метотрексат, поради синергична нефротоксичност.

#### Допълнителни предпазни мерки при псориазис

Препоръчва се спиране на лечението със Sandimmun Neoral, ако появилата се в хода на лечението хипертония не може да бъде овладяна със съответната терапия.

Пациентите в старческа възраст трябва да бъдат подлагани на лечение само при наличие на инвалидизиращ псориазис, при стриктно следене на бъбречната функция.

Има ограничен опит с употребата на Sandimmun Neoral при деца с псориазис.

При болни от псориазис, лекувани с циклоспорин, както и при тези на конвенционално лечение, съществуват данни за развитие на злокачествени заболявания (засягащи предимно кожата). При кожни лезии нетипични за псориазис, но съмнителни за канцероза или пре-канцероза трябва да се направи биопсия преди да се назначи терапия със Sandimmun Neoral. При пациенти със злокачествени или пре-канцерозни кожни промени може да се прилага Sandimmun Neoral, само след подходящото лечение на гореспоменатите промени и при условие, че не съществува друга терапевтична алтернатива.

Описани са няколко случая на лимфопролиферативни заболявания при пациенти с псориазис, третирани със Sandimmun Neoral. Те са се повлияли благоприятно от незабавното преустановяване на лечението.

Приложението на Sandimmun Neoral не трябва да се съчетава с облъчване с ултравиолетова В или PUVA фотохимиотерапия.

#### Допълнителни предпазни мерки при atopичен дерматит

Препоръчва се спиране на лечението със Sandimmun Neoral, ако появилата се в хода на лечението хипертония не може да бъде овладяна със съответната терапия.

Опитът със Sandimmun Neoral при деца с atopичен дерматит е ограничен.



Пациентите в старческа възраст трябва да бъдат подлагани на лечение само при наличие на инвалидизиращ атопичен дерматит, при стриктно следене на бъбречната функция.

Доброкачествената лимфаденопатия обикновено се свързва с поява на атопичен дерматит и отзвучава спонтанно или в рамките на общото подобрене при заболяването.

Лимфаденопатия, наблюдавана по време на лечение с циклоспорин трябва да се проследява редовно.

При лимфаденопатия, която персистира независимо от подобрието в основното заболяване, трябва да се проведе биопсия, като предпазна мярка за изключване на лимфом.

Преди започване на терапия със Sandimmun Neoral трябва да се третират активните herpes simplex инфекции, но тяхна поява в хода на лечението, не налага задължително преустановяване на терапията, освен ако инфекцията не е тежка.

Кожните инфекции от *Staphylococcus aureus* не са абсолютно противопоказание за терапия със Sandimmun Neoral, но трябва да се контролират с подходящи антибактериални средства. Да се избягва пероралния еритромицин, за който е известно, че потенцира повишаването на концентрацията на циклоспорин в кръвта (вж. точка 4.5), а при липса на друга алтернатива, се препоръчва мониториране на плазмените нива на циклоспорин, бъбречната функция и появата на нежелани ефекти.

Пациентите на Sandimmun Neoral не трябва да бъдат облъчвани по същото време с ултравиолетова В или PUVA фотохимиотерапия.

#### Педиатрична употреба при показания извън областта на трансплантацията

С изключение на лечението на нефротичен синдром, няма задоволителен опит с прилагането на Sandimmun Neoral. Прилагането при деца на възраст под 16 години за показания извън областта на трансплантацията не може да се препоръча.

#### Специални помощни вещества: Полиоксил 40 хидрогенирано рициново масло

Sandimmun Neoral съдържа полиоксил 40 хидрогенирано рициново масло, което може да причини стомашно неразположение и диария.

#### Специални помощни вещества: Етанол

Sandimmun Neoral съдържа съответно 25, 50, 100 mg алкохол (етанол) във всяка 25, 50, 100 mg капсула Sandimmun Neoral, което е еквивалентно на 11,8% o/o. Една доза от 500 mg Sandimmun Neoral съдържа 500 mg етанол, еквивалентни приблизително на 13 ml бира или 5 ml вино. Малкото количество алкохол в този лекарствен продукт няма да има никакви забележими ефекти.

#### Специални помощни вещества: Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) във всяка капсула от 25, 50 или 100 mg, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Взаимодействия с лекарства

От многото лекарства, за които е установено, че взаимодействат с циклоспорин, по-долу са изброени тези, за които е установено и съответно доказано, че имат клинично значение.

Познати са много вещества, които повишават или намаляват нивата на циклоспорин в плазмата или общия кръвен ток, обикновено чрез инхибиране или индукция на ензими, включени в метаболизма на циклоспорина и в частност CYP3A4.



Циклоспорин е също инхибитор на CYP3A4, ефлуксияния транспортер на много лекарства P-гликопротеин и транспортиращите органични аниони полипептиди (OATP) и може да повиши плазмените нива на съпътстващите лекарства, които са субстрати на този ензим и/или неговите транспортери.

Лекарствени продукти, за които се знае, че понижават или повишават бионаличността на циклоспорин: При трансплантираните пациенти е необходимо често проследяване на нивата на циклоспорин и при необходимост коригиране на дозата, особено при въвеждане или спиране на съпътстващо лечение. При не-трансплантираните пациенти връзката между кръвните нива и клиничните ефекти е по-слабо изразена. При едновременно прилагане на лекарствени продукти, за които се знае, че повишават нивата на циклоспорин, честото изследване на бъбречната функция и внимателното проследяване за поява на свързани с циклоспорин нежелани реакции, би било по-подходящо от изследването на нивата на циклоспорин в кръвта.

Лекарства, които понижават нивата на циклоспорин

Всички индуктори на CYP3A4 и/или P-гликопротеин се очаква да понижат нивата на циклоспорин. Примери за лекарства, които понижават нивата на циклоспорин са: *Барбитурати, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, нафцилин, сулфадимидин i.v., рифампицин, октреотид, пробукол, орлистат, Hypericum perforatum (жълт кантарион), тиклопидин, сулфинпиразон, тербинафин, босентан.*

Продукти, съдържащи *Hypericum perforatum* (жълт кантарион) не трябва да се използват едновременно със Sandimmun Neoral поради риска от понижаване на нивата на циклоспорин в кръвта, а оттам и намаляване на ефекта му (вж. точка 4.3).

*Рифампицин* индуцира чревния и чернодробния 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 интравенозно приложение.

Лекарства, които повишават нивата на циклоспорин

Всички инхибитори на CYP3A4 и/или P-гликопротеин могат да доведат до повишаване на нивата 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 експозицията на циклоспорин 4 до 7 пъти, което понякога може да доведе до нефротоксичност. Съобщава се, че *klarитромицин* удвоява експозицията на циклоспорин. *Азитромицин* повишава нивата на циклоспорин с около 20%.

*Азолни антимикотици:* *кетоназол, флуконазол, итраконазол и вориконазол*, могат да повишат повече от два пъти експозицията на циклоспорин.

*Верапамил* повишава концентрацията на циклоспорин в кръвта 2 до 3 пъти.

Едновременното прилагане с *телапревир* води до приблизително 4,64 пъти повишаване на нормалната експозиция (AUC) на циклоспорин.

*Амиодарон* частично повишава плазмената концентрация на циклоспорин едновременно с повишаването на серумния креатинин. Това взаимодействие може да възникне дълго време след спирането на амиодарон поради 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 плазмената концентрация на циклоспорин с 50%.

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

*Канабидиол* (инхибитор на P-gp): Има съобщения за повишаване на нивата на калциневринов инхибитор в кръвта при съпътстваща употреба с канабидиол. Това взаимодействие може да възникне поради инхибиране на ефлукса на P-гликопротеина в червата, което води до повишена бионаличност на калциневриновия инхибитор. Следователно циклоспорин и канабидиол трябва да се прилагат едновременно с повишено внимание, като се следи внимателно за нежелани реакции. При реципиенти на трансплантат трябва да се следят най-ниските концентрации на циклоспорин в цяла кръв и да се адаптира дозата на циклоспорин, ако е необходимо. При пациенти без трансплантат трябва да се обмисли проследяване на нивата на циклоспорин в кръвта с коригиране на дозата, ако е необходимо (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### Взаимодействия с храни

Установено е, че едновременното приемане на сок от грейпфрут повишава бионаличността на циклоспорин.

#### Комбинации с повишен риск от нефротоксичност

Необходимо е повишено внимание, когато се използва циклоспорин едновременно с други лекарства, проявяващи нефротоксичен синергизъм като: *аминогликозиди* (вкл. *гентамицин*, *тобрамицин*), *амфотерицин В*, *ципрофлоксацин*, *ванкомицин*, *триметоприм* (+ *сулфаметоксазол*); *фибриновата киселина* (напр. *безафибрат*, *фенофибрат*); *НСПВС* (включително *диклофенак*, *напроксен*, *сулиндак*); *мефалан*, *хистамин H<sub>2</sub>-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 P-gp (вж. точка 4.4).

#### Въздействие на DAA терапия

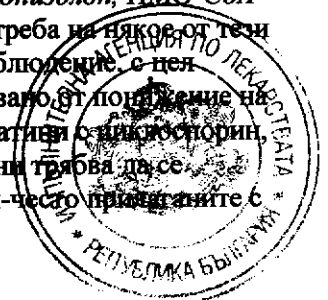
Фармакокинетиката на циклоспорин може да бъде повлияна от промени във функционирането на черния дроб по време на директно действаща антивирусна терапия (DAA), свързана с изчистване от HCV вируса. Трябва да се осигури внимателно наблюдение и при необходимост коригиране на дозата циклоспорин, за да се гарантира продължителна ефикасност.

#### Ефекти на циклоспорин върху други лекарства

Циклоспорин е инхибитор на CYP3A4, ефлуксния транспортер на редица лекарства P-гликопротеин (P-gp) и транспортера на органични аниони (OATP). Едновременното прилагане с лекарства, които са субстрати на CYP3A4, P-gp и OATP с циклоспорин, може да повиши концентрацията на субстратите на съответните ензими и/или транспортери.

По-долу са изброени няколко примера:

Циклоспорин може също да редуцира клирънса на *дигоксин*, *колхицин*, *преднизолон*, *HMG-CoA редуктазните инхибитори (статици)* и *етопозид*. При едновременна употреба на някое от тези лекарства с циклоспорин, е необходимо да се осигури строго клинично наблюдение, с цел ранно откриване на токсичните прояви на дигоксин или колхицин, последвано от понижаване на дозата или преустановяване на приема им. При съвместно прилагане на статини с циклоспорин, дозата им трябва да се намали и съвместната употреба с определени статини трябва да се избягва, съгласно наличните препоръки. Промените в експозицията на най-често прилаганите с



циклоспорин статини са обобщени в Таблица 1. Необходимо е лечението със статини да бъде временно прекъснато или спряно при пациенти с признаци и симптоми на миопатия или такива с рискови фактори, предразполагащи към тежко бъбречно увреждане, включително бъбречна недостатъчност вследствие на рабдомиолиза.

Таблица 1 Обобщение на промените в експозицията на най-често прилаганите статини, при съвместно приложение с циклоспорин

| Статин       | Налични дози | Промяна в експозицията при съвместно приложение 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  |
| Росувастатин | 5-40 mg      | 5-10  |
| Питавастатин | 1-4 mg       | 4-6   |

Необходимо е повишено внимание при едновременната употреба на циклоспорин с лерканидипин (вж. точка 4.4).

При едновременно прилагане на циклоспорин и алискирен  $C_{max}$  на алискирен, субстрат на P-gp се повишава приблизително 2,5 пъти, а AUC приблизително 5 пъти. Фармакокинетичният профил на циклоспорин не се изменя значително. Не се препоръчва едновременно прилагане на циклоспорин и алискирен (вж. точка 4.3).

Едновременното приложение с дабигатран етексилат не се препоръчва поради P-gp инхибиторната активност на циклоспорин (вж. точка 4.3).

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

Едновременното използване на *диклофенак* и циклоспорин води до значително увеличаване бионаличността на диклофенак с възможна последица обратимо увреждане на бъбречната функция. Повишаването на бионаличността на диклофенак се дължи най-вероятно на редуцирането на неговия изразен "first pass" ефект. Когато заедно с циклоспорин се прилагат *НСПВС* със слабо изразен "first pass" ефект (напр. ацетилсалицилова киселина) не се очаква повишение на бионаличността им.

По време на проучванията с *еверолимус* или *сиролимус* се наблюдава повишаване на серумния креатинин при едновременно прилагане със стандартна доза циклоспорин микроемулсия. Ефектът често пъти е обратим при намаляване на дозата на циклоспорин. Еверолимус и сиолимус повлияват незначително фармакокинетиката на циклоспорин. Едновременното прилагане с циклоспорин сигнификантно повишава нивата на еверолимус и сиолимус в кръвта.

Необходимо е повишено внимание, когато циклоспорин се прилага заедно с *калий-съхраняващи диуретици, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, ангиотензин II рецепторни антагонисти* и *калий-съдържащи лекарствени продукти*, тъй като те могат да доведат до значително повишаване на нивата на калий (вж. точка 4.4).





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

Едновременното прилагане на *босентан* и циклоспорин при здрави доброволци повишава експозицията на босентан няколко пъти и понижава с 35% експозицията на циклоспорин. Не се препоръчва едновременното прилагане на циклоспорин и босентан (вж. по-горе подточка "Лекарства, които понижават нивата на циклоспорин" и точка 4.3).

Многократното прилагане на *амбрисентан* и циклоспорин при здрави доброволци води до приблизително двукратно повишаване на експозицията на амбрисентан, докато експозицията на циклоспорин се повишава незначително (приблизително 10%).

Наблюдава се **сигнификантно** повишаване на експозицията на *антрациклиновите антибиотици* (напр. *доксорубицин*, *митоксантрон*, *даунорубицин*) при онкологични пациенти, при които се прилагат едновременно интравенозно антрациклинови антибиотици и високи дози циклоспорин.

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

#### Педиатрична популация

Проучвания 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 със Sandimmun Neoral при бременни жени е ограничен. Бременните, при които след трансплантация се провежда имunosупресивно лечение, включително с циклоспорин или циклоспоринови производни, са изложени на повишен риск от преждевременно раждане (<37 седмици).

Налични са ограничен брой наблюдения при деца на възраст до 7 години, изложени на циклоспорин *in utero*. Бъбречната функция и артериалното налягане при тези деца са нормални. Въпреки това, няма задоволителни и добре контролирани проучвания при бременни жени и поради тази причина Sandimmun Neoral не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако потенциалните ползи за майката не оправдават потенциалния риск за плода. Съдържанието на алкохол в Sandimmun Neoral трябва също да се има предвид при бременни жени (вж. точка 4.4).

#### Кърмене

Циклоспорин преминава в кърмата. Съдържанието на алкохол в Sandimmun Neoral също трябва да се има предвид при жени, които кърмят (вж. точка 4.4). Майки, подложени на лечение със Sandimmun Neoral не трябва да кърмят, поради потенциалния риск Sandimmun Neoral да предизвика сериозни нежелани лекарствени реакции у новороденото/кърмачето. Трябва да се вземе решение, дали да се преустанови кърменето или да се спре приема на лекарството, като се има предвид колко важно е лекарството за майката.

#### Фертилитет

Има ограничени данни относно влиянието на Sandimmun Neoral върху фертилитета при хора (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Няма данни за ефектите на Sandimmun Neoral върху способността за шофиране и работа с машини.



#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Обобщение на профила за безопасност

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

Много нежелани реакции, свързани с циклоспориновата терапия са дозозависими и търпят обратно развитие при намаляване на дозата. При различните показания общият спектър на нежеланите реакции е най-общо еднакъв, но има разлики в честотата и тежестта им. В резултат на високите начални дози и дълготрайната поддържаща терапия, изискваща се след трансплантация, нежеланите реакции са по-чести и обикновено по-тежки при трансплантирани пациенти, отколкото при пациенти с други индикации.

##### Инфекции и инфестации

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

##### Неоплазми - доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)

При пациенти, които са на лечение с имunosупресанти, включително с циклоспорин и циклоспорин-съдържащи режими, съществува повишен риск от развитие на лимфоми или лимфопролиферативни разстройства и други злокачествени образувания, особено на кожата. Честотата на злокачествените образувания се увеличава с интензитета и продължителността на терапията (вж. точка 4.4). Някои злокачествените образувания могат да бъдат фатални.

##### Таблично обобщение на нежеланите лекарствени реакции от клиничните изпитвания

Нежеланите лекарствени реакции от клиничните изпитвания (Таблица 2) са изброени съгласно MedDRA по системно-органични класове. В рамките на всеки системно-органичен клас са групирани по честота, като най-честите са първи. При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите ефекти са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Освен това, 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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

**Таблица 2: Нежелани лекарствени реакции от клинични изпитвания**

##### **Нарушения на кръвта и лимфната система**

|                       |  |
|-----------------------|--|
| Чести                 | Левкопения   |
| Нечести               | Тромбоцитопения, анемия  |
| Редки                 | Хемолитично уремичен синдром, микроангиопатична хемолитична анемия |
| С неизвестна честота* | Тромботична микроангиопатия, тромботична тромбоцитопенична пурпура |

##### **Нарушения на метаболизма и храненето**

|             |   |
|-------------|---|
| Много чести | Хиперлипидемия  |
| Чести       | Хипергликемия, анорексия, хиперурикемия, хиперкалиемия, хипомагниемия |

##### **Нарушения на нервната система**

|             |                       |
|-------------|-----------------------|
| Много чести | Тремор, главоболие    |
| Чести       | Конвулсии, парестезии |



|  |   |
|--|---|
| Нечести  | Енцефалопатия, включително синдром на задна обратима енцефалопатия (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome) (PRES), признаци и симптоми като конвулсии, обърканост, дезориентация, забавени реакции, тревожност, безсъние, зрителни нарушения, кортикална слепота, кома, пареза и церебеларна атаксия |
| Редки  | Моторна полиневропатия  |
| Много редки  | Едем на оптичния нерв, включително оток на папилата с възможно зрително увреждане вследствие на доброкачествено повишаване на вътречерепното налягане   |
| С неизвестна честота*  | Мигрена   |
| <b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>                                  |   |
| С неизвестна честота*  | Увреждане на слуха <sup>#</sup>   |
| <b>Съдови нарушения</b>  |   |
| Много чести  | Хипертония  |
| Чести  | Почервявяване   |
| <b>Стомашно-чревни нарушения</b>                                       |   |
| Чести  | Гадене, повръщане, стомашен дискомфорт/болка, диария, гингивална хиперплазия, пептична язва   |
| Редки  | Панкреатит  |
| <b>Хепатобилиарни нарушения</b>  |   |
| Чести  | Нарушаване на чернодробната функция (вж. точка 4.4)   |
| С неизвестна честота*  | Хепатотоксичност и чернодробно увреждане, включително холестаза, жълтеница, хепатит и чернодробна недостатъчност, понякога с фатален изход (вж. точка 4.4)  |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>                          |   |
| Много чести  | Хирзутизъм  |
| Чести  | Акне, хипертрихоза  |
| Нечести  | Алергичен обрив   |
| <b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b> |   |
| Чести  | Миалгия, мускулни крампи  |
| Редки  | Мускулна слабост, миопатия  |
| С неизвестна честота*  | Болка в долните крайници  |
| <b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>                       |   |
| Много чести  | Бъбречна дисфункция (вж. точка 4.4)   |
| <b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>              |   |
| Редки  | Менструални нарушения, гинекомастия   |
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>                |   |
| Чести  | Пирексия, умора   |
| Нечести  | Оток, повишаване на теллото   |

\* Нежелани реакции, съобщени по време на постмаркетинговия опит, където честотата на НЛР е неизвестна поради липсата на общ знаменател.

<sup>#</sup> В постмаркетинговата фаза е съобщено увреждане на слуха при пациенти с високи нива на циклоспорин.

#### Други нежелани лекарствени реакции, съобщени по време на постмаркетинговия опит

Има провокирани и спонтанни постмаркетингови съобщения за хепатотоксичност и чернодробно увреждане, включително холестаза, жълтеница, хепатит и чернодробна недостатъчност при пациенти, лекувани с циклоспорин. Повечето съобщения са от пациенти със значима коморбидност, подлежащи състояния и други смущаващи фактори включително инфекциозни усложнения и комедикация с хепатотоксичен потенциал. В някои случаи предимно при трансплантирани пациенти, се съобщава и за фатален изход (вж. точка 4.4).



### Остра и хронична нефротоксичност

Пациентите, провеждащи лечение с калциневринови инхибитори, включително циклоспорин и циклоспоринови производни са изложени на повишен риск от развитие на остра или хронична бъбречна недостатъчност. Има съобщения от клинични изпитвания и от постмаркетинговия опит, свързани с употребата на Sandimmun Neoral. Случаите на остра нефротоксичност са свързани с нарушения в йонната хомеостаза като хиперкалиемия, хипомагнезиемия и хиперурикемия. Случаите на хронични морфологични промени са свързани с артериоларна хиалиноза, тубулна атрофия и интерстициална фиброза (вж. точка 4.4).

### Болка в долните крайници

Изолирани случаи на болка в долните крайници са били съобщени във връзка с циклоспорин. Болката в долните крайници също е отбелязана като част от калциневрин-инхибитор индуцирания болков синдром (Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome - CIPS).

### Педиатрична популация

Клиничните проучвания, включващи деца на възраст над 1 година, са със сравним профил на безопасност с този при 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 националния регулаторен орган на адрес:

### **България**

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

## **4.9 Предозиране**

Пероралната LD<sub>50</sub> на циклоспорин е 2 329 mg/kg при мишки, 1 480 mg/kg при плъхове и > 1 000 mg/kg при зайци. Интравенозната LD<sub>50</sub> на циклоспорин 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. Пероралните дози на циклоспорин до 10 g (около 150 mg/kg) се понасят с относително по-малки клинични последици, такива като повръщане, сънливост, главоболие, тахикардия, и при малко на брой пациенти, умерено тежко, обратимо нарушение на бъбречната функция. Обаче, сериозни симптоми на интоксикация са докладвани вследствие на инцидентно парентерално предозиране с циклоспорин при недоносени бебета.

### Лечение

При всички случаи на предозиране, трябва да се предприемат общо поддържащи мероприятия и да се лекуват симптомите. Принудително повръщане и промивка на стомаха могат да бъдат ефикасни през първите няколко часа след пероралния прием. Циклоспоринът не се подава лесно на диализа, нито се елиминира лесно чрез хемоперфузия с активен въглен.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**



Фармакотерапевтична група: Имуносупресивни средства, калциневринови инхибитори, АТС код: L04AD01

Циклоспорин (известен също като циклоспорин А) е цикличен полипептид, съставен от 11 аминокиселини. Представява мощно имуносупресивно средство, което при експерименти с животни удължава срока на преживяване на алогенни трансплантанти на кожа, сърце, бъбрек, панкреас, костен мозък, тънко черво или бял дроб. Проучванията показват, че циклоспоринът потиска развитието на клетъчно-медираните имунни реакции, включително имунитета на алографта, кожна свръхчувствителност от забавен тип, експериментален алергичен енцефаломиелит, адювантен артрит на Фройнд, реакцията на присадката срещу приемателя (graft versus host disease - GVHD), както и Т-клетъчно зависимото образуване на антитела. На клетъчно ниво той инхибира продукцията и освобождаването на лимфокини, включително интерлевкин 2 (Т-клетъчен растежен фактор, TCGF). Очевидно циклоспоринът блокира лимфоцити във фаза G<sub>0</sub> или G<sub>1</sub> на клетъчния цикъл и потиска антиген-провокираното освобождаване на лимфокини от активираните Т-клетки.

Всички налични данни показват, че циклоспорин оказва специфично и обратимо въздействие върху лимфоцитите. За разлика от цитостатиците, той не потиска хемопоезата и не влияе върху функцията на фагоцитите.

Благодарение на приложението на циклоспорин за профилактика и лечение на отхвърляне на трансплантанта и реакцията на трансплантата срещу приемателя са извършени успешни органни и костно-мозъчни трансплантации. Циклоспорин е прилаган успешно както при хепатит С вирус (HCV) позитивни, така и при HCV негативни чернодробно трансплантирани пациенти. Благоприятни ефекти от терапията с циклоспорин са наблюдавани при редица заболявания с доказана или предполагаема аутоимунна етиология.

Педиатрична популация: Циклоспорин е доказал своята ефикасност при кортикостероид-зависим нефротичен синдром.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорално прилагане на Sandimmun Neoral пикова плазмена концентрация на циклоспорин се достига в рамките на 1-2 часа. Абсолютната перорална бионаличност на циклоспорин след прилагане на Sandimmun Neoral е 20 до 50%. Наблюдава се около 13 и 33% понижение на AUC и C<sub>max</sub> при прилагане на Sandimmun Neoral с храни с високо съдържание на мазнини. Връзката между приложената доза и експозицията (AUC) на циклоспорин е линейна в рамките на терапевтичния дозов интервал. Междувидовата и вътревидовата вариабилност на AUC и C<sub>max</sub> е приблизително 10-20%. Sandimmun Neoral разтвор и желатинови капсули са биоеквиваленти.

Прилагането на Sandimmun Neoral води до 59% по-висока C<sub>max</sub> и приблизително 29% по-висока бионаличност отколкото Sandimmun. Наличните данни показват следното: при преминаване 1:1 от Sandimmun меки желатинови капсули към Sandimmun Neoral меки желатинови капсули, средните концентрации в пълна кръв са сравними и в желатиния терапевтичен интервал. Прилагането на Sandimmun Neoral повлиява благоприятно линейността на експозицията на циклоспорин (AUC<sub>0-12</sub>). Той предлага по-постоянен профил на абсорбция, който не се влияе от приема на храна и от ритъма на деня за разлика от Sandimmun.

### Разпределение

Циклоспорин се разпределя в голяма степен извън обема на циркулиращата кръв, с дневен обем на разпределение от 3,5 l/kg. В кръвта 33 до 47% е наличен в плазмата, 4 до 12% в лимфоцитите, 5 до 12% в гранулоцитите и 41 до 58% в еритроцитите. В плазмата приблизително 90% е свързан с протеините, предимно с липопротеините.



### Биотрансформация

Циклоспорин се метаболизира в голяма степен до приблизително 15 метаболита. Метаболизмът се осъществява главно в черния дроб чрез цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и основният път на метаболизиране включва моно- и дихидроксилиране и N-деметиране на различни участъци от молекулата. Всички идентифицирани метаболити съдържат цялостната пептидна структура на основното вещество, някои притежават по-слаба имуносупресивна активност (до една десета от тази на непромененото лекарство).

### Елиминиране

Елиминирането е предимно чрез жлъчката, едва 6% от пероралната доза се екскретира в урината и само 0,1% от екскретираното в урината е в непроменен вид.

Данните за крайния полуживот са противоречиви и са в пряка зависимост от метода на изследване и таргетната популация. Крайният полуживот варира от 6,3 часа при здрави доброволци до 20,4 часа при пациенти с тежко чернодробно заболяване (вж. точки 4.2 и 4.4). Полуживотът при бъбречно трансплантирани пациенти е приблизително 11 часа, с интервал между 4 и 25 часа.

### Специални популации

#### Пациенти с бъбречно увреждане

В проучване, проведено при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, системният клирънс е приблизително две трети от средния системен клирънс при пациентите с нормална бъбречна функция. По-малко от 1% от приложената доза може да бъде отстранена чрез диализа.

#### Пациенти с чернодробно увреждане

Може да се наблюдава 2 до 3 пъти повишаване на експозицията на циклоспорин при пациенти с чернодробно увреждане. В проучване при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, с биопсично доказана цироза, крайният полуживот е 20,4 часа (интервал между 10,8 до 48,0 часа) спрямо 7,4 до 11,0 часа при здрави индивиди.

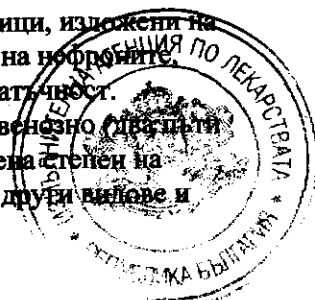
### Педиатрична популация

Фармакокинетичните данни от приложението на Sandimmun Neoral или Sandimmun при педиатрични пациенти са много ограничени. При 15 бъбречно-трансплантирани пациенти на възраст 3-16 години, клирънсът на циклоспорин от пълна кръв след интравенозно приложение на Sandimmun е  $10,6 \pm 3,7$  ml/min/kg (определен чрез: Cyclo-trac специфичен имуоензимен метод). В проучване при 7 бъбречно трансплантирани пациенти на възраст 2-16 години клирънсът на циклоспорин варира от 9,8-15,5 ml/min/kg. При 9 чернодробно трансплантирани пациенти на възраст 0,65-6 години клирънсът е  $9,3 \pm 5,4$  ml/min/kg (определен чрез: HPLC метод). При сравнение с възрастни трансплантирани пациенти, разликата в бионаличността между Sandimmun Neoral и Sandimmun при деца е сравнима с тази, наблюдавана при възрастни.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Циклоспорин не показва мутагенен и тератогенен ефект за стандартните тест-системи при перорално приложение (плъхове до 17 mg/kg и зайци до 30 mg/kg дневно перорално). При токсични дозировки (плъхове- 30 mg/kg и зайци- 100 mg/kg дневно, перорално) циклоспорин е бил ембрио- и фетотоксичен, което се проявява като повишена пре- и постнатална смъртност, редуцирано тегло на плода и изоставане в скелетното развитие.

В две публикувани изследователски проучвания, зайци на възраст до 35 седмици, изложени на циклоспорин *in utero* (10 mg/kg дневно подкожно) са показали понижен брой на новородените, бъбречна хипертрофия, системна хипертония и прогресивна бъбречна недостатъчност. Бременни плъхове, които са получавали циклоспорин 12 mg/kg/дневно интравенозно (два пъти препоръчителната интравенозна доза при човек) са имали зародиши с повишена степен на поява на камерен преграден дефект. Тези находки не са били установени при други видове и



тяхната валидност при хора е неизвестна. Не се наблюдава увреждане на фертилитета в проучвания при мъжки и женски плъхове.

Циклоспорин е проучван в редица *in vitro* и *in vivo* изследвания за генотоксичност без данни за клинично значим мутагенен потенциал.

Проучвания за канцерогенност са проведени при мъжки и женски плъхове и мишки. В 78-седмично проучване при мишки, при дозировки от 1, 4 и 16 mg/kg дневно са открити доказателства за статистически значимо повишение на лимфоцитни лимфоми при женските екземпляри, а честотата на хепатоцелуларния карцином при средните дозировки при мъжките значително надвишава контролната стойност. В 24-седмично проучване при плъхове, проведено с дозировки от 0,5, 2 и 8 mg/kg дневно, при ниските дозировки, появата на аденоми на островните клетки в панкреаса значително надвишава контролната стойност. Хепатоцелуларни карциноми и аденоми на островните клетки на панкреаса не са били дозозависими.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Sandimmun Neoral 25 mg меки капсули

#### Съдържание на капсулата

Алфа-токоферол

Етанол, безводен

Пропиленгликол

Зърнени мастни-моно-ди-триглицериди

Макроголглицеролов хидроксистеарат / полиоксил 40 хидрогенирано рициново масло.

#### Обвивка на капсулата

Железен оксид черен (E172)

Титаниев диоксид (E171)

Глицерол 85%

Пропиленгликол

Желатин

#### Надпис

Карминова киселина (E120)

Алуминиев хлорид хексахидрат

Натриев хидроксид

Пропиленгликол

Хипромелоза / Хидроксипропил метилцелулоза 2910

Изопропанол / Изопропилов алкохол

Sandimmun Neoral 50 mg меки капсули

#### Съдържание на капсулата

Алфа-токоферол

Етанол, безводен

Пропиленгликол

Зърнени мастни-моно-ди-триглицериди

Макроголглицеролов хидроксистеарат / полиоксил 40 хидрогенирано рициново масло

#### Обвивка на капсулата

Титаниев диоксид (E171)

Глицерол 85%

Пропиленгликол

Желатин



**Надпис**

Карминова киселина (E120)  
Алуминиев хлорид хексахидрат  
Натриев хидроксид  
Пропиленгликол  
Хипромелоза / Хидроксипропил метилцелулоза 2910  
Изопропанол / Изопропилов алкохол

Sandimmun Neoral 100 mg меки капсули

**Съдържание на капсулата**

Алфа-токоферол  
Етанол, безводен  
Пропиленгликол  
Зърнени мастни-моно-ди-триглицериди  
Макроголглицеролов хидроксистеарат / полиоксил 40 хидрогенирано рициново масло.

**Обвивка на капсулата**

Железен оксид черен (E172)  
Титаниев диоксид (E 171)  
Глицерол 85%  
Пропиленгликол  
Желатин

**Надпис**

Карминова киселина (E 120)  
Алуминиев хлорид хексахидрат  
Натриев хидроксид  
Пропиленгликол  
Хипромелоза / Хидроксипропил метилцелулоза 2910  
Изопропанол / Изопропилов алкохол

**6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

**6.3 Срок на годност**

2 години

**6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага. Повишения на температурата до 30°C в продължение на максимум 3 месеца не оказват влияние върху качеството на продукта. Капсулите Sandimmun Neoral трябва да бъдат оставени в блистерната опаковка до употребата им. При отваряне на блистера се усеща характерна миризма. Това е нормално и не означава, че нещо не е наред с капсулата.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистерни опаковки с алуминий от двете страни, състоящи се от полиамид/алуминий/поливинилхлорид (PA/AL/PVC) от долната страна и алуминиево фолио от горната страна.

Sandimmun Neoral 25 mg, 50 mg и 100 mg меки капсули

Опаковка с 50 меки капсули





Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg, Германия

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandimmun Neoral 25 mg - 20010481  
Sandimmun Neoral 50 mg - 20010482  
Sandimmun Neoral 100 mg - 20010483

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

Дата на първо разрешаване: 21 юни 1994 г.  
Дата на последно подновяване: 21 април 2011 г.

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

30 ноември 2022 г.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна агенция по лекарствата [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

