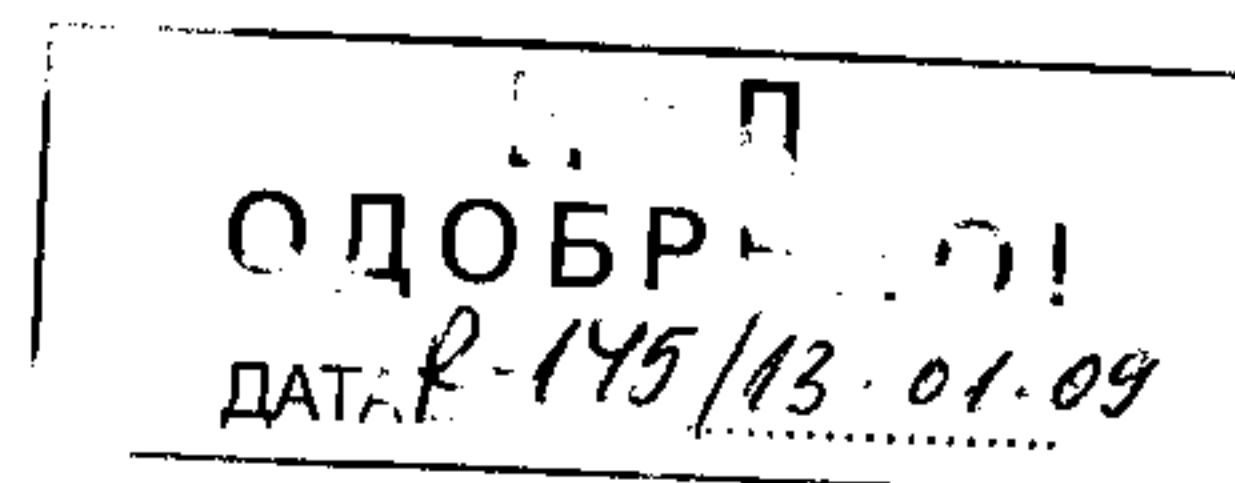


# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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



## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ciclosporin 100 mg в 1 ml разтвор.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор.  
Жълтеникава до жълто-кафява маслена течност.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### 1. Трансплантация

##### 1.1. Трансплантация на паренхимни органи

За предотвратяване и лечение на отхвърлянето на трансплантата след алогенна трансплантация на бъбреци, черен дроб, сърце, бял дроб, панкреас или комбинирана трансплантация на сърце и бял дроб.

За лечение на отхвърлянето на трансплантата при пациенти, които са били лекувани с други имunosупресори.

##### 1.2. Трансплантация на костен мозък

За предотвратяване отхвърлянето на трансплантата след трансплантация на костен мозък.

За профилактика или лечение на болестта предизвикана от реакцията на трансплантата срещу приемателя (Graft versus host disease – GVHD).

#### 2. Показания несвързани с трансплантацията

##### 2.1. Ендогенен увеит

- Активен, застрашаващ зрението интермедиерен или заден увеит от неинфекциозен произход, при който стандартната терапия е безрезултатна или предизвиква непреодолими странични ефекти.

- Увеит при болест на Бехчет с рецидивиращи възпалителни реакции.

След изключване на инфекциозна етиология (panuveitis, uveitis posterior, тежки случаи на uveitis intermedialis, увеит като част от системно заболяване напр. заболяване на Behcet, ювенилен ревматоиден артрит, симпатиков офталмит), ако общоприетото лечение е недостатъчно или е съпроводено с неприемливи нежелани лекарствени реакции.

##### 2.2. Нефротичен синдром

Резистентен на кортикостероиди и кортикозависим нефротичен синдром при възрастни и деца, дължащ се на заболявания на гломерулния апарат, огнищна сегментна гломерулосклероза или мембранозен гломерулонефрит.



Equoral може да бъде използван за постигане и поддържане на ремисия както и за поддържане на ремисия постигната с кортикостероиди, което позволява тяхното спиране.

### *2.3. Ревматоиден артрит*

Лечение на тежък, активен ревматоиден артрит при пациенти, чиято стандартна терапия с бавно действащи антиревматични средства е неефективна или неподходяща.

### *2.4. Псориазис*

Лечение на пациенти с тежък псориазис, чиято стандартна терапия е неефективна или неподходяща.

### *2.5. Атопичен дерматит*

Пациенти с тежък атопичен дерматит, при които е необходимо системно лечение.

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

Дневната доза на Equoral трябва винаги да бъде разделена на две отделни дози приложени през интервал от 12 часа (сутринта и вечерта). Нивата на циклоспорина в кръвта трябва да бъдат редовно проследявани. Постигнатите нива служат при отделните пациенти само като ръководство за определяне на подходящата дозировка за достигане на изискваните прицелни концентрации. Поради различната бионаличност установена при различните съдържащи циклоспорин лекарства за перорално приложение, то е невъзможно пациентите да бъдат прехвърлени от един перорален циклоспорин съдържащ лекарство към друг без достатъчно мониториране нивата на циклоспорина в кръвта, на серумния креатинин и кръвното налягане.

### Трансплантации на паренхимни органи

Лечението с Equoral трябва да започне 12 часа преди операцията в доза 10-15 mg/kg дневно, разделена на две отделни дози (сутрин и вечер). Тази дневна доза трябва да се запази 1-2 седмици преди операцията и тогава дозата трябва постепенно да се намали съобразно концентрациите на циклоспорина в кръвта до поддържаща доза от 2-6 mg/kg дневно, разделена на две отделни дози приложени сутрин и вечер. Корекции и приспособяване на дозировката трябва да се извърши на базата на мониторираните концентрации на циклоспорина и бъбречната функция.

Ако Equoral се приложи заедно с други имunosупресори (напр. кортикостероиди или като част от тройна или четворна комбинация) могат да се използват по-ниски дози в началото на лечението (3 до 6 mg/kg дневно, разделени на две отделни дози приложени сутринта и вечерта).

### Трансплантации на костен мозък

В повечето случаи се предпочита интравенозна инфузия на циклоспорин като препоръчваната доза е 3-5 mg/kg дневно. Тази доза на инфузиране се запазва за периода непосредствено след трансплантацията (максимум 2 седмици) и тогава тя се замества от перорално поддържащо лечение с дневна доза от около 12,5 mg/kg дневно. В случай на стомашно-чревни нарушения, които могат да намалят резорбцията е възможно да се прилагат по-високи перорални дози или циклоспорина да се приложи венозно.

Ако се използват в началото на лечението перорални дози, то препоръчваната доза на Equoral е 12,5-15 mg/kg дневно. Тази дозировка трябва да започне един ден преди трансплантацията и да се продължи с поддържащо лечение поне 3 месеца (за предпочитане 6 месеца). След това дозата постепенно се намалява докато лечението се прекрати 1 година след трансплантацията.

При някои пациенти може да се наблюдава реакция на присадката и пациента след спиране на лечението с Equoral. Налице е обикновено благоприятен отговор към подновеното лечение. Дозите за лечение на умерено и хронично GVDH са ниски.

### Ендогенен увеит

Началната перорална доза за постигане на ремисия на болестта е 5 mg/kg дневно, разделена на две отделни дози прилагани докато се постигне ремисия на активния увеит и по-добра зрителна



активност. При упорити случаи дозата може да се увеличи временно максимум до 7 mg/kg дневно.

За постигане на ремисия или овладяване на остро възпаление на окото може да се добави системно лечение с кортикостероиди в дневни дози равни на 0,2 до 0,6 mg/kg преднизон, ако ефекта на Equoral в хода на лечението е недостатъчен.

По време на поддържащото лечение дозите трябва да се намалят до най-ниското ефективно ниво, така че по време на ремисия да не надвишават 5 mg/kg дневно.

#### Нефротичен синдром

Ако бъбречната функция, с изключение на албуминурия, е нормална тогава препоръчаната доза за постигане на ремисия е 5 mg/kg дневно за възрастни и 6 mg/kg дневно за деца. При пациенти с увредена бъбречна функция началната доза не трябва да надвишава 2,5 mg/kg дневно. Ако ефектът от лечението с Equoral е неудовлетворителен се препоръчва да се комбинира с ниски перорални дози на кортикостероиди, особено при резистентни на кортикостероиди пациенти. Ако състоянието на пациента не се подобри след 3 месечно приложение на Equoral лечението с продукта трябва да се прекрати.

Дозите трябва по-нататък да се модифицират съобразно ефективността (протеинурия) и безопасността (серумния креатинин) до достигане на най-ниската поддържаща концентрация. Дозите обаче не трябва да надвишават 5 mg/kg дневно при възрастни и 6 mg/kg дневно при деца.

При поддържащото лечение дозата постепенно се намалява, докато се постигне най-ниската ефективна концентрация.

#### Ревматоиден артрит

Началното лечение трябва да продължи 12 седмици. През първите 6 седмици от лечението се препоръчва доза от 3 mg/kg дневно, разделена на две отделни дози (приложени сутринта и вечерта). Ако клиничният ефект е незадоволителен дневната доза може постепенно да се повиши съобразно индивидуалната поносимост на пациента, но не трябва да надвишава 4 mg/kg дневно. Дозата за поддържащо лечение трябва да бъде индивидуално тествана съобразно поносимостта на пациента към лекарството.

Equoral може да се прилага в комбинация с ниски дози кортикостероиди или нестероидни антиревматични средства, но при комбинираното лечение резултата може да се получи от фармакодинамичното взаимодействие между циклоспорина и нестероидните антиревматични средства.

#### Псориазис

Началната доза за постигане на ремисия на болестта е 2,5 mg/kg дневно, разделена на две отделни дози приложени сутринта и вечерта. Ако състоянието на пациента не се подобри след 1 месец приложение на Equoral дневната доза може постепенно да се повиши, но не трябва да надвишава 5 mg/kg дневно. Ако състоянието на пациента не се подобри след 6-седмично прилагане на доза 5 mg/kg дневно или ако активното вещество не съответства на указанията за безопасност, лечението с Equoral трябва да се прекрати.

Дози от 5 mg/kg дневно се прилагат на пациенти, чието здравословно състояние изисква бързо подобрение. Лечението с Equoral може да се прекрати след постигане на задоволителен терапевтичен ефект. В случай на рецидив лечението с Equoral започва отново, използвайки ефективната преди това доза. При някои пациенти обаче е необходимо продължително лечение. При поддържащо лечение дозите трябва да бъдат индивидуално тествани до най-ниското ефективно ниво, но не трябва да надвишават 5 mg/kg дневно.

#### Атопичен дерматит

Лечението е строго индивидуално в съгласие с изменчивостта на заболяването. Препоръчаната дневна доза е 2,5 до 5 mg/kg дневно приложена в две дневни дози в продължение максимум на 8 седмици. Ако началната доза от 2,5 mg/kg дневно не води до задоволителен терапевтичен ефект в течение на 2 седмици дозата може бързо да се повиши до максимална доза от 5 mg/kg дневно. При тежки случаи бърз терапевтичен ефект може да се



постигне, ако лечението започне веднага с доза 5 mg/kg дневно. След постигане на задоволителен терапевтичен ефект дозата трябва постепенно да се намали и ако състоянието на пациента позволява това, то лечението с Equoral трябва да се прекрати. Възможно влошаване може да се наблюдава при по-нататъшно лечение с Equoral.

### ДЕЦА

При деца дозировката е същата както при възрастни  
Разтворът трябва да се прилага при деца над 1 годишна възраст.

### ПО-ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ

При по-възрастните пациенти се наблюдава по-често наличието на хипертония и увеличение на серумните нива на креатинина с повече от 50% над основното ниво след 3-4 месечно лечение. Затова е необходимо повишено внимание при дозиране на Equoral и мониториране на серумните нива на креатинина и нивата на циклоспорина в кръвта.

### ПАЦИЕНТИ НА ХЕМОДИАЛИЗА

Не е необходимо приспособяване на дозите на продукта при пациенти по време или след хемодиализа.

### ДОЗИРОВКА ПРИ НЯКОИ ПАТОЛОГИЧНИ СЪСТОЯНИЯ

При пациенти с кистозна фиброза на белите дробове или захарен диабет се налага прилагането на значително по-високи дози, отколкото при други пациенти. Циклоспоринът предизвиква развитието на токсичност върху ЦНС при пациенти с хипохолестеролемия, затова се препоръчват по-ниски дози (50% намаление на дозата при 50% намаление на серумния холестерол). При затлъстели пациенти се прилагат дози съобразно идеалното телесно тегло, а не съобразно тяхното действително телесно тегло.

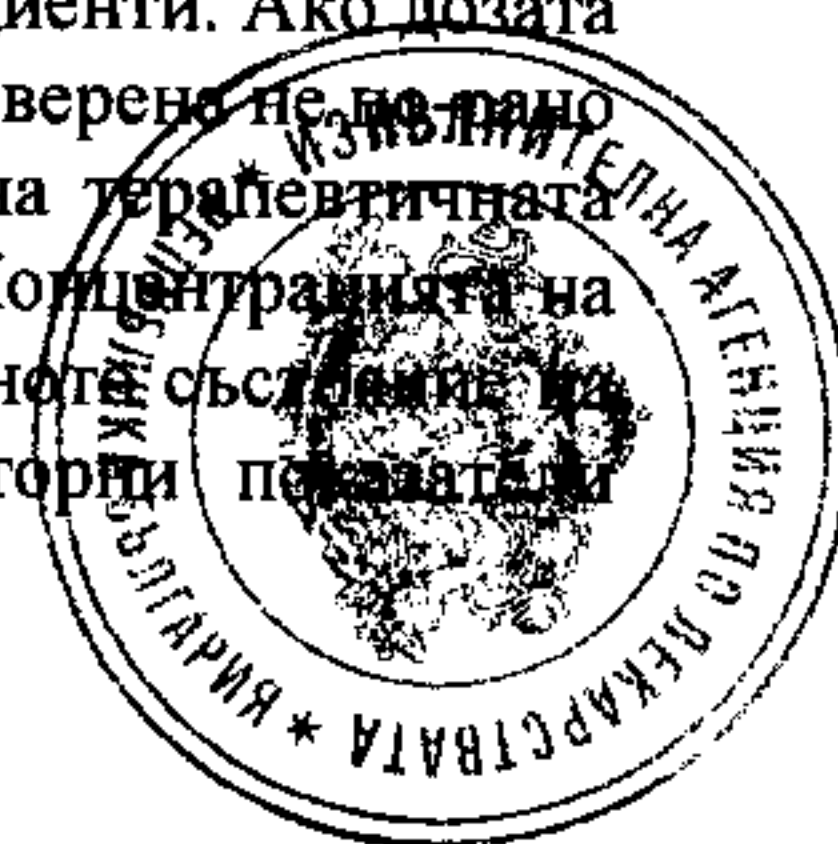
### Начин на приложение

Лекарствения продукт трябва да се прилага редовно на всеки 12 часа винаги по едно и също време с приема на храна (преди, по време или след хранене).

Не се препоръчва да се пие сок от грейпфрут 1 час преди прилагането на продукта.

### Мониторирани концентрации в кръвта

Мониториране концентрацията на циклоспорина в кръвта е съществена част от лечението. Концентрациите на циклоспорина в цялостна кръв се мониторират за предпочитане чрез методи използващи моноклонални антители (измервайки концентрациите на оригиналното лекарство), а така също и чрез използване метода на HPLC. Отначало мониторирането на пациентите след трансплантация може да бъде извършено използвайки специфични моноклонални антители или паралелна оценка използвайки специфични и неспецифични моноклонални антители с оглед да се гарантира достатъчна имunosупресия. В общата практика концентрациите на циклоспорина са определяни в цялостна проба кръв използвайки метода RIA (радиоимунологично определяне) по време на минимална концентрация в кръвта т.е. преди прилагането на следващата доза. Методът на RIA използва моноклонални антители и определя концентрацията на циклоспорина и неговите метаболити. Диапазона на терапевтичната концентрация не е точно определена като препоръчания порядък се определя чрез доставените от производителя апарати. Концентрацията на циклоспорина в кръвта трябва да се определя два пъти седмично през първите две седмици след трансплантацията, един път седмично от 3-та до 6-та седмица и един път в продължение на 2 или 3 месеца на амбулаторни пациенти. Ако дозата бъде променена концентрацията на циклоспорина в кръвта трябва да бъде проверена не по-рано от два дни. За пациенти страдащи от автоимунни заболявания границите на терапевтичната концентрация не са уеднаквени и трябва да бъдат преценени индивидуално. Концентрацията на циклоспорина в кръвта е само един от многото фактори определящи клиничното състояние на пациента и затова тези резултати заедно с други клинични и лабораторни показатели представляват просто ръководство за приспособяване на дозировката.



### 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към циклоспорин или към друга съставка на лекарствения продукт.  
Деца под 1 годишна възраст.

При показания несвързани с трансплантация продуктът не трябва да се прилага на пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция (освен нефротичен синдром), с увредена чернодробна функция, с хипертония без достатъчен ефект от лечението, с инфекции (особено пациенти с herpes zoster поради риск от генерализиране и варицела) или пациенти със злокачествени тумори.

Едновременно лечение с продукти съдържащи tacrolimus.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Equoral трябва да се предписва само от лекари, които имат достатъчен опит с имunosупресивно лечение и могат да се грижат за пациента включително редовни общи изследвания, измерване на кръвното налягане и контролиране безопасността на лабораторните показатели. Пациентите след трансплантация трябва да бъдат лекувани за улеснение с лабораторна апаратура и подходяща среда. Лекарят отговорен за поддържащото лечение трябва да има точна информация необходима за мониториране на пациента.

По време на продължително приложение на Equoral е необходимо да се мониторира показателите на бъбречната функция (креатинин в плазмата, урея, пикочна киселина), чернодробната функция, кръвното налягане и серумната концентрация на калия.

Equoral може да увреди бъбречната функция и затова е препоръчително да се определя нивото на серумния креатинин преди започването на лечение с поне две измервания. През първите 3 месеца на лечение серумният креатинин трябва да се мониторира през двуседмични интервали. Ако нивата на креатинина остават стабилни през следващия период и остават на приемливи нива, то интервалът между отделните мониторираня може да се удължи. При пациенти с нефротичен синдром с частично увредена бъбречна функция нивата на креатинина трябва да се мониторира през едоседмични интервали. Ако има повече от едно измерване показващо, че нивото на креатинина се е увеличило с повече от 30% в сравнение с изходното състояние, то дозата трябва да бъде намалена с 25 до 50%. Тази препоръка е приложима дори ако нивата на креатинина останат в рамките на нормалния лабораторен обхват. Ако намалявайки дозата не се наблюдава никакъв ефект в течение на един месец, то лечението с Equoral трябва да се спре. При продължително лечение е възможно да се наблюдават промени в бъбречната структура при някои пациенти (напр. интерстициална фиброза). При пациенти след бъбречна трансплантация това трябва да бъде разграничено от промените наблюдавани в резултат на реакциите на хронично отхвърляне на трансплантата. При трансплантации дозировката се определя съобразно достигнатите концентрации на циклоспорина в кръвта. Евентуалната нефротоксичност може да бъде повлияна чрез приспособяване на дозировката с цел намаляване концентрацията на циклоспорина докато се поддържа обща имunosупресия. Промените в бъбречната структура могат да се наблюдават при пациенти, които страдат от кортикозависима нефропатия с минимални промени дори ако при тях серумната концентрация на креатинина е нормална. По тази причина трябва да се обсъди бъбречна биопсия при такива пациенти, които са лекувани с циклоспоринови продукти повече от 1 година.

При автоимунни заболявания най-високата използвана доза може да се промени съобразно концентрацията на серумния креатинин. Ако серумната концентрация на креатинина се увеличи с повече от 30% над изходното ниво, тогава дозата на Equoral трябва да се намали. Ако концентрацията на креатинина не се намали дори след намаление на дозата, тогава прилагането на Equoral трябва да се спре.

Подобно на продължителното лечение с други имunosупресори е необходимо да се обсъди повишения риск от лимфопролиферативни заболявания. Equoral не трябва да се прилага заедно с други имunosупресори с изключение на кортикостероиди. Неговото комбиниране с други имunosупресори може да предизвика изразена имunosупресия, което може да доведе до висока податливост към инфекция и образуването на лимфоми.



Както при другите имunosупресори лечението с циклоспорин води до предразположение към развитието на различни инфекции и затова е необходимо да се въведат достатъчно предпазни и терапевтични мерки, които да се приложат особено на пациенти използващи комбинирано имunosупресивно лечение.

Наличието на злокачественост (особено на кожата) е наблюдавана при пациенти по време на едновременно прилагане на циклоспорин и стандартно лечение. В случай на атипични кожни лезии или очаквана злокачественост или преканцерози трябва да се извърши биопсично изследване на кожата преди започване на лечение с циклоспоринови продукти. Пациенти със злокачествени или преканцерозни изменения на кожата могат да бъдат лекувани с циклоспоринови продукти само след подходящо лечение на такива лезии или ако няма алтернативна ефективна терапия. При някои пациенти страдащи от псориазис и лекувани с циклоспоринови продукти е възможно да се наблюдават лимфопролиферативни заболявания, които обаче показват благоприятна реакция при незабавното спиране на лечението.

В зависимост от дозата Equoral може още да повиши нивото на билирубина в кръвта и понякога дори това на чернодробните ензими. Затова тези показатели служещи за оценка на бъбречната и чернодробната функции трябва да бъдат внимателно преценени. Ако има увеличение на стойностите тогава е необходимо приспособяване на дозировката.

Лечението с Equoral изисква редовен контрол на кръвното налягане. Ако се развие хипертония е необходимо да се започне подходящо лечение за предпочитане с антихипертензивни средства които не се намесват във фармакокинетиката на циклоспорина. Ако лечението не води до нормализиране на кръвното налягане то дозата на Equoral трябва да се намали.

Equoral може да предизвика обратимо повишение на концентрацията на липидите в кръвта. По тази причина се препоръчва да се измерват концентрациите на липидите в кръвта преди започване на лечение и след едномесечно приложение на Equoral. Ако концентрацията на липидите в кръвта се увеличи е необходимо да се обсъди намаляване на дозировката на Equoral и започване на диета която да ограничи приема на мазнини.

Лечението с Equoral може понякога да доведе до развитието на хиперкалиемия или да влоши вече съществуваща хиперкалиемия. Затова се препоръчва да се мониторира серумната концентрация на калия особено при пациенти със значимо увреждане на бъбречната функция. Пациенти лекувани с Equoral не трябва да консумират храни богати на калий, не трябва да се прилагат продукти съдържащи калий или калий-съхраняващи диуретици. Специално внимание се налага при пациенти страдащи от хиперурикемия.

Циклоспоринът може да увеличи екскрецията на магнезий, което може да доведе до симптоматична хипомагнезиемия особено по време на операции.

Затова се препоръчва да се контролират серумните нива на магнезия преди периода на трансплантация особено при пациенти с неврологични симптоми. Ако е необходимо може да се добави магнезий.

Ефективността от ваксинирането по време на лечението може да се намали и затова живи отслабени ваксини не трябва да се използват.

Ако се появят лимфопролиферативни заболявания лечението с Equoral трябва да се прекрати. Препоръчва се прилагането на метронидазол при хиперплазия на венците неповлияваща се от намаление на дозата.

Поради риск от рак на кожата пациентите не трябва да се излагат на слънце или ултравиолетова радиация по време на лечение с Equoral.

Не се препоръчва приложението на Equoral при деца с атопичен дерматит, поради твърде ограничения опит от приложението му при тази популация.

Пациентите в старческата възраст трябва да се лекуват само при наличието на инвалидизиращ атопичен дерматит, като стриктно се мониторира бъбречната функция.

Доброкачествената лимфопатия обикновено е свързана с появата на атопичен дерматит и отзвучава спонтанно в рамките на общото подобрение на заболяването. Наблюдаваната по време на лечението с циклоспорин лимфопатия трябва да се проследява редовно. При



лимфопатия, която персистира независимо от подобренето на основното заболяване, трябва да се направи биопсия като предпазна мярка за изключване на лимфом.

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

##### **4.5.1. Лекарствени взаимодействия**

Лекарства които могат да повишат нефротоксичността на циклоспорина:

Аминогликозидни антибиотици, амфотерицин В, кетоконазол, триметоприм, мелфалан, ципрофлоксацин, колхицин, цефалоспоринови антибиотици, нестероидни противовъзпалителни средства и АСЕ инхибитори, циметидин, ранитидин, такролимус.

Циклоспоринът увеличава ефекта на: хинидина и неговите производни, теофилина и неговите производни, натриевия валпроат и неговите производни.

Лекарства които могат да увеличат концентрацията на циклоспорина в кръвта чрез инхибиране на ензимите вземащи участие в метаболизма и екскрецията на циклоспорина (по-специално на цитохром Р450 IIIA):

Орални контрацептиви, глюкокортикоиди, макролидни антибиотици (еритромицин, кларитромицин, йозамицин), имидазолови и триазолови антимикотични средства (метронидазол, флуконазол, итраконазол и кетоконазол), H<sub>2</sub> – рецепторни антагонисти (ранитидин, циметидин), калциеви блокери (нифедипин, нимодипин, дилтиазем, никардипин, верапамил), флуорохинолони, пристинамицин, доксициклин, пропафенон, алопуринол, бромокриптин, даназол, метоклопрамид.

Едновременното прилагане на гореспоменатите лекарства с циклоспорин може да предизвика увеличение на нежеланите ефекти и особено на нефротоксичността.

Лекарства които могат да намалят концентрациите на циклоспорина в кръвта чрез индукция на ензимите, участващи в метаболизма и екскрецията на циклоспорина (по-специално на цитохром Р450 III A)

Небарбитурови антиепилептични средства (фенитоин, карбамазепин), барбитурати, бензодиазепини, бутирофенонови производни, естропрогестинови лекарства и естрогени включващи техни комбинации, октреотид, тиклопидин, аминоклутетимид, фенотиазини, рифампицин, изониазид, метамизол, триметоприм и венозно приложен сулфадимидин, орлистат и съдържащи St. John's Wort продукти.

Всички по-горе споменати лекарства трябва да се прилагат много внимателно едновременно с лечението с Equoral и когато се прилагат трябва по-често да се мониторира концентрацията на циклоспорина и серумния креатинин в кръвта.

Лекарства които могат да повишат риска от миопатия при едновременно приложение с циклоспорин: ловастатин, правастатин, колхицин, симвастатин, преднизолон, дигоксин.

Рискът от миопатия се увеличава, ако циклоспорина се прилага едновременно с тези лекарства. Ако при едновременно прилагане с Equoral се наблюдава мускулна болка или мускулна слабост трябва да се измерва нивото на креатин киназата поради риск от рабдомиолиза и остра бъбречна недостатъчност.

Тъй като нифедипинът може да предизвиква хипертрофия на венците той не трябва да се прилага едновременно с Equoral при пациенти с лезии на венците развити по време на имunosупресорно лечение с циклоспорин.

Ефектът от ваксинирането може да се намали по време на лечение с Equoral и затова не трябва да се използват живи отслабени ваксини при лечение с Equoral.

Лечението с Equoral може понякога да доведе до развитието на хиперкалиемия или да влоши по-рано съществуваща хиперкалиемия. Затова е необходимо да се мониторира серумната концентрация на калия особено при пациенти със значимо увреждане на бъбречната функция.



Ако се използва комбинацията циклоспорин/имипенем/циластатин повишената концентрация на циклоспорина може да доведе до невротоксични симптоми (състояние на объркване, тремор, възбуда). По тази причина концентрациите на циклоспорина трябва да се мониторира по-често при пациенти лекувани с тази комбинация и такива пациенти трябва да бъдат следени за наличието на нарушения във функцията на ЦНС.

Рискът от инфекции и лимфопролиферативни заболявания се увеличава, ако циклоспоринът се прилага едновременно с други имunosупресори. По тази причина циклоспоринът не трябва да се прилага заедно с други имunosупресори с изключението на кортикостероиди (ниски дози на преднизон) и азатиоприн. По-ниски дози на циклоспорин се използват, ако се комбинира с тези лекарства. Ако се използва тройна комбинация пациентите трябва да се мониторира за споменатите по-горе рискове.

#### **4.5.2. Взаимодействия с храна**

Ако циклоспоринът се приема едновременно с храна, то концентрацията на циклоспорина в кръвта може да се намали или увеличи поради взаимодействие на ниво резорбция. В някои случаи резорбцията не се повлиява. С оглед да се осигури еднаква резорбция за целия период на лечение с Equoral продукта трябва да се прилага в една и съща връзка с храненето. Храна с високо съдържание на мазнини може да индуцира чернодробните липази, което може да доведе до повишаване на концентрацията на циклоспорина в кръвта.

Флавононите които се съдържат в сока от грейпфрут повлияват цитохром P450 III A. Затова пиенето на сок от грейпфрут не се препоръчва един час преди прилагането на Equoral. Приемането на концентрирани алкохолни напитки в големи количества може да увеличи концентрацията на циклоспорина в кръвта при пациенти след бъбречна трансплантация.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

Не са установени тератогенни ефекти на циклоспорина върху експериментални животни. Не са наблюдавани мутагенни и генотоксични ефекти използвайки следните тестове: тест на Ames, тест V79-HGPRT, микроядрен тест на мишки и хамстери, тест на хромозомни отклонения в костен мозък на хамстери, ДНК тест в сперма на мишки. Само при едно *in vitro* проведено проучване, използвайки човешки лимфоцити бяха открити предизвикани промени в хроматина съпроводени с по-високи концентрации на циклоспорина в кръвта. Фетотоксични и ембриотоксични ефекти бяха наблюдавани при проучвания извършени на плъхове и зайци с циклоспорин в дози 2-5 пъти по-високи, отколкото препоръчаните дози при хора. Тези ефекти се проявяваха с увеличена пренатална и постнатална смъртност и намалено тегло на фетусите съпроводено със забавяне на скелетния растеж. Не се наблюдаваха леталитет при ембрионите или тератогенни ефекти след прилагане на препоръчаните дози.

Тъй като не са провеждани досега контролирани проучвания при бременни жени Equoral трябва да се използва по време на бременност само ако са налице особено важни причини.

Циклоспоринът може да преминава през плацентарната бариера. При предишни проучвания проведени на 116 бременни жени е установено

Преждевременно раждане наблюдавано при 47% от жените на които е прилаган циклоспорин по време на бременността. 90% от жените, които са имали трансплантация и повечето от тях са използвали циклоспорин през целия гестационен период. Бременностите бяха най-често усложнени (пре-екламписия, екламписия, преждевременно раждане, олигохидрамнион, нарушена фето-плацентарна функция). Малформации на фетусите бяха наблюдавани само при 7 жени водещи до загуба на плода при 2 случая (1,7%). Освен това бяха наблюдавани неонатални усложнения (27%), но връзка с лечението с циклоспорин не бе доказана.

Циклоспоринът се екскретира в кърмата. Не се препоръчва кърмене по време на лечение с Equoral поради евентуален риск от тежки нежелани ефекти върху детето (хипертензия, нефротоксичност, злокачественост).

#### **4.7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини**



Лекарствения продукт не засяга вниманието или способността за концентрация.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са най-често дозо-зависими и се повлияват положително от намалението на дозата.

**Най-честите нежелани реакции са:**

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: Хипертрихоза (наблюдава се при 21-50% от пациентите след бъбречна, чернодробна и сърдечна трансплантация)

Нарушения на нервната система: тремор (наблюдава се при 21-50% от пациентите след бъбречна, чернодробна и сърдечна трансплантация), чувство на парене по ръцете и краката (обикновено през първата седмица на лечението).

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

Нарушения на сърдечно-съдовата система: хипертония (особено при пациенти след сърдечна трансплантация). Случаите на хипертония (11,2-50%) зависят от много фактори и се повлияват от здравословното състояние на пациента (състояние на бъбречната функция, съпътстващо сърдечно заболяване) и едновременно приети лекарства (кортикостероиди и др.). Така, че е трудно да се определи причинно-следствената връзка между случаите на хипертония и лечението с циклоспорин. Хипертония се среща при приблизително 50% от пациентите след бъбречна трансплантация и повечето пациенти след сърдечна трансплантация.

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

Общи нарушения: умора

Стомашно-чревни нарушения: хиперплазия на венците (появява се при 4-16% от трансплантираните пациенти. След спиране на лечението с циклоспорин симптомите отслабват или напълно отзвучават след 1-2 месеца), стомашно-чревни нарушения (анорексия, гадене, повръщане, коремни болки, диария).



**Пациентите могат понякога да имат:**

Нарушения на нервната система: главоболие

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: акне, обрив от алергичен произход, едем

Лабораторни изследвания: хиперкалиемия (обърканост, изтръпване или сърбеж на ръцете, краката или устните, аритмия, затруднено дишане, нервност, умора или слабост, тежест в краката), хиперкалиемията може понякога да бъде свързана с хиперхлоремична метаболитна ацидоза, хиперурикемия, хипомагнезиемия (гърчове).

Стомашно-чревни нарушения: увеличение на телесното тегло, панкреатит

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

Сърдечни нарушения: аритмия (е обикновено най-ранния симптом на хиперкалиемията и се открива чрез ЕКГ).

**В редки случаи са наблюдавани:**

Нарушения на кръвта и лимфната система: левкопения и тромбоцитопения свързани понякога с микроангиопатична хемолитична анемия

Лабораторни изследвания: хиперлипидемия

Други: прояви на енцефалопатия (обърканост, нарушения на зрението, слуха, двигателната активност и съзнанието).

#### **4.9. Предозиране**

Има много малък опит от остро предозиране на циклоспорина. Лечението е симптоматично и се провеждат мерки сходни на тези при предозирането на други лекарства. Циклоспоринът може да бъде отстранен само чрез неспецифични методи, включително стомашна промивка с активен въглен, тъй като не може да се отстрани от организма чрез хемодиализа или хемоперфузия. Проявите на нефротоксичност или хепатотоксичност обикновено отслабват след намаляване на дозировката.

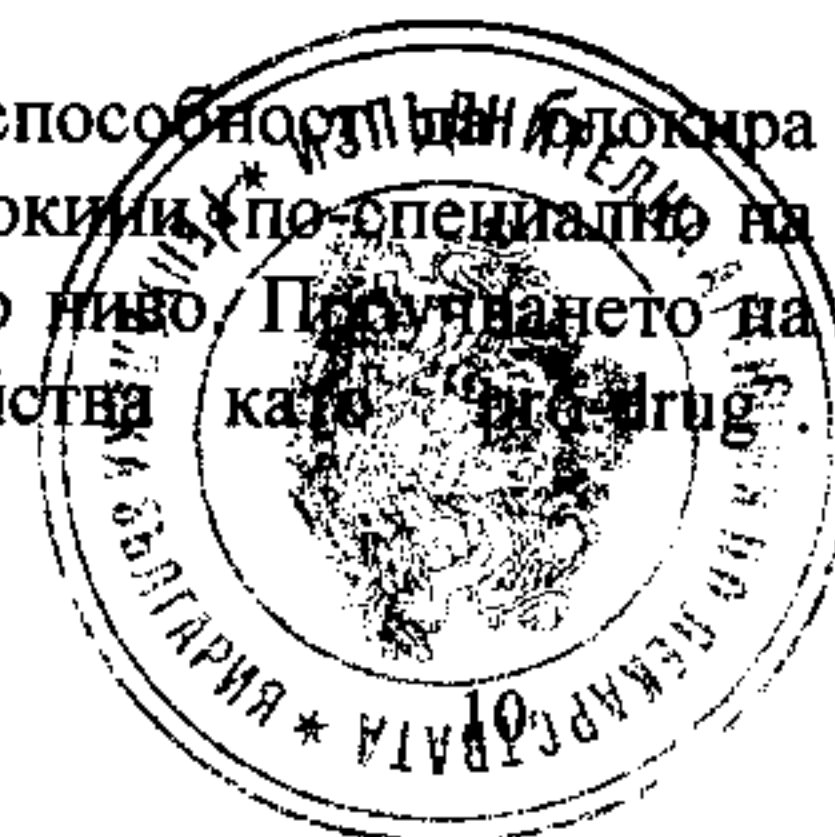
### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори  
ATC код: L04AD01

##### *Механизъм на действие*

Имуносупресивният ефект на циклоспорина се състои в неговата способност да блокира ранното активиране на Т-лимфоцитите и да инхибира синтеза на цитокини (по-специално на интерлевкин-2) или активирането на техните гени на транскрипционно ниво. Проучването на неговия механизъм на действие доказва, че циклоспоринът действа като „anti-drug“.



Циклоспоринът се свързва към неговия вътреклетъчно свързан протеин (циклофилин) и образува комплекс, който се свързва към вътреклетъчната фосфатаза (калциневрин) и инхибира нейната ензимна активност необходима за активирането на цитоплазмената субединица на ядрения фактор от активираните Т-лимфоцити (NFAT). Неактивираната клетъчна субединица на NFAT не може да проникне в ядрото на клетката и по този начин узряването на NFAT и NFAT-контролираната генна транскрипция за интерлевкин-2 остава блокирана.

#### *Фармакодинамични свойства свързани с използването на продукта*

Циклоспоринът е силен имunosупресор удължаващ преживяването на трансплантати на кожата, сърцето, бъбреците, панкреаса, костния мозък, тънките черва и бели дробове на експериментални животни. Циклоспоринът инхибира клетъчно-медирирани реакции включително имунни реакции към алотрансплантата, забавената свръхчувствителност на кожата, експериментален алергичен енцефаломиелит, адювантен артрит на Фройнд, реакцията на присадката и пациента (GVHD) и продукцията на Т-клетъчно зависимите антитела. На клетъчно ниво той инхибира образуването и освобождаването на лимфокини включително на интерлевкин-2 (Т-клетъчно растежен фактор, TCGF). Циклоспоринът блокира намиращите се в покой Т-лимфоцити във фаза G0 или G1 на клетъчния цикъл и чрез активиране на Т-клетките той инхибира антиген предизвиканото освобождаване на лимфокини. Ефектите на циклоспорина върху лимфоцитите са специфични и обратими. За разлика от цитостатиците той не потиска хемопоезата и не засяга функцията на фагоцитите. Пациентите лекувани с циклоспорин са по-малко податливи към инфекция отколкото тези получаващи други имunosупресори. Успешна трансплантация на паренхимни органи и костен мозък са били извършени на хора, използвайки циклоспорин за предотвратяване и лечение на отхвърлянето на присадката или на реакцията на присадката и пациента (GVHD). Терапевтичните ефекти на циклоспорина са доказани още при различни известни заболявания или очаквани да бъдат от автоимунен произход.

## **5.2. Фармакокинетични свойства**

### **РЕЗОРБЦИЯ И БИОНАЛИЧНОСТ**

Резорбцията на циклоспорина се характеризира със значителна вътре- и между индивидите вариабилност, но се повлиява съществено от начина на дозиране на продукта. Мястото на резорбция на циклоспорина е главно дуоденума и илеонума, но известна част може да се резорбира в илеума и дебелите черва. Средната бионаличност на циклоспорина е 30%. Пикова концентрация на циклоспорина се наблюдава в течение на 1-6 часа след орално приложение. При някои пациенти могат да се наблюдават две пикови криви, чието увеличение се дължи на ускорена резорбция след хранене или на ентерохепатална циркулация. Наличието на цитохром P450 3A в стената на тънките черва предизвиква намаление на бионаличността, защото циклоспорина се метаболизира преди да достигне общото кръвообращение. Резорбцията на циклоспорина е намалена по време на диария и повишена в случай на празен стомах. Резорбцията на циклоспорина се повлиява значително от дължината на тънките черва. При деца дозата за поддържане на терапевтични нива намалява, тъй като техните тънки черва нарастват с времето. Резорбцията на циклоспорина се намалява при промени във функциите на тънките черва: иеюно-илеален байпас, заболяване на Крон, недостатъчна жлъчна секреция, кръвнорadiaционен ентерит и GVHD. Частта на резорбирания циклоспорин е по-ниска при черни пациенти (приблизително 30%) в сравнение с белите пациенти (приблизително 39%). Бионаличността се повишава при повишени серумни нива на триглицеридите и се намалява при повишени нива на хемоглобина. Храна с високо съдържание на мазнини може да индуцира липазите в черния дроб, което води до увеличение концентрацията на циклоспорина в кръвта. Едновременно прилагане на циклоспорин и алфа-токоферил-полиетилен-гликол 100 (TPGS) водоразтворима форма на витамин Е значително увеличава бионаличността на орално приложения циклоспорин при деца.

### **РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ**



Приблизително 33-47% от общото количество на циклоспорина е установено в плазмата. От тази част 90% се свързва с плазмените протеини и главно липопротеини. 4-9% от циклоспорина е локализиран в лимфоцитите, 5-12% в гранулоцитите и 41-58% в еритроцитите. Циклоспоринът е липофилен и затова се натрупва в мастите на организма. Количеството на циклоспорина съдържащо се в черния дроб, панкреаса и бъбреците е по-високо отколкото в плазмата. Циклоспоринът може също да бъде открит в ретикулоендотелната и ендокринната система. Той се разпределя в много тъкани и органи в организма и също преминава в кърмата. Най-високите концентрации на циклоспорина са в мастните тъкани и панкреаса, но големи количества могат също да бъдат установени в бъбреците, черния дроб, слезката, костния мозък, сърцето, аортата, кожата, очите и синовиалната течност. Обемът на разпределение на циклоспорина варира от 3,5 до 13 l/kg. Той е малко по-висок при жени, отколкото при мъже поради по-високо съдържание на мазнини в организма на жените. При бъбречно трансплантирани пациенти обема на разпределение е 4,5 l/kg, при пациенти с чернодробна недостатъчност е 3,9 l/kg и при деца със сърдечна недостатъчност е 0,9 l/kg. Обемът на разпределение при деца диабетици е висок – приблизително 15 l/kg и при пациенти след костномозъчна трансплантация той се променя по време на лечението. При започване на лечението неговата средна стойност е 27,2 l/kg, но след 3 седмици се намалява до 21,8 l/kg.

### БИОТРАНСФОРМАЦИЯ

В човешкия организъм циклоспорина се метаболизира напълно от ензимната система на монооксидазите катализирано от цитохром P450 3A до много основни метаболити. Досега повече от 25 метаболита са химически идентифицирани. Ензимите участващи в биотрансформацията на циклоспорина са представени по-специално в ендоплазматичния ретикулум на чернодробните клетки и в стомашно-чревния тракт. Биотрансформацията започва чрез образуването на 3 основни метаболита от които два са монохидроксилирани производни (AM1 и AM9) и третия е N-деметирирано производно (AM4N) на изходния циклоспорин. Втората група от основни метаболити се образува чрез последователно окисление на по-горните метаболити на стереоспецифични места при 1,4,6 и 9-та циклична недекапептидна аминокиселина. Вторичните метаболити представени като глюкуронови и сулфатни конюгати стават върху хидроксилната група при  $\beta$ -C на първата естествена аминокиселина на циклоспорина. Другите хидроксилни и карбоксилни групи подходящи за конюгация се образуват върху основните метаболити. Въпреки значителните различия между индивидите AM1, AM9, AM1c и AM4N са най-честите метаболити установени при хора. Имуносупресивната активност на метаболитите на циклоспорина е значително по-ниска сравнена с тази на майчината субстанция. Най-ефективният метаболит AM1 запазва от 10 до 20% от активността на циклоспорина. Имуносупресивната активност на метаболитите намалява пропорционално на увеличаването на полярността на метаболитите. Разпределението на метаболитите на циклоспорина в тъканите не е еднаква. Сравнено с кръвта значително по-високи концентрации са установени в мастните тъкани и панкреаса (40%). Най-високите концентрации могат да бъдат открити в черния дроб и бъбреците (190%). Токсичността на метаболитите на циклоспорина бе ниска при опитите на експериментални животни и не може окончателно да се каже че тя участва в хепатотоксичността и нефротоксичността на циклоспорина.

Едновременно прилагане на лекарства, които не взаимодействат със системата на цитохром P450 може да повлияе метаболизма на циклоспорина. Индукторите на цитохром P450 намаляват концентрацията на циклоспорина в кръвта, докато инхибиторите на цитохром P450 я повишават. Сока от грейпфрут също повлиява метаболизма на циклоспорина и затова пациентите трябва да го избягват.

### ЕЛИМИНИРАНЕ

Клирънс на циклоспорина варира от 0,28 до 3 l/kg/h. Основният път на елиминиране на циклоспорина е с жлъчната екскреция. Част от елиминирания чрез жлъчката циклоспорин се резорбира отново. Елиминирането на циклоспорина от кръвта е двуфазно. Крайният биологичен полуживот на Equoral варира между 8-18 часа (средно 8,4 часа). Циклоспоринът преминава в кърмата като концентрациите му са малки и варират от 16 до 263 ng/ml. По-голямата част от елиминирания циклоспорин се изключва с фекалията.



причина кърменето трябва да се избягва. Малко количество циклоспорин се излъчва в непроменен вид с урината (0,1-6% от приетата доза). При пациенти с обширно изгаряне плазменият полуживот е 1-2 часа. По-кратък плазмен полуживот бе установен при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност, при деца и по-възрастни хора и при деца с диабет. Клирънс на циклоспорин не се повлиява значимо от хемодиализа. По-малко от 1% от дозата на циклоспорин се възстановява в диализата. Плазмофорезата има само минимален ефект върху клирънса на циклоспорин.

Equoral е нов орално съдържащ циклоспорин продукт създаден чрез дисперсия на желеподобни частици във водна среда. Този нов продукт води до повишена бионаличност и по-ниска променливост във фармакокинетиката на циклоспорин. В допълнение нивата на циклоспорин в кръвта не се променят значимо при поддържащо лечение.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Проучвания за канцерогенна активност са проведени върху мъжки и женски плъхове и мишки. При 78 седмично проучване на мишки в дози 1, 4 и 16 mg/kg дневно са открити данни за статистически значимо увеличение на лимфоцитни лимфومي при женските животни, като честотата на случаите с хепатоцелуларен карцином при средни дозировки на мъжки животни значимо надвишават тези в контролната група. При 24 седмично проучване на плъхове в дози 0,5, 2 и 8 mg/kg/дневно е наблюдавано в ниски дози увеличение на случаите с аденома на инсуларните клетки на панкреаса в сравнение с контролната група. Хепатоцелуларният карцином и аденома на инсуларните клетки на панкреаса не са дозово зависими.

Повишената честота на злокачествени заболявания се смята за усложнение на имunosупресивната терапия. Най-честите форми на неоплазми са не-ходжкиновите лимфом и рака на кожата. Рискът от неоплазми е по-висок при лечение с циклоспорин в сравнение с нормалната, здрава популация, но е сравнима с тази от пациентите лекувани с други имunosупресори. Има данни, че намалението на дозата или прекратяването на лечението може да предизвика обратно развитие на лезиите.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Ethanol Polyglycerol (3) oleate, Polyglycerol (10) oleate, Polyoxyl hydrogenated castor oil

### **6.2. Несъвместимости**

Може да се наблюдава сорбция на циклоспорин, ако продуктът се съхранява в пластмасови съдове. Затова пластмасови съдове не могат да се използват за разреждане.

### **6.3. Срок на годност**

24 месеца за интактна опаковка. След първото отваряне на флакона продуктът трябва да се използва в продължение на 2 месеца.

### **6.4. Специални предпазни мерки за съхранение**

Продуктът трябва да се съхранява в оригинален флакон при температура варираща от 20 до 25 °C. Температури под 20 °C могат да предизвикат помътняване на продукта. В такъв случай се препоръчва продуктът да се затопли до стайна температура (25 °C) с оглед да се възстанови неговата оригинална наличност. Евентуално помътняване не повлиява ефективността на продукта или неговата дозировка.

Лекарствения продукт не трябва да се съхранява на студено място и трябва да се пази от замръзване.



## **6.5 Вид на опаковката**

а) 50 ml кафяв стъклен флакон, спираща гума, алуминиев печат, пластмасова капачка на винт с гума отвътре, дозираща пипета и пластмасова добавка със сонда в пластмасова кутия, оформена покривка на полистирен, указания за използване на дозиращия апарат, листовка за пациента, хартиена папка.

б) 50 ml кафяв стъклен флакон, спираща гума, алуминиев печат, пластмасова устойчива капачка с вмъкната гума, дозираща пипета и пластмасова добавка със сонда в пластмасова кутия, оформена покривка на полистирен, указания за използване на дозиращия апарат, листовка за пациента, хартиена папка.

## **6.6. Указания за употреба**

Equoral се измерва с приложената дозираща пипета и разрежда с портокалов сок или друга безалкохолна напитка (сок от грейпфрут не се препоръчва) в съотношение 1:20. За разреждане използвайте стъклени или порцеланови съдове (съдове направени от пластмаса не се препоръчват). Полученото питие трябва да се изпие цялото наведнъж, като евентуално остатък в съда трябва да се промие с малко количество от разредителя и да се изпие. Външните части на дозиращата пипета трябва да се избършат след употреба със салфетка и дозиращата пипета трябва да се постави обратно в защитната кутия. Дозиращата пипета не трябва да се измива с вода, алкохол или друга течност и трябва да се използва винаги само ако е абсолютно суха. Приложени са и указанията за използване на дозиращия апарат.

## **7. Притежател на разрешението за употреба**

IVAX Pharmaceuticals s.r.o.  
Ostravska 29, 747 70 Opava-Komarov  
Чехия

## **8. Регистрационен номер**

20040566

## **9. Дата на разрешението за употреба**

18.12.2004

## **10. Дата на последната редакция на текста**

Март 2009

